كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2021 Thèse N° 121

Les biosimilaires dans le cancer du sein: expérience du service d'oncologie médicale du centre hospitalier Universitaire de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02/07/2021

PAR

Mme Nada EL IDRISSI DAFALI

Née Le 27 Mars 1994 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Biosimilaires- Trastuzumab-Cancer du sein-Cancer du sein HER 2+

JURY

Mme.	L. ESSAADOUNI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
Mme.	R. BELBARAKA Professeur d'Oncologie médicale	RAPPORTEUR
Mme.	S. ZAOUI Professeur de Pharmacologie	JUGES

بسم الله الرحمن الرحيم
قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا
عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا
عَلَّمْتَنَا ط إِنَّكَ
أَنْتَ الْعَلِيمُ
الْحَكِيمُ
سورة البقرة- الآية 32
صدق الله العظيم

Serment d'hypocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatologie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie – générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

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

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie -Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino - Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro - entérologie	HAJHOUJI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie

BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOUD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de Catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021

DEDICACES

Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....

Je dédie cette thèse

A Allah tout puissant
Qui m'a inspiré
qui m'a guidé dans le bon chemin.
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.

A ma très chère mère
Salima Sounny Slitine

Aucune dédicace, aucun mot ne saurait exprimer tout le respect, tout l'attachement ; toute l'affection et tout l'amour que je porte envers une mère aussi exceptionnelle dont j'ai la fierté d'être la fille.

Ta noblesse et ta bonté sont sans limites .Je n'ai jamais manqué de rien auprès de toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes cotés pour me consoler quand il fallait .Tu es et tu resteras irremplaçable dans ma vie ma maman chérie, ma meilleure amie.

Que ce travail soit la récompense de tous les sacrifices que tu t'es imposée afin d'assurer mon bien être, et l'exaucement de tes prières tant formulées, et que Dieu le tout puissant, préserve ton sourire et t'assure une bonne santé et une longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mon cher père
My abdelaziz El idrissi Dafali

Plus qu'un père, tu as toujours été mon meilleur ami et mon confident. Ta simplicité de vivre, ton optimisme et ton grand cœur m'ont appris l'essence de la vie.

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme.

Cher papa, merci pour ta présence rassurante. Merci pour tout l'amour que tu procures à notre petite famille….

Puisse cette thèse symboliser le fruit de tes longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.

Puisse Dieu, le tout puissant, te protège et t'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

A mon cher époux et bien aimé
Mohammed El fadli

A la personne qui m'a entourée de tendresse et d'attention, Je remercie Allah d'avoir croisé nos chemins

Aucune dédicace aussi expressive qu'elle soit ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi….

Ton soutien moral a été une grande motivation pour moi

Ce travail est aussi le tien, et c'est grâce à ton soutien et à tes encouragements qu'il a pu être réalisé.

Que notre amour soit éternel…Puisse Dieu le tout puissant m'aide à t'apporter tout le bonheur et l'amour que tu mérites

A ma très chère sœur Salwa

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour que j'ai envers toi

Je te souhaite la réussite dans ta vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour te combler

J'implore Dieu qu'il nous garde, à jamais, unies et entourées de tendresse, joie et prospérité.

« Love you dear sister and best friend »

A ma très chère sœur Nouha

Mon amour et mon attachement à ma petite sœur sont sans limite.

Je te souhaite un très bon parcours dans tes études et j'éspère qu'à travers ce modeste travail je te donnerai le bon exemple.

May God protect you and guide you on the right path.

"I Love you so much and I want you to know that you are one of the gifts God sent to us»

A mes chères grands mères

Vos prières et vos encouragements ont été pour moi un grand soutien moral.

Que ce travail soit un témoignage de mon amour et de mon admiration pour vous.

A mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines, à toute la famille :

El Idrissi dafali, Sounny Slitine ,Benhiba ;Tebaa, Benmansour

J'aurais aimé vous rendre hommage un par un.

Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie .Que dieu vous garde et vous préserve

A tous les membres de ma belle famille

A mon cher beau père Abdelatif El fadli, à ma chère belle mère Zakia Kabbaj, à mon beau frère Ismail et ma belle sœur Meryem.

A ma belle sœur Imane, son mari Mehdi et leur petite fille, princesse Jana

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A la mémoire de :

Mes grands pères , et tous les membres de ma famille qui nous ont quittés. Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvre de sa sainte miséricorde.

A mes très chères amies

Je ne peux vous citer toutes, car les pages ne le permettraient pas, et je ne peux vous mettre en ordre, car vous m'êtes toutes chères ….

Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite dans la vie.

Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour

A mes amis et collègues

Votre amitié m'est très précieuse.

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

Que ce travail soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

REMERCIEMENTS

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

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Pr .L.ESSAADOUNI

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'assurer la présidence de cette thèse. Durant notre formation, nous avons eu le privilège de bénéficier de votre sens professionnel. Votre culture scientifique et votre simplicité exemplaire sont pour nous un objet d'admiration et de profond respect.

Permettez-nous de vous exprimer, cher maître, notre profonde gratitude et notre grande estime.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE:

Pr. R. BELBARAKA

Vous nous avez faits l'honneur d'accepter de diriger ce travail, que vous avez suivi de très près. Vous nous avez toujours accueillis avec chaleur, sympathie et modestie. Vos qualités humaines n'ont d'égal que votre compétence professionnelle et qui seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et notre très haute considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE :

Pr. S. ZAOUI

Vous nous faites le grand honneur de prendre part au jugement de ce travail. Nous
avons eu l'occasion d'apprécier vos qualités humaines, vos qualités professionnelles qui
ont toujours suscité notre admiration.
Veuillez accepter, cher Maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la
reconnaissance que nous vous témoignons..

A tout le personnel médical et paramédical
du service d'oncologie médicale du centre hospitalier
universitaire de Marrakech

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

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Répartition des patientes selon la parité

Tableau II : Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux

Tableau III : Récapitulatif des facteurs de risque du cancer de sein retrouvés chez nos patientes

Tableau IV : Intervalle de diagnostic

Tableau V : Répartition selon la modalité de confirmation histologique

Tableau VI : Répartition des patientes selon la valeur de l'antigène Ki67

Tableau VII : Répartition selon les résultats de CA15-3

Tableau VIII : Répartition selon la classification TNM

Tableau IX : Répartition selon les protocoles de chimiothérapie

Tableau X : Evaluation de l'efficacité du traitement en situation néoadjuvante et en situation palliative

Tableau XI : Profil de sécurité du patient

Tableau XII : Estimation du coût financier pour un an de traitement

Tableau XIII : Différences entre les médicaments chimiques dits à petites molécules et les biomédicaments

Tableau XIV : Terminologie des médicaments biosimilaires

Tableau XV : Récapitulatif des différences entre le biosimilaire et le générique

Tableau XVI : Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017

Tableau XVII : Principaux effets indésirables du Trastuzumab

Tableau XVIII : Etudes avec du trastuzumab biosimilaire

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patientes selon l'origine géographique
Figure 2 : Répartition selon la tranche d'âge
Figure 3 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique
Figure 4 : Circonstances de découverte
Figure 5 : Répartition selon la localisation du sein
Figure 6 : Signes cliniques révélateurs
Figure 7 : Répartition selon la taille tumorale clinique selon la classification TNM
Figure 8 : Ganglions cliniquement palpables selon la classification TNM
Figure 9 : Répartition des cas selon la classification ACR
Figure 10 : Répartition selon le type histologique
Figure 11 : Répartition selon le grade SBR.
Figure 12 : Répartition selon la présence ou absence d'emboles vasculaires
Figure 13 : Répartition des patientes en fonction de l'expression des récepteurs hormonaux
Figure 14 : Répartition selon la surexpression de HER2
Figure 15 : les bilans radiologiques demandés chez nos patientes
Figure 16 : Répartition des métastases en fonction du siège
Figure 17 : Répartition des cas selon le geste chirurgical
Figure 18 : Volume tumoral irradié
Figure 19 : Classification selon le type de chimiothérapie
Figure 20 : Processus de fabrication complexe
Figure 21 : L'Économie potentielle des biosimilaires dans les EU et États-Unis,pour 8 produits clés en2015-2020
Figure 22 : Différentiel entre le prix public moyen d'un biosimilaire à son lancement et prix du princeps en Europe
Figure 23 : Biothérapies avec brevets expirés
Figure 24 : Développement d'un biomédicament biosimilaire
Figure 25 : Structure d'une immunoglobine G (IgG).
Figure 26 : Trastuzumab :Anticorps humanisé anti-HER2
Figure 27 : Mécanisme d'action du trastuzumab
Figure 28 : Brevets des biothérapies en Europe et Etats Unis

ABREVIATIONS

Liste des abréviations

ACR : American college of radiology

ACMO : Anticorps monoclonal

ADCC : Antibody-dependentcell-mediatedcytotoxicity

AEG : Altération de l'état général

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATCD : Antécédant

BPCI Act : Biologics Price competition and innovation Act

CA15-3 : Cancer antigen 15-3

CDR : Complementarity determining regions

CDC : Complement-Dependent Cytotoxicity

CESB : Comité d'experts de la standardisation biologique

CHMP : Comité des médicaments à usage humain

CL : Domaine constant

CO : Contraception orale

EGF : Epidermal growth factor

EMA : Agence européenne du médicament

Fab : Fragment de liaison antigène

FC : Fragment cristallisable

FDA : Food and Drug administration

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire

FISH : Fluorescence in situ hibridization

HER 2 : Human epidermal Growth factor Receptor-2

Ig : Immunoglobuline

IMS : intercontinental marketing services

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LEEM : Les entreprises du médicament

Nk : Natural killer

Mtor : Mammalian target of rapamycin

OECD : organisation for economic co-operation and developpement

OMS : Organisation mondiale de la santé

PBU : Produit biologique ultérieur

PC : Pharmacocinétiques

PCR : Réponse complète histologique

PD : Pharmacodynamique

PDGFR : Platelet-derived growth factor receptors

RECIST : Response evaluation Criteria in solid Tumors

RH : Récepteurs hormonaux

SBR : scraff bloomc et richarson

UE : Union européenne

VEGFR : Receptor for vascular endothelial growth factor

VL : Domaine variable

PLAN

INTRODUCTION 1

MATÉRIELS ET MÉTHODES 3
I. Type d'étude : 4
II. Critères d'inclusion et d'exclusion : 4
1. Critères d'inclusion : 4
2. Critères d'exclusion : 4
III. Collecte des données et mesures des résultats : 5
IV. Analyse statistique : 5

RESULTATS 6
I. Etude descriptive 7
1. Description de la population étudiée 7
2. Origine géographique et ville de résidence : 7
3. Age : 7
4. Le sexe : 8
5. Parité : 8
6. Statut hormonal et âge de la ménopause : 9
7. Antécédents : 9
8. Facteurs de risque divers : 10
II. DONNE11ES DIAGNOSTIQUES : 11
1. Délai de consultation : 11
2. Circonstances de diagnostic : 11
3. Siège de la tumeur : 12
4. Signes cliniques : 12
5. Taille clinique de la tumeur : 13
6. Statut des ganglions axillaires 13
7. Examens para cliniques-diagnostique : 14
8. Caractéristiques anatomopathologiques 15
9. Bilan d'extension.....18
10. Classification TNM 20
III. Données Thérapeutiques : 20
1. Traitements locaux régionaux : 20
2. Traitements systémiques : 22
IV. Efficacité thérapeutique : 25
V. Tolérance thérapeutique : 25
VI. Cout du traitement : 26

DISCUSSION 27
I. Biothérapies et biosimilaires : 28
1. Généralités : 28
2. Définitions : 29
3. Terminologie : 34
4. Différences entre biosimilaires et génériques : 34

5. Intérêt des médicaments biosimilaires....36
6. Aspects réglementaires des biosimilaires :conditions des AMM....36
7. Intérêt médico économique des biosimilaires....38
8. Biothérapies avec brevets expirés 41
II. Qualité pharmaceutique des biosimilaires : 41
1. Procédé du développement des biosimilaires : 43
2. Bioéquivalence pharmacocinétique : 46
3. Efficacité thérapeutique, profil de sécurité et immunogénicité des biosimilaires : 47
4. Caracactéristiques des biosimilaires 50
5. Interchangeabilité entre biosimilaires et princeps : 50
III. Biosimilaires en oncologie : 52
1. Généralités : 52
2. Rappels : 54
IV. Biosimilaires dans le cancer du sein 61
1. Rappel sur le trastuzumab 62
2. Biosimilaires du trastuzumab : 68

CONCLUSION 77

ANNEXE 79

RÉSUMÉS 84

BIBLIOGRAPHIE 91

INTRODUCTION

Les progrès dans la caractérisation du cancer ont conduit à l'essor des thérapies biologiques qui ont remarquablement amélioré le pronostic du cancer. Cependant, le poids financier de ces médicaments a été un facteur limitant leur accessibilité pour les systèmes de santé et les patient(e)s, en particulier dans les pays à faible revenu [1]. En conséquence, des thérapies biosimilaires ont été développées pour réduire ce poids, améliorant ainsi l'accès au traitement en particulier pour les cancers les plus courants, y compris le cancer du sein [1,2]. Un biosimilaire est un médicament qui présente une similarité de qualité, d'efficacité et de sécurité avec son princeps déjà autorisé à la commercialisation [3].

Dans le monde, le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez les femmes, souvent en raison d'un manque de diagnostic précoce ou d'accès à un traitement adéquat [4]. Environ 15 à 20 % des femmes atteintes d'un cancer du sein ont un cancer HER2 positif [5,6]. Cette caractéristique a été associée à un mauvais pronostic jusqu'à l'arrivée du Trastuzumab au début des années 2000 [3,7,8]. Cet anticorps monoclonal ciblant le récepteur HER2 a considérablement amélioré le pronostic des cancers du sein HER2 positifs en termes de survie et de qualité de vie, utilisé seul ou en association avec la chimiothérapie [5,9,10]. Cependant, son coût élevé l'a rendu inaccessible à de nombreux patient (e)s et établissements de santé [11,12]. Des biosimilaires du trastuzumab ont été développés pour enrichir le paysage thérapeutique des cancers du sein HER2-positifs, en offrant des résultats cliniques similaires à leur molécule de référence, à un coût moindre [2,13,14].

L'objectif de notre travail c'est de rapporter notre expérience au sein du service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech concernant l'utilisation du biosimilaire du Trastuzumab (Hertraz) chez des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2 positif tout en rapportant leurs données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques avec un focus particulier pour les données d'efficacité et de tolérance du biosimilaire.

Ainsi, nous allons essayer de mettre en évidence le gain économique apporté par le recours à ce traitement innovant dans notre contexte marocain.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

I. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective menée dans le service d'oncologie médicale du Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI de Marrakech (Maroc) sur une période de 4 ans (2017, 2018 ; 2019, et 2020).

II. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

Patientes atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement tout stade confondu (localisé, localement avancé et métastatique) :

- Avec surexpression de l'oncoprotéine HER2 : un score 3+ à l'immunohistochimie ou un score 2+ avec amplification FISH positive indépendamment de l'expression ou non des récepteurs hormonaux (récepteurs à l'œstrogène, récepteurs aux progétérones)
- Et qui ont reçu le Trastuzumab biosimilaire Hertraz™ .

2. Critères d'exclusion :

- Patientes dont le dossier médical est incomplet (concernant les caractéristiques de la tumeur) ou introuvable.
- Maladie métastatique non spécifiée d'origine mammaire
- Cancer du sein HER2-négatif
- patientes qui ont reçu moins de 3 cures du biosimilaire Hertraz™

III. Collecte des données et mesures des résultats :

Les données ont été recueillies à l'aide d'un formulaire de collecte de données préalablement établi. Ce formulaire a été rempli pour chaque patiente et comprenait des données épidémiologiques cliniques et paracliniques, les résultats thérapeutiques, les effets indésirables du biosimilaire (Annexe 1)

Concernant les données d'efficacité du biosimilaire nous nous sommes basés sur :

- Les données de la réponse pathologique complète (PCR) après traitement néoadjuvant : La pCR a été définie comme l'absence de cellules tumorales invasives dans le sein et les ganglions axillaires.
- Le taux de réponse objective pour les patientes avec maladie métastatique selon les critères RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours).
- Une réponse complète (RC) a été définie comme la disparition de toutes les lésions tumorales.
- Une réponse partielle (RP) a été définie comme une diminution d'au moins 30 % de la somme des plus grands diamètres de la taille des lésions ciblées.
- Une progression comme une croissance de ≥20 % de la somme des plus grands diamètres de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions.
- La survie sans progression a été calculée à partir de la date de début du traitement jusqu'au diagnostic de progression ou jusqu'à la date de la dernière visite.

IV. Analyse statistique :

Pour réaliser une analyse descriptive, nous avons utilisé des pourcentages pour les variables qualitatives et des moyennes pour les variables quantitatives. Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Excel, puis l'analyse statistique a été faite par le logiciel SPSS 20.

RESULTATS

I. Etude descriptive

1. Description de la population étudiée

Le nombre total de dossiers recueillis à l'issu de la collecte des données était de 181 patientes suivies au service d'oncologie médicale du CHU de MARRAKECH.

2. Origine géographique et ville de résidence :

Les patientes sont originaires de différentes villes et régions, avec une prédominance rurale estimée à 56% (figure n°1).

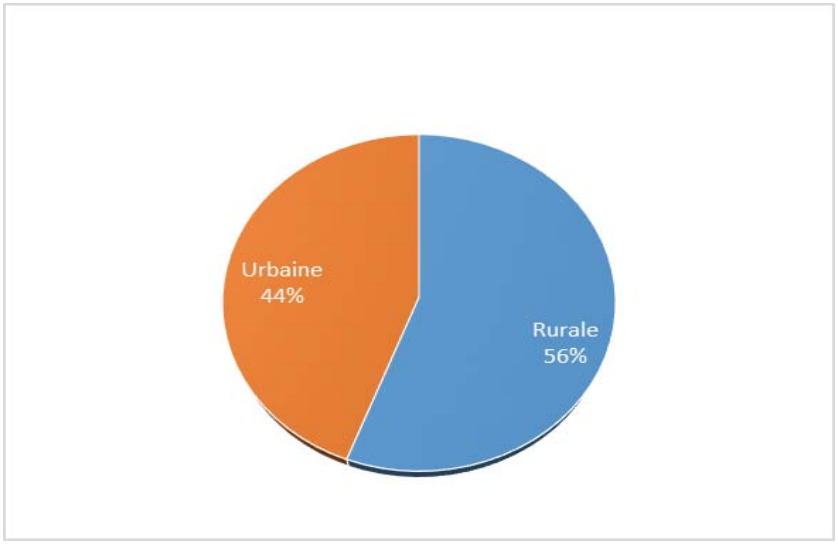


Figure 1 : Répartition des patientes selon l'origine géographique

3. Age :

L'âge moyen dans notre série était de 47.7 ans avec des extrêmes de 25 ans et de 82 ans (figure n°2).

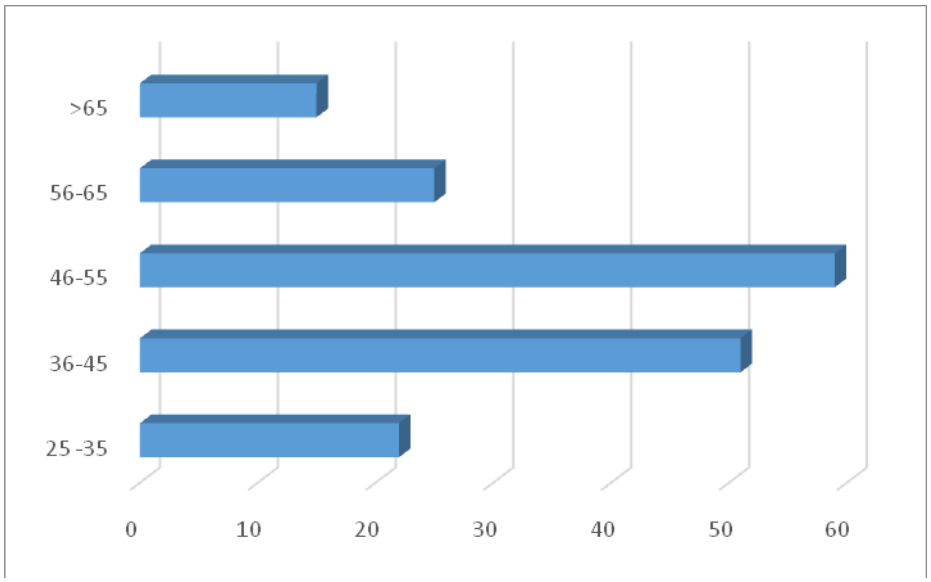


Figure 2 : Répartition selon la tranche d'âge

4. Le sexe :

Aucun patient de sexe masculin n'a été identifié dans notre étude, on avait une population exclusivement féminine.

5. Parité :

Les multipares représentaient la majorité avec un pourcentage de 69%, alors que les nullipares représentaient 13 % de l'échantillon étudié, (tableau N°I).

Tableau I : Répartition des patientes selon la parité.

Parité	Fréquence	Pourcentage
Nullipares	24	13%
Paucipares(≤2enfants)	32	18%
Multipares(≥3enfants)	125	69%

6. Statut hormonal et âge de la ménopause :

Les patientes ménopausées ont représenté 42.54% des cas (77 patientes). L'âge de la ménopause a été compris entre 36 ans et 57 ans, avec une moyenne d'âge de 50.21 ans. 45 patientes ont eu une ménopause tardive au-delà de 50 ans soit 58.44% des patientes ménopausées, tandis que les patientes en péri-ménopause étaient de l'ordre de 19 %(34 patientes) (figure n°3).

Les patientes toujours en activité génitale au moment du diagnostic ont représenté 38.67% des cas (70 patientes).

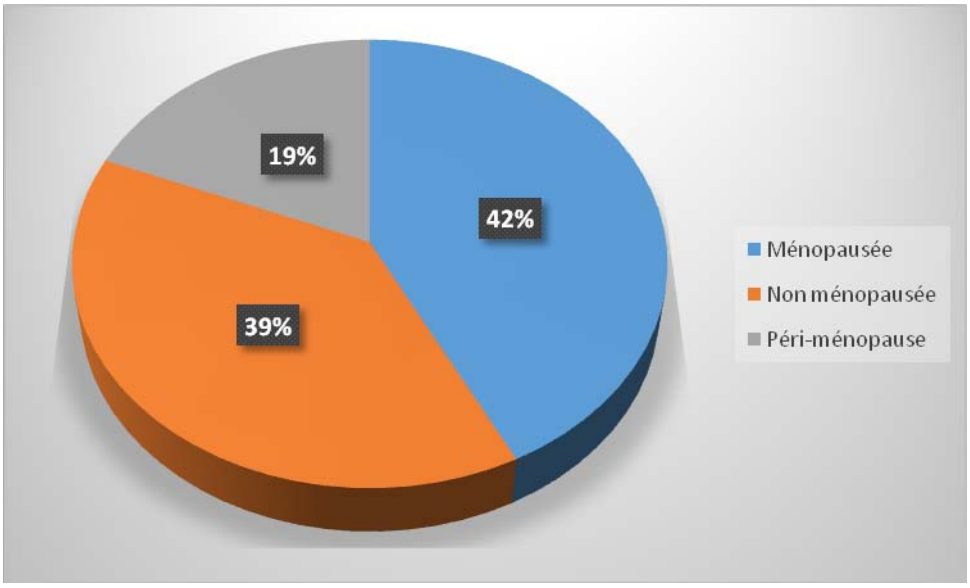


Figure 3 : Répartition des patientes selon le statut ménopausique

7. Antécédents :

Pour la présente étude, les données collectés lors de l' interrogatoire a révélé 25 cas d'antécédents familiaux de cancer dusein ce qui représente 13.81% des cas :

Un antécédent familial de cancer de sein au premier degré (mère, sœur, fille) a été trouvé chez 10 patientes.

Un antécédent familial de cancer de sein au deuxième degré (tante, grande mère) a été trouvé chez 15 patientes.

Aucun antécédent personnel de cancer gynéco-mammaire n'a été rapporté.

Le tableau II résume les autres antécédents de nos patientes ;

Tableau II : Antécédents personnels médicaux et chirurgicaux

Antécédents médicaux	Antécédents chirurgicaux
- Diabète: 28 cas (15.46 %) - Hypertension artérielle (HTA): 17 cas (9.39%) - Contraception orale: 86 cas (47.51%) - Tabac: 4 cas (2.2 %) - Traitement hormonal substitutif (THS) : 4 cas (2.2 %)	- Cholécystectomie: 3 cas - Goître: 7 cas - Polypectomie : 3 cas - Appendicectomie : 4cas

8. Facteurs de risque divers :

Il nous était difficile d'étudier certains paramètres et facteurs (régime alimentaire, exposition aux radiations, allaitement maternel, âge de la première grossesse) qui ne figuraient pas dans les dossiers.

Tableau III : Récapitulatif des facteus de risque du cancer de sein retrouvés chez nos patientes

Antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou uterus	25 patientes (13.81%)
Age des ménarches précoces≤ 12 ans	17 patientes (23.94%)
Ménopause tardive >50ans	65 patientes (35.91%)
Nullipares	24 patientes (13%)
Traitement hormonal substitutive	4 patientes (2.2%)

II. DONNEES DIAGNOSTIQUES :

1. Délai de consultation :

Le délai de diagnostic a été précisé chez 166 de nos patientes. La consultation a eu lieu dans 52% avant 6 mois dès la constatation de l'anomalie mammaire (tableau n°IV). Le délai moyen était de 9.21 mois. Les extrêmes étaient de 25 jours et 2 ans.

Tableau IV : Intervalle de diagnostic

Intervalle de diagnostic (mois)	Fréquence	Pourcentage (%)
< 3	3	2
[3-6]	83	50
[6-12]	63	38
> 12 mois	17	10
Total	166	100

2. Circonstances de diagnostic :

L'autopalpation d'un nodule a été retrouvée chez 156 patientes (86%). (figure n°4)

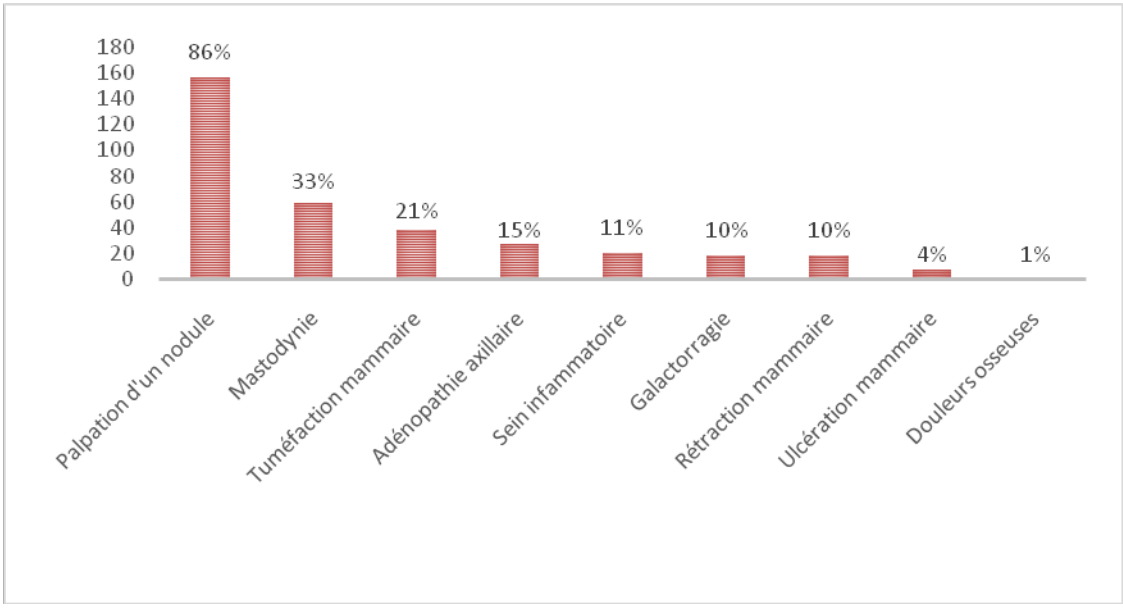


Figure 4 : Circonstances de découverte

3. Siège de la tumeur :

Le sein gauche était le plus atteint avec une fréquence de 52%. (Figure 5).

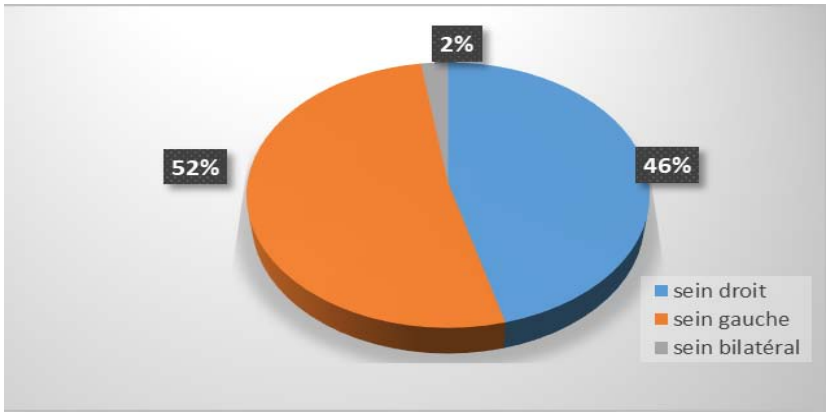


Figure 5 : Répartition selon la localisation du sein

4. Signes cliniques :

Les signes cliniques retrouvés lors de l'examen physique étaient dominés par la présence d'un nodule palpable dans 47% (soit 85 cas) suivi de l'aspect de peau d'orange chez 15 % des patientes et par la suite la rétraction du mamelon et l'ulcération mammaire (Figure n°6).

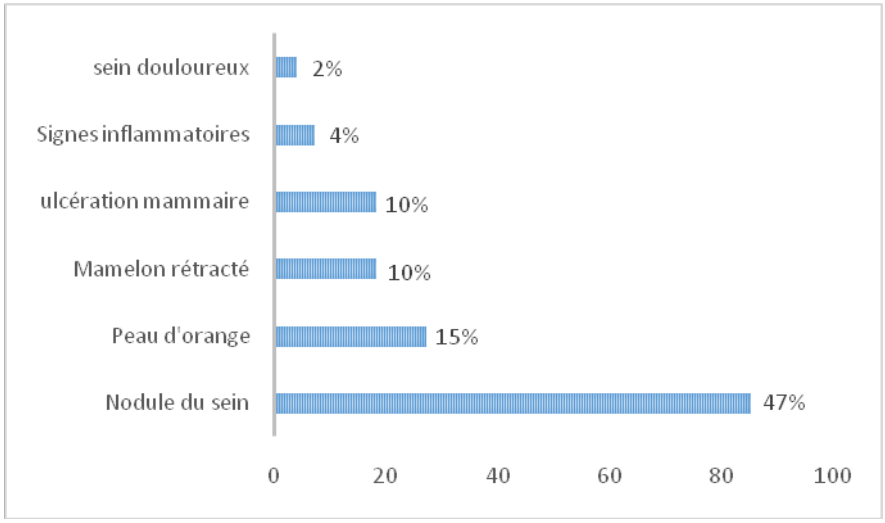


Figure 6 : Signes cliniques révélateurs

5. Taille clinique de la tumeur :

Les tumeurs classées T2 (2 et 5cm) ont été prédominantes à 50 %. (Figure 7)

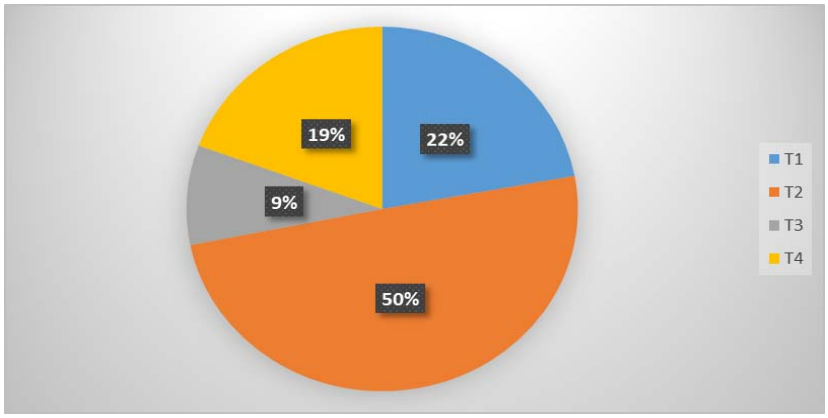


Figure 7 : Répartition selon la taille tumorale clinique selon la classification TNM

6. Statut GANGLIONNAIRE

Selon l'examen clinique des aires ganglionnaires axillaires et sus claviculaires homo et controlatérales et des comptes rendus anatomopathologiques des pièces opératoires, nous avons noté la prédominance des patientes sans atteinte ganglionnaire N0.

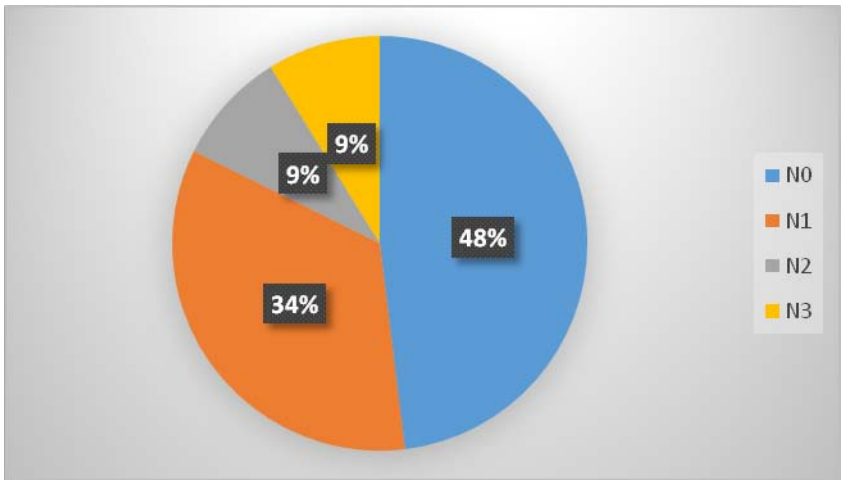


Figure 8 : ganglions cliniquement palpables selon la classification TNM

7. Examens para cliniques-diagnostique :

7.1. Echo-Mammographie :

Toutes les patientes ont bénéficié d'une mammographie complétée au besoin par une échographie mammaire. 79 % des lésions mammographies étaient ACR 5 selon la classification ACR, suivie par les lésions ACR4 dans 38 cas (21%) (figure n°9).

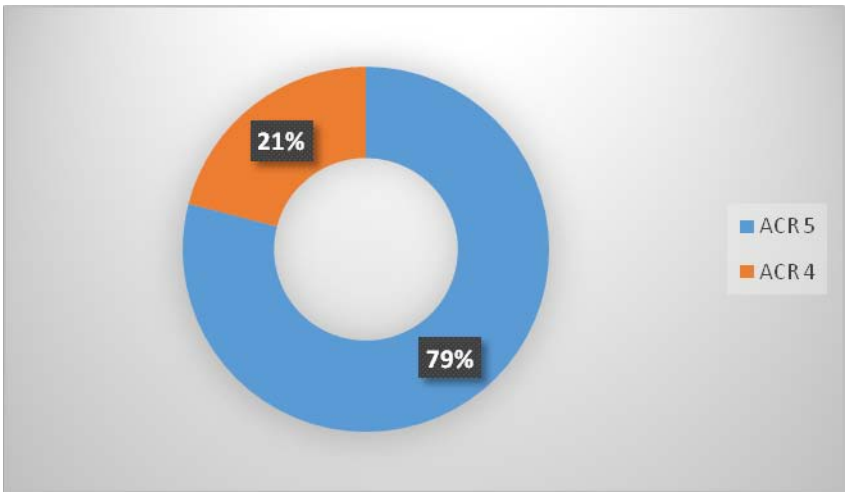


Figure 9 : répartition des cas selon la classification ACR

7.2. Biopsie mammaire :

Dans notre étude ; toutes les patientes ont bénéficié d'une biopsie avec étude anatomopathologique.

La micro biopsie au trocut était faite chez 143 patientes (86.15%). (Tableau n°V)

La technique de biopsie ne fut pas précisée chez 15 patientes.

Tableau V : répartition selon la modalité de confirmation histologique

Technique de biopsie	Nombre	Pourcentage (%)
Microbipsie	143	79
Examen extemporané	18	9.94
Biopsie chirurgicale	5	2.76
Non précisé	15	8.3
Total	181	100

8. Caractéristiques anatomopathologiques :

8.1. Type histologique :

Le type anatomopathologique le plus fréquent était le carcinome canalaire infiltrant chez 168 cas (93%). Le carcinome lobulaire infiltrant était retrouvé chez 11 patientes (figure n°10).

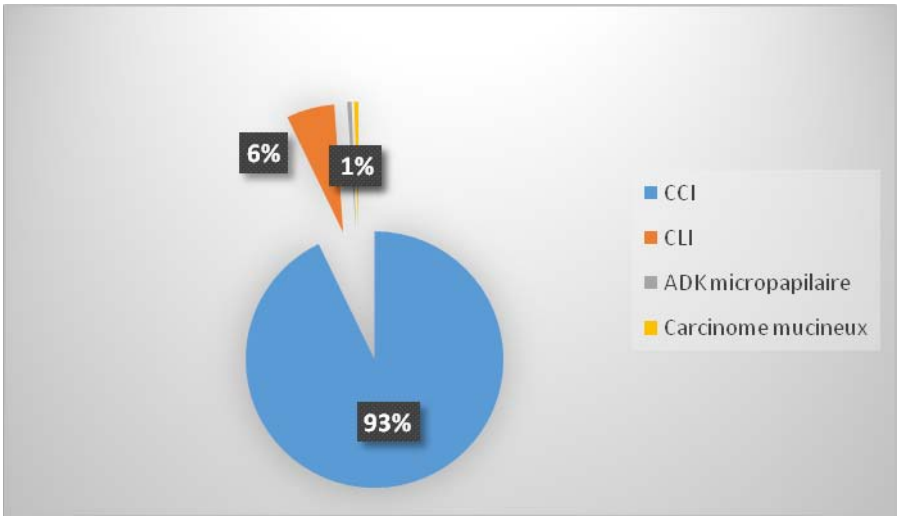


Figure 10 : Répartition selon le type histologique

8.2. Grade SBR :

Dans notre série, 53 % des patientes étaient classées SBR III (figure n°11).

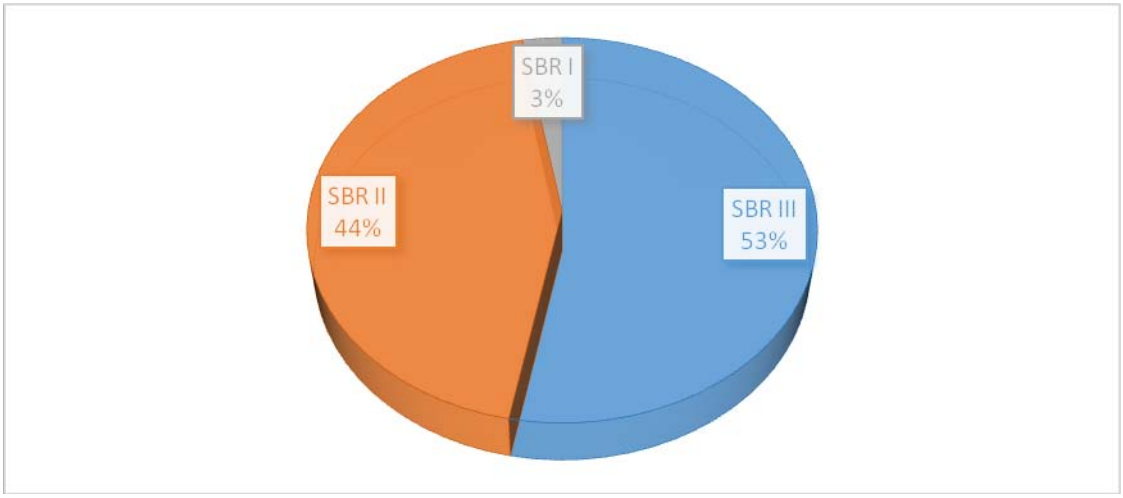


Figure 11 : répartition selon le grade SBR.

8.3. Emboles Vasculaires :

Dans notre série, les emboles vasculaires ont été mentionnés sur les compte rendus anatomopathologiques de nos patientes, ils étaient présents dans 66% des cas (figure n 12)

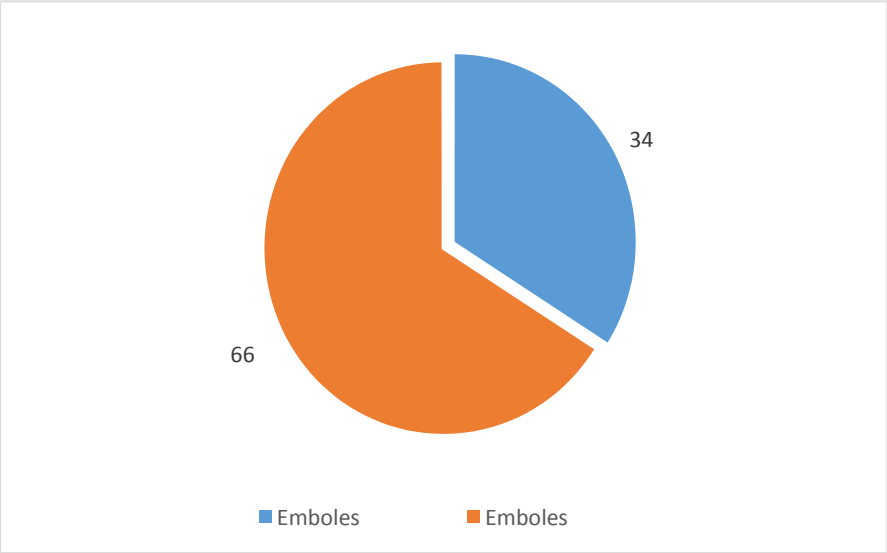


Figure 12 : répartition selon la présence ou absence d'emboles vasculaires

8.4. Statut des récepteurs hormonaux :

Les récepteurs hormonaux (RH) étaient exprimés chez 49 % des patientes contre 51 % des patientes qui avaient des tumeurs avec des récepteurs hormonaux négatifs (figure n°13).

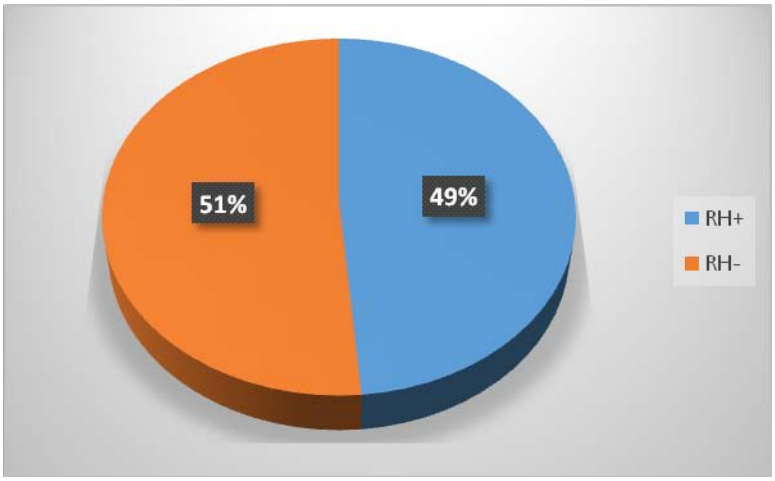


Figure 13 : Répartition des patientes en fonction de l'expression des recepteurs hormonaux

8.5. Statut de l'oncogène HER2 :

Le statut HER2 a été recherché chez 100% des cas. La tumeur est caractérisée d'HER2 positif d'emblée si un score 3+ est attribué en immunohistochimie (IHC) ce qui a était le cas chez 168 patientes, soit 92.8% de la population étudiée. Un test supplémentaire par méthode d'hybridation « in situ » par fluorescence (FISH) a été nécessaire chez 13 autres patientes chez qui l'IHC retrouvait une expression à 2+.

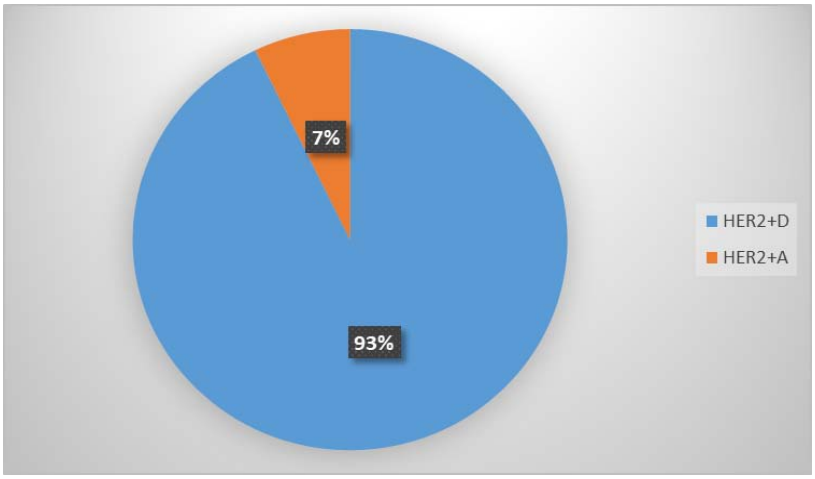


Figure 14 : répartition selon la surexpression de HER2

8.6. Ki 67 :

L'index de prolifération KI67 a été réalisé chez 161 patientes (89%).

Tableau VI : répartition des patientes selon la valeur de l'antigène Ki 67.

Ki 67	Fréquence	Pourcentage (%)
<15%	30	18,63
>15%	131	81,66
Total	161	100

9. Bilan d'extension :

9.1. Radiologique :

En ce qui concerne le bilan d'extension ;

- La TDM Thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez 89% des patientes. (161 patientes)
- La scintigraphie osseuse chez 66% des patientes. (119 patientes)
- Un complément d'IRM hépatique était nécessaire chez 2.2% des patientes. (4 patientes)
- 2 patientes ont bénéficié d'un PET scanner. (Figure 15)

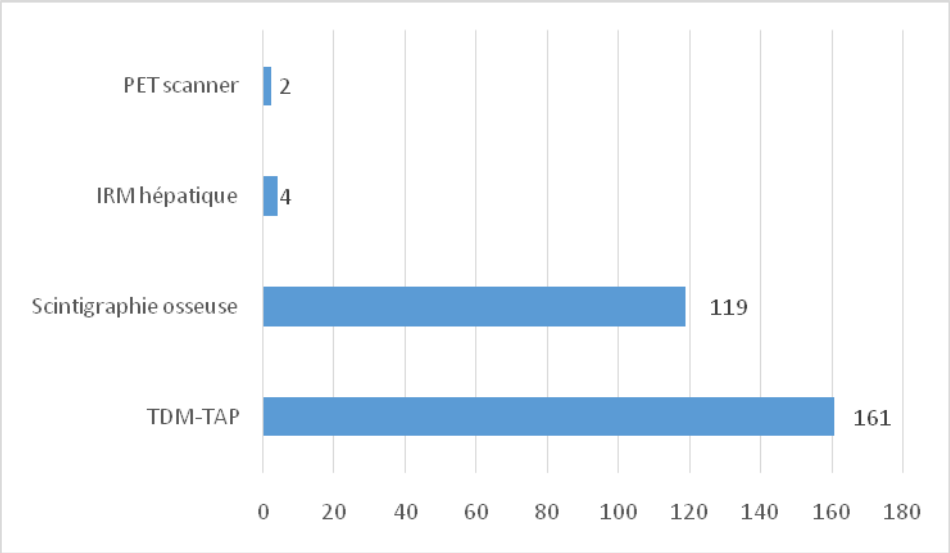


Figure 15 : les bilans radiologiques demandés chez nos patientes

Le bilan d'extension a révélé la présence de métastases chez 43 patientes (23.75%) dont 31 d'emblée au moment du diagnostic alors que 12 en rechute après prise en charge initiale.

Les sites métastatiques sont répartis sur la figure n° 16.

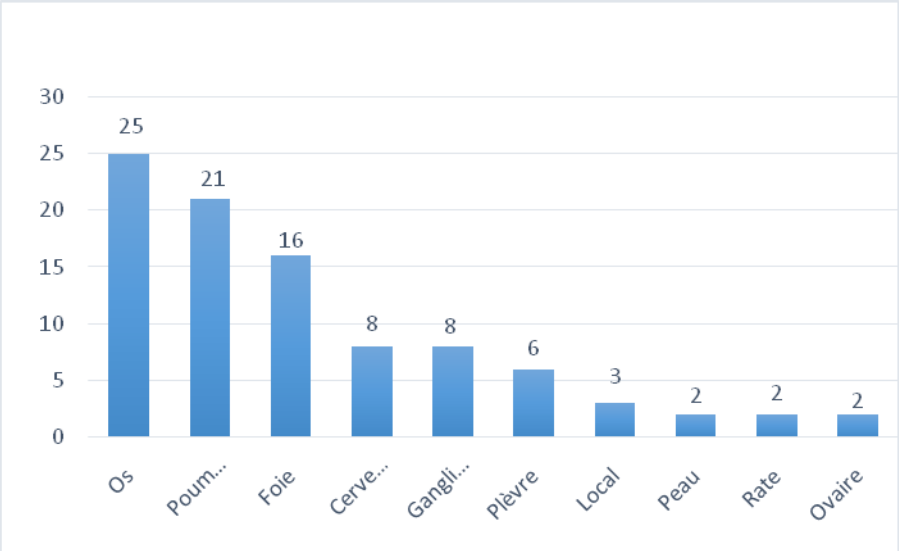


Figure 16 : Répartition des métastases en fonction du siège

9.2. Biologique :

Dosage du CA 15-3

Le dosage de CA15-3 n'a été effectué que chez 35 patientes soit 19.33% des cas, le résultat était élevé chez 16 patientes soit 46% des examens réalisés.

Tableau VII : Répartition selon les résultats de CA15-3 :

dosage du CA15-3	Fréquence	pourcentage (%)
>30Ui/ml	16	45.71%
<30Ui/ml	19	54.29%
Total	35	100%

10. Classification TNM :

Le bilan d'extension a permis d'établir la classification TNM comme cela figure sur le tableau suivant :

Tableau VIII : répartition selon la classification TNM

		Nombre	Pourcentage(%)
Taille tumorale	T1	40	22
	T2	90	50
	T3	16	9
	T4	35	19
Envahissement ganglionnaire	N0	87	48
	N1	62	34
	N2	16	9
	N3	16	9
Métastases	M0	138	76.25
	M1	43	23.75

III. Données Thérapeutiques :

1. Traitements locaux régionaux :

1.1. Chirurgie :

a. Primitif :

Concernant nos patientes ,154 ont bénéficié d'une chirurgie mammaire (85.08%).

Un traitement radical (mastectomie) a été fait chez 72 patientes (46.75%).

82 patientes ont bénéficié d'un traitement conservateur par tumorectomie (53 .25%)

(Figure 17)

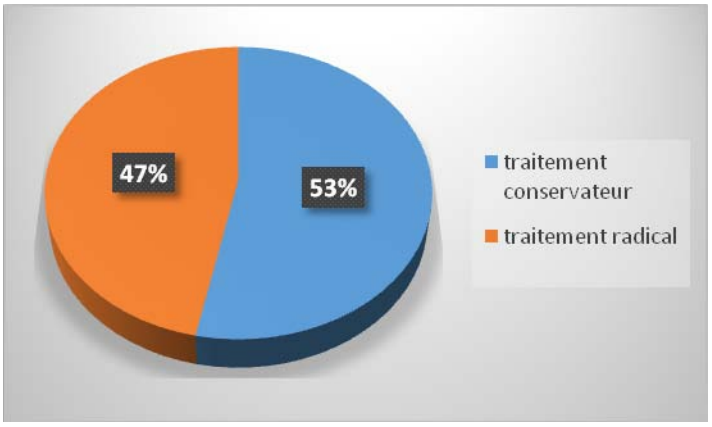


Figure 17 : Répartition des cas selon le geste chirurgical

b. Geste ganglionnaire :

Le curage ganglionnaire a été réalisé chez 141 patientes (77,9%) tandis que seules 13 patientes ont bénéficié du ganglion sentinelle.

c. Chirurgie des métastases :

Trois patientes (1.65%) ont été opérées pour leurs métastases :

- 1 exérèse d'une lésion cérébrale unique.
- 1 Laminectomie
- 1 ostéosynthèse pour fracture pathologique.

1.2. Radiothérapie :

a. Radiothérapie du primitif :

- Sur le sein : 82 patientes soit (45.3%)
- Sur la paroi tumorale : 72 patientes soit (39.77%)
- Sur les aires ganglionnaires : 122 patientes soit (67.40%) (Figure 18)

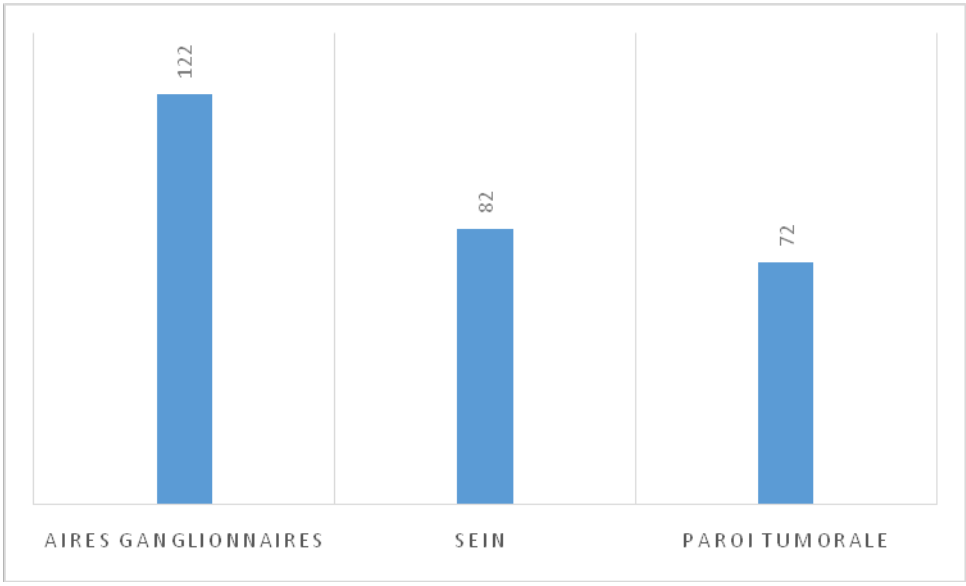


Figure 18 : Volume tumoral irradié

b. Radiothérapie des métastases :

Une radiothérapie des localisations métastatiques a été réalisée chez 14 patientes soit (7.73%)

- 8 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie cérébrale Encéphale in toto.
- 4 patientes ont bénéficié d'une radiothérapie décompressive pour compression médullaire ou épidurite.
- 2 patientes d'une radiothérapie antalgique.

2. Traitements systémiques :

2.1 Chimiothérapie :

122 de nos patientes ont reçu une chimiothérapie adjuvante (en post opératoire) soit (67.4%),

La chimiothérapie néoadjuvante (avant la chirurgie) a été prescrite chez 28 patientes soit (15.47%) ;

Enfin ; 43 patientes ont reçu une chimiothérapie palliative (31 d'emblée métastatiques et 12 après traitement initial). (Figure 19)

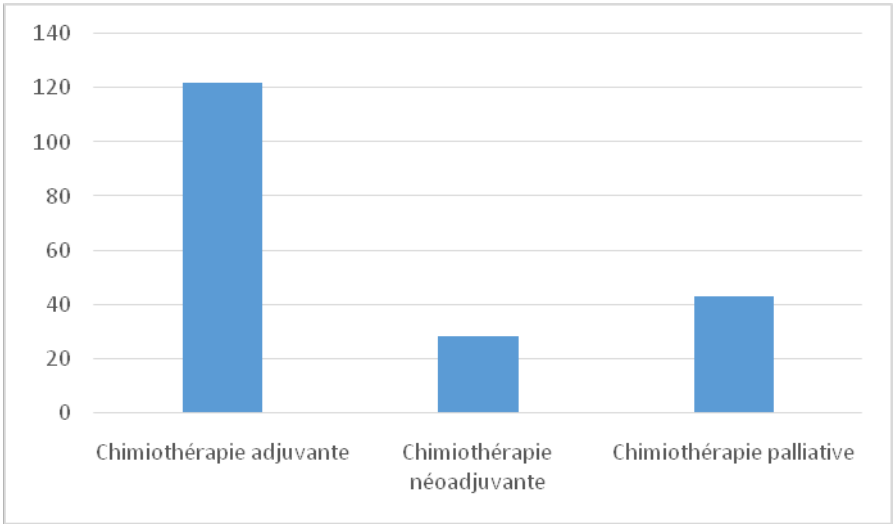


Figure 19 : Classification selon le type de chimiothérapie

a. en situation adjuvante :

Chimiothérapie séquentielle :

3 à 4 cures par anthracyclines (selon le protocole AC 60 (adriamycine 60 mg / m2 + cyclophosphamide 600 mg/m2) ou EC100 (Epirubicine 100 mg/m2 + cyclophosphamide 600mg/m2) suivies de 03 à 04 cures de taxanes (paclitaxel (80mg/m2/semaine ou 175mg/m2/3semaines) ou docetaxel (75mg /m2/ 3semaines) selon la disponibilité + trastuzumab biosimilaire (Hertraz) puis15 cures trastuzumab biosimilaire.

(18 cures du trastuzumab biosimilaire en totalité) à la dose de 8 mg /kg à la première cure (C1) puis 6mg/kg à partir de la 2 ème cure (C2)

b. en situation néoadjuvante :

28 patientes ont bénéficié d'un traitement néoadjuvant par double blocage anti-HER2 Hertraz associé au pertuzumab (840mg à C1 420 mg/m2 à partir de C2) avec la chimiothérapie (paclitaxel ou docetaxel). Chaque patiente a reçu 3 à 4 cures de façon séquentielle après les 4 premières cures d'anthracyclines.

c. chimiothérapie en situation métastatique :

c.1. Première ligne métastatique :

Toutes les patientes ont été traitées par les taxanes (paclitaxel ou docetaxel) +double blocage (Herceptin biosimilaire +pertuzumab) pendant 06 à 09 cures (moyenne 7.5 cures) poursuivie d'une maintenance par double blocage seul ou associé à une hormonothérapie chez les patientes exprimant les récepteurs hormonaux (18 patientes soit 41 , 86 %).

c.2. Deuxième ligne métastatique :

Après progression les patientes ont continué à recevoir le traitement par hertraz en 2 ème ligne thérapeutique associé à une chimiothérapie type :

- ✪ Capecitabine chez 3 patientes
- ✪ Navelbine chez 2 patientes
- ✪ Eribuline chez une patiente

Tableau IX : répartition selon les protocoles de chimiothérapie :

Situation adjuvante	**122**
Protocole de chimiothérapie :	
• 3 Anthracyclines+ 3 taxanes Hertraz +15 cures Hertraz	49 (40%)
• 4 Anthracyclines + 4 taxanes Hertraz +14 cures Hertraz	73 (60 %)
Situation néoadjuvante	**28**
Protocole de chimiothérapie :	
• 3 Anthracyclines+ 3 taxanes(Hertraz Pertuzumab)	6 (21.4%)
• 4 Anthracyclines +4 taxanes (Hertraz Pertuzumab)	22(78.6%)
Situation métastatique	**43**
1 ère ligne thérapeutique :	
(6-9cures) taxanes +Hertraz pertuzumab	43 (100%)
2 ème ligne thérapeutique :	
• Capecitabine+Hertraz	3 (6.97%)
• Navelbine+Hertraz	2 (4.65%)
• Eribuline+Hertraz	1 (2.32%)

IV. Efficacité thérapeutique :

L'efficacité thérapeutique a été évaluée sur le taux de pCR en ce qui concerne le traitement néoadjuvant, et sur la réponse radiologique à 6 mois de traitement dans la stratégie palliative. La réponse pathologique complète (pCR) a été obtenue chez 09 patientes (32.5 %) sur 28 patientes (Tableau XII).

Pour les 43 patientes ayant reçu un traitement palliatif au trastuzumab biosimilaire, l'évaluation radiologique à 6 mois de traitement selon critères RECIST a objectivé :

- une réponse complète chez 02 patientes (4.6%)
- Une réponse partielle chez 15 patientes (34 .8 %),
- Une stabilité chez 20 patientes (46 .51%)
- Une progression de la maladie pour 06 patientes (14 %) (Tableau XII).

Tableau X : Evaluation de l'efficacité du traitement en situation néoadjuvante et en situation palliative.

Caractéristique étudiée	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Résultats thérapeutiques après traitement néoadjuvant par Hertraz (n = 28)		
PCR	09	32.5
Pas de PCR	19	67.5
Résultats thérapeutiques après un traitement palliatif de 3 mois avec Hertraz (n = 43)		
Réponse partielle (RP)	15	34.88
Réponse complète (RC)	02	4.6
Stabilité de la maladie(S)	20	46.51
Progression de la maladie	06	14
Bénéfice clinique (RC+RP+S)	37	86.04
Taux de réponse (RC+RP)	17	39.53

V. Tolérance thérapeutique :

En termes de sécurité thérapeutique, la médiane de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) était de 65,5 % (allant de 55 à 80 %) au début du traitement. Une diminution réversible de plus de 15 % de la FEVG a été observée chez 2 patients (1.1 %), mais aucune d'entre

elles n'a présenté de symptômes cardiaques. En outre une réaction anaphylactique à la perfusion type de prurit généralisé a été notée chez une patiente (0.5%).

Tableau XI: Profil de sécurité du patient

Side effects	Nombre de patients	Pourcentage (%)
Effets secondaires ≥ 15%	2	1.1
Réaction allergique à la perfusion	1	0.5

VI. Cout du traitement :

Dans notre étude ; nous avons déterminé la dose moyenne de la 1ére cure, puis celle de la totalité des cures reçues par nos patientes, avant d'estimer le cout moyen par patiente et le cout total du traitement par biosimilaire du Trastuzumab , en fonction du prix unitaire hospitalier du biosimilaire du Trastuzumab (Hertraz).

Ces résultats sont ensuite comparés à l'autre cas de figure où on estime le cout moyen, comme si les mêmes patientes concernées par l'étude ont reçu le médicament de référence du Trastuzumab (herceptine), au lieu du médicament biosimilaire (Hertraz).

Tableau XII : Estimation du coût financier pour un an de traitement :

Prix boite unitaire du biosimilaire (Hertraz)	Prix boite unitaire du medicament référence (Herceptin 600 mg)	Dose moyenne	Nombre total de cure	Cout moyen par patiente du traitement par biosimilaire	Cout moyen par patiente du traitement par medicament de référence	Différence de cout moyen par patiente entre biosimilaire et produit deréférence
8750 DH	10350 DH	425 mg	18 cures	152 075 DH	186 300 DH	34 225 DH

Cout total du traitement par biosimilaire	Cout total du traitement par medicament de référence	Différence de cout total entre le biosimilaire et le produit de référence
27 525 575 DH	33 720 300 DH	6 194 725 DH

DISCUSSION

I. Biothérapies et biosimilaires :

1. Généralités :

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

Un biomédicament est un médicament contenant un ou plusieurs principes actifs issus d'une ou plusieurs sources biologiques. Cette origine leur confère une plus grande complexité e n comparaison avec les médicaments non biologiques. **Le premier biomédicament mis sur le marché est l'insuline en octobre 1982.**

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

L'intercontinental marketing services (IMS) healt évalue le marché des biomédicaments à plus de 165 milliards de dollars en 2015. La réduction de ces dépenses de santé dans le domaine de la biotechnologie parait prioritaire.

C'est dans ce climat que viennent se développer les médicaments dits biosimilaires.

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

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

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

Tableau XIII : Différences entre les médicaments chimiques dits à petites molécules et les Biomédicaments (15)

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

2. Définitions :

2.1. Médicament biologique :

Par rapport aux molécules chimiques classiques, les biomédicaments sont des molécules plus complexes, de hauts poids moléculaires et purifiés par des méthodes de biotechnologies sophistiquées [16]

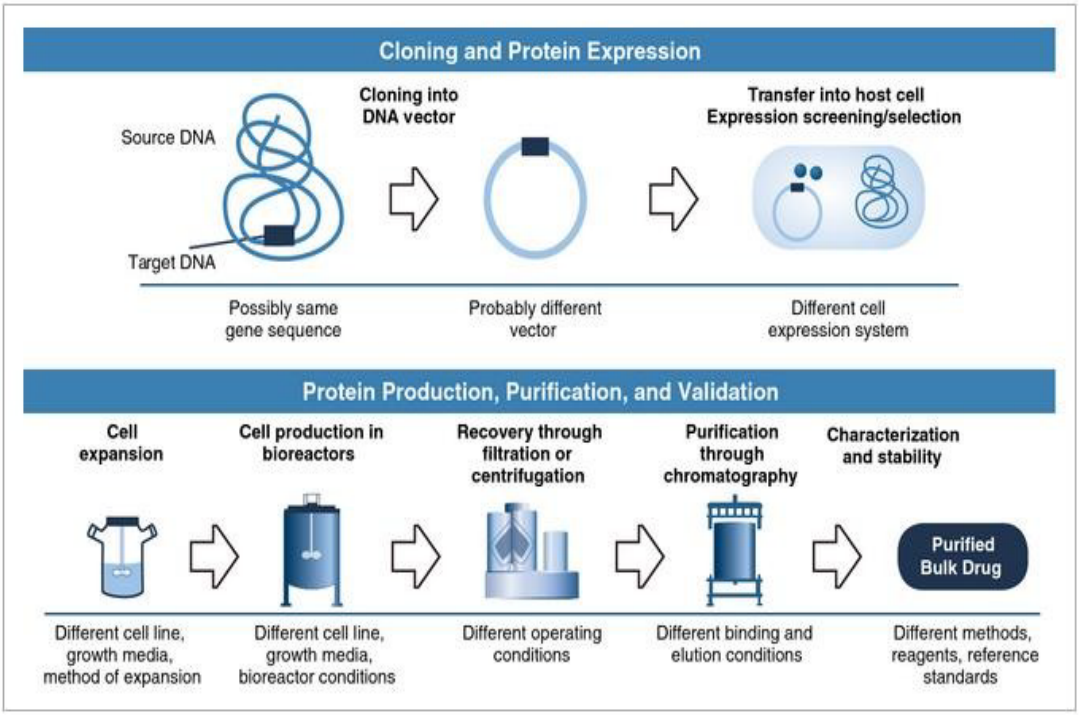


Figure 20 : Processus de fabrication complexe [17]

Un médicament biologique est défini comme un produit dont la substance active est produite à partir d'une source biologique, ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimiques et biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. [17]

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

Cette définition assez large englobe : [18]

- Les vaccins
- Les immunothérapies
- Les médicaments biosimilaires
- La thérapie génique

- Les thérapies cellulaires et tissulaires

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

Il existe 3 grandes catégories de biomédicament :

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

Les médicaments issus de la biotechnologie ont un apport important dans le traitement des maladies graves, en tout premier lieux les cancers. [19]

2.2. Médicaments biologique de référence [19]

Un médicament biologique de référence est un médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement totalement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, d'efficacité et de sécurité.

2.3. Le médicament biosimilaire

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

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

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

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

a. Pour l'organisation mondiale de la santé (OMS) [20]

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est similaire en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport au médicament de référence.

b. Pour l'agence européenne du médicament (EMA) : [21]

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui est développé pour être similaire à un médicament biologique existant (le « médicament de référence »).

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

Un médicament biologique qui contient le même principe actif que le médicament de référence. Il doit démontrer une similarité en termes de qualité, d'activité biologique, de sécurité et d'efficacité.

c. Pour la Food and Drug Administration (FDA) : (FDA) [22]

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

Que le produit biologique est fortement semblable à un produit de référence malgrédes différences mineures dans les composants médicalement inactifs.

L'absence de toute différence médicalement significative entre le produit biologique similaire et le produit de référence en termes d'activité, pureté, et sécurité du produit.

d. Définition de l'agence canadienne de santé :

d.1.Produit biologique ultérieur (PBU) [23]

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

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

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

d.2.Médicament biologique de référence :

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

e .Pour le Maroc : [17]

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence, mais qui ne peut être considéré comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication.

3. Terminologie :

Tableau XIV : Terminologie des médicaments biosimilaires

Maroc	Biosimilaire
Europe	Biosimilar (similar biological medicinal product)
OMS	Similar biotherapeutic product (SBP)
USA, Australie, chine	Biosimilar
Japon, corée	Biosimilar product
Canada	Subsequent-entry biologic
Mexique	Biocomparable
Inde	Similar biologic

4. Différences entre biosimilaires et génériques :

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

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

Les médicaments biologiques similaires à des médicaments de référence ne remplissent habituellement pas toutes les conditions pour être considérés comme des médicaments génériques, en raison notamment des caractéristiques des procédés de fabrication, des matières premières utilisées, des caractéristiques moléculaires et des modes d'action thérapeutiques.

Lorsqu'un médicament biologique ne remplit pas toutes les conditions pour être considéré comme un médicament générique, les résultats d'essais appropriés devraient être fournis afin de satisfaire aux conditions relatives à la sécurité (essais précliniques) ou à l'efficacité (essais cliniques), ou aux deux. Dans ce cadre concernant les biosimilaires, il est nécessaire d'établir la comparabilité des profils efficacité/risque par rapport au produit de

référence à travers un véritable dossier clinique comportant des essais sur des sujets malades dans chacune des indications demandées.

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

Ce processus rend le développement des biosimilaires largement plus couteux à celui des médicaments générique. [24]

Tableau XV : Récapitulatif des différences entre le biosimilaire et le générique [25]

	Générique	Biosimilaire
Taille	Petite Quelques dizaines ou centaines de Dalton	Grande Plusieurs milliers de daltons
Structure	Simple Caractérisation complète	Complexe Caractérisation complète impossible
Potentiel immunogène	Plus faible Petites molécules peu reconnues par le système immunitaire	Plus élevé Grandes protéines capables d'induire une réaction immunitaire
Stabilité	Plus stable	Plus sensible aux variations de l'environnement. Besoin de contrôle de l'entreposage, du transport. Plus sensible aux variations des procédés de fabrication.
Production	Synthèse chimique Copies identiques	Biosynthèse Copies identiques impossibles
Processus de maturation des molécules	Très rare	Systématique
Démonstration en vue de l'AMM	Bioéquivalence Identique au médicament de référence.	Biosimilarité Similaire au médicament de référence tout au long du processus .
Equivalence pharmaceutique	Reconnue	Non reconnue
Equivalence thérapeutique	Reconnue	Non reconnue

5. Intérêt des médicaments biosimilaires [26]

Le développement des médicaments issus de la biotechnologie est consécutif à l'évolution récente des connaissances en biologie. Ces médicaments, offrent une alternative et une meilleure prise en charge pour des domaines thérapeutiques où les molécules chimiques n'ont pas trouvé succès tel que la cancérologie, la rhumatologie, les maladies métaboliques.

La concurrence stimule toutefois la performance et tend à faire baisser les prix, un enjeu toujours plus important pour garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients. Il arrive également que la production délicate des médicaments issus de la biotechnologie entraine des difficultés d'approvisionnement.

En acceptant plus d'un produit et en autorisant la mise sur le marché des biosimilaires, cela va permettre de rendre le marché du médicament moins sensible aux tensions, accidents de production et/ou aux éventuelles ruptures de stock.

Parmi les avantages de mettre sur le marché des médicaments biosimilaires aussi, est de permettre la mise à disposition des patients d'une gamme plus large de médicaments innovants.

Grâce à leur moindre coût, les biosimilaires améliorent l'accès aux soins tout en apportant les garanties nécessaires quant à la sécurité et à l'efficacité des produits. Enfin, le développement de ces médicaments permet également de mieux comprendre la nature et les fonctions des médicaments biologiques de référence.

6. Aspects réglementaires des biosimilaires : conditions des AMM :

Comme tout médicament, les biosimilaires sont soumis à un cadre réglementaire spécifique nous allons aborder le contexte juridique sur le plan mondial régi par l'Organisation Mondiale de la Santé, sur le plan européen et américain et enfin sur le plan national .

6.1 OMS : [40]

Pour assurer la qualité globale, la sécurité et l'efficacité des médicaments biologiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) via son Comité d'experts de la standardisation biologique (CESB) prévoit et établies des normes et des directives mondialement reconnues pour l'évaluation de ces produits.

Comme Ils peuvent servir de base pour la fixation des exigences nationales de chaque pays pour la production, le contrôle de la qualité et de la réglementation générale des médicaments biologiques.

En outre, les normes internationales sont des outils essentiels pour l'évaluation de l'activité des médicaments biologiques dans le monde. [27]

6.2 En Europe :

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

L'Agence européenne des médicaments (EMA) via son comité des médicaments à usage humain (CHMP) évalue toute demande en relation avec le médicament et rends des avis scientifiques et collabore pour la mise au point de système de réglementation pour l'autorisation des biosimilaires.

L'EMA a publié des documents de conception et des guidelines. Ces lignes directrices décrivent les principes généraux et fournissent un cadre général pour l'autorisation des biosimilaires. [28]

6.3 Aux Etats-Unis :

Le premier acte législatif allant dans le sens de la reconnaissance des biosimilaires fut le « Biologics Price Competition and Innovation Act » (BPCI Act) voté en 2009 à l'initiative du sénateur Edward Kennedy. Ce texte amendait le « Public Health Service Act » de manière à permettre la création d'une voie d'enregistrement raccourcie (« abbreviated ») pour les «

produits biologiques qui ont démontré être hautement similaires (biosimilaire) à des produits biologiques approuvés par la FDA (Food and Drug administration) ou interchangeables avec ces derniers ».

La fameuse loi Obama du 23 mars 2010 (« The Patient Protection and Affordable Care Act») a donné compétence à la FDA pour approuver des biosimilaires et l'agence a publié plusieurs séries de guidelines. [29]

6.4 Le Maroc :

Le médicament biosimilaire est définit par le décret n° 2-14-841 publié le 5 août 2015 de ministère de la santé et qui encadre la voie administratif de son autorisation de mise sur le marchéqui ne se diffère pas de celui des autres médicaments, mais avec des exigences spéciales et rigoureuses notamment en matière des essais de comparabilité de la matière première, les , les procédés de fabrication et les essais précliniques et cliniques avec le médicament de référence qui doivent êtreselon les normes et les directives de l'OMS concernant le médicament biosimilaire.

7. Intérêt médico économique des biosimilaires :

En 2007, le marché pharmaceutique global mondial a atteint 712 Mds$. Au sein de ce marché, même si le nombre de biomédicaments commercialisés est relativement faible (108

biomédicaments commercialisés en 2008), leurs ventes ont atteint 71 Mds$, soit 10 % en valeur de l'ensemble du marché pharmaceutique mondial. [30-31]

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

Le marché est dominé par les États-Unis qui totalisent 55 % du chiffre d'affaires des biomédicaments, suivis par l'Europe (21 %), puis le Japon (9 %) et le reste du monde (15 %). [30]

Le chiffre d'affaire total des biomédicaments en France représente 7 Md euros en 2013, soit une hausse de 2,5 % par rapport à 2012, alors que le marché total était en récession. [32]

En général le développement des produits issus de la biotechnologie est un processus compliqué et difficile ce qui est à l'origine des couts faramineux nécessaire pour la mise à disposition de ces biomédicaments. [33]

L'intercontinental marketing Heath services (IMS) évalue le marché des biomédicaments à plus de 165 milliards de dollars en 2015. La réduction de ces dépenses de santé dans le domaine de la biotechnologie paraît prioritaire. C'est dans ce climat que viennent se développer les médicaments dits biosimilaires. L'arrivée des biosimilaires visant les pathologies coûteuses telles que le cancer a un double intérêt économique : [33]

A court terme : elle élargit l'offre en proposant des médicaments similaires à un prix inférieur pour ce qui est des biologiques dispensés en pharmacie d'officine et elle stimule la compétition en faisant baisser les prix du princeps.

À long terme : elle pousse les laboratoires d'innovation à poursuivre leurs recherches et à développer les innovations futures.

Comme les médicaments biologiques jouent un rôle plus important dans les soins aux patients à travers un nombre croissant de domaines de la maladie, l'émergence de médicaments biosimilaires apporte la promesse de nouvelles sources de valeur. [34]

La perspective d'options plus abordables qui sont sans danger et efficace ouvre des opportunités pour les systèmes de santé afin d'élargir l'accès aux produits biologiques pour plus de patients, de libérer des ressources pour l'investissement dans de nouveaux domaines, et porter secours aux budgets de soins de santé qui font pression.

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

Les économies potentielles cumulées aux systèmes de santé dans les marchés de l'Union européenne (UE) et aux États-Unis, à la suite de l'utilisation de biosimilaires, pourrait dépasser

50 milliards d'euros au total au cours des cinq prochaines années et atteindre jusqu'à 100 milliards d'euros. (Figure 21)

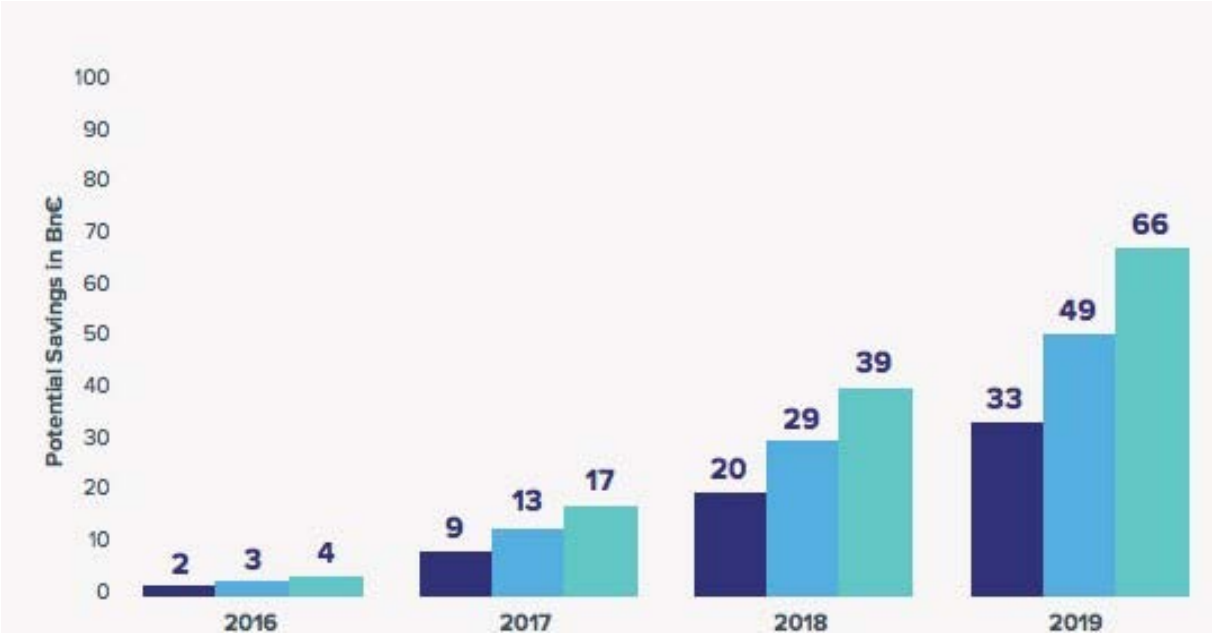


Figure 21 : L'Économie potentielle des biosimilaires dans les EU et États-Unis, pour 8 produits clés en 2015-2020 [49]

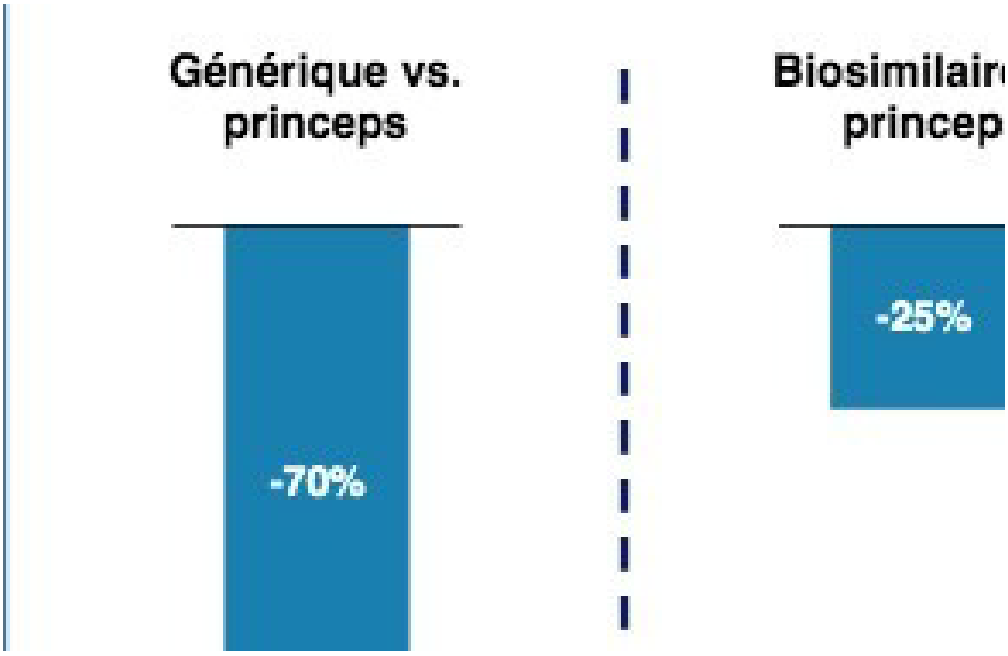


Figure 22 : Différentiel entre le prix public moyen d'un biosimilaire à son lancementet prix du princeps en Europe [35]

8. Biothérapies avec brevets expirés : [36]

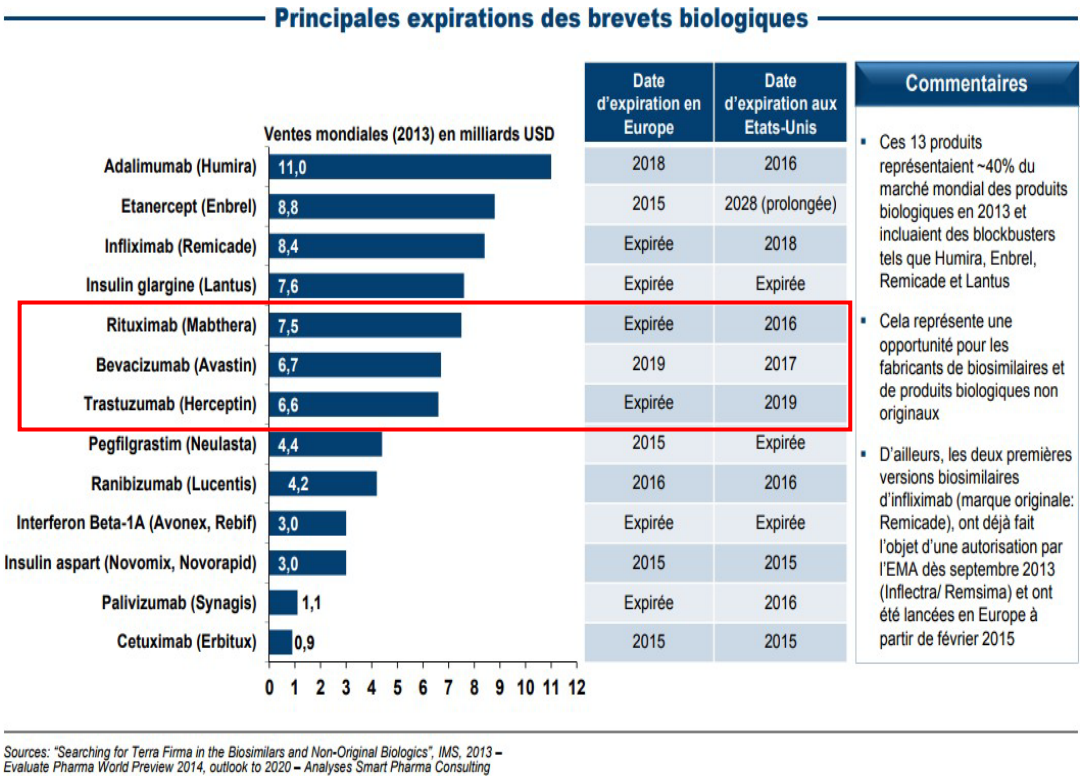


Figure 23 : Biothérapies avec brevets expirés

II. Qualité pharmaceutique des biosimilaires :

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

Les biosimilaires sont apparu par la suite dans les années 2000, suite à l'expiration des brevets qui protégeaient certaines molécules des biomédicaments. L'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des biosimilaires requiert des exigences lourdes avec la réalisation d'études précliniques et cliniques, suivie d'une surveillance et d'une délivrance strictement encadrées après commercialisation. [37].

Par rapport aux médicaments de référence, les biosimilaires font l'objet d'une mise sur le marché allégée mais qui comporte néanmoins des essais cliniques (ce qui les distingue des génériques). Les médicaments biosimilaires sont disponibles sur le marché mondial depuis 2006 (somatropine recombinante) [38,39]

En Europe, les biosimilaires comme les médicaments biologiques de référence font l'objet d'une procédure centralisée d'enregistrement auprès de l'agence européenne du médicament [40].

Les buts du médicament biosimilaire sont identiques à ceux du générique, c'est-à-dire l'ouverture de la concurrence (arrêt du monopole), l'augmentation de l'accès pour les patients notamment dans les pays où la couverture sociale est partielle ou absente et la maîtrise des dépenses de santé [39].

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

C'est un développement long, qui se fait en plusieurs étapes et qui est essentiellement comparatif. [41]

1. Procédé du développement des biosimilaires :

Les principales étapes du programme de développement d'un biosimilaire sont : *[41].*

1.1. Analytique :

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

Une fois les deux molécules princeps et biosimilaires comparées, et les différences moléculaires identifiées, le plan de développement non clinique et clinique du biosimilaire sera adapté en fonction de ces différences, afin de démontrer qu'elles n'impactent pas le profil d'efficacité et de sécurité d'emploi. [42]

1.2. Préclinique :

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

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

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

a. Les études pharmacocinétiques (PC)

Le profil pharmacocinétique est un élément essentiel de la description de base d'un médicament et doit toujours être bien renseigné. Les études de pharmacocinétique devraient généralement être effectuées en utilisant les voies d'administration et les doses recommandées pour le produit de référence.

Les études de pharmacocinétique doivent être de nature comparative et doivent être conçues pour permettre la détection des différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence choisi. Ceci est habituellement réalisé en effectuant des études

pharmacocinétiques croisées à dose unique sur une population homogène, et en utilisant une dose où la sensibilité de détecter des différences est la plus élevée. Les études pharmacocinétiques peuvent être effectuées chez des volontaires sains, si cela est jugé éthiquement et scientifiquement correct. Si la substance médicamenteuse étudiée est connue pour avoir des effets néfastes et les effets pharmacologiques ou les risques sont jugés inacceptables pour les volontaires sains, il peut être nécessaire d'effectuer des études de pharmacocinétique dans une population malade.

Le choix des études à dose unique et à doses multiples et des études à l'état d'équilibre, la détermination des paramètres pharmacocinétiques et la population d'étude doivent être justifiés par le fabricant. La conception d'une étude croisée élimine la variabilité interindividuelle en comparaison à une étude parallèle. Des études de type croisées peuvent ne pas être appropriées pour des médicaments biologiques avec une longue demi-vie ou des protéines pour lesquelles la formation des anti-anticorps est probable. Dans les études parallèles, des précautions doivent être prises pour éviter les déséquilibres dans les variables pronostiques qui peuvent avoir un impact sur la pharmacocinétique de la substance active (par exemple, l'origine ethnique, le statut tabagique, le statut de métaboliseur rapide/lent de la population étudiée).

La comparaison pharmacocinétique entre le produit biosimilaire et le produit de référence devrait non seulement inclure des données sur l'absorption

/la biodisponibilité, mais également des données sur l'élimination ; c'est-à-dire la clairance et/ou la demi-vie, car des différences dans l'élimination du produit biosimilaire et du produit de référence peuvent exister.

Les critères d'acceptation pour la démonstration de similarité pharmacocinétique entre le biosimilaire et le produit de référence doivent être prédéfinis et justifiés d'une manière appropriée. Il est à noter que les critères utilisés dans les études cliniques standards de comparabilité pharmacocinétique (études de bioéquivalence) ont été développés pour les produits chimiques et les produits administrés par voie orale et ne sont pas nécessairement applicables sur les médicaments biologiques. En raison de l'absence de critères d'acceptation

établis conçus pour les produits biologiques, l'intervalle de 80-125% d'équivalence est souvent utilisé. Toutefois, si l'intervalle de confiance à 90% du ratio de la moyenne géométrique de la population pour les principaux paramètres de l'étude (généralement le taux et le degré d'absorption) ne relevait pas de cet intervalle (80-125%).

D'autres études de pharmacocinétique, comme les études d'interaction (avec des médicaments susceptibles d'être utilisés simultanément) ou des études sur des populations particulières (par exemple les enfants, les personnes âgées et les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique) ne sont habituellement pas requises pour un médicament biosimilaire.

b. Les études pharmacodynamiques (PD) :

Bien que les essais cliniques comparatifs sont généralement nécessaires pour la démonstration de la similarité de l'efficacité et la sécurité du biosimilaire avec le produit de référence, il peut être souhaitable pour le fabricant d'assurer des profils pharmacodynamiques similaires avant de procéder à des essais cliniques pivots.

Dans de nombreux cas, les paramètres pharmacodynamiques sont étudiés dans le cadre des études PC/PD combinées. De telles études peuvent fournir des informations utiles sur la relation entre la dose/exposition et l'effet, en particulier si elles sont effectuées à des doses différentes. Dans les études pharmacodynamiques comparatives, des effets pharmacodynamiques doivent être étudiés dans une population appropriée (par exemple la courbe dose- réponse) pour mieux détecter les différences potentielles entre le biosimilaire et le produit de référence. Des marqueurs pharmacodynamiques doivent être choisis en fonction de leur pertinence clinique. [43]

1.4. <u>Clinique :</u>

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

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

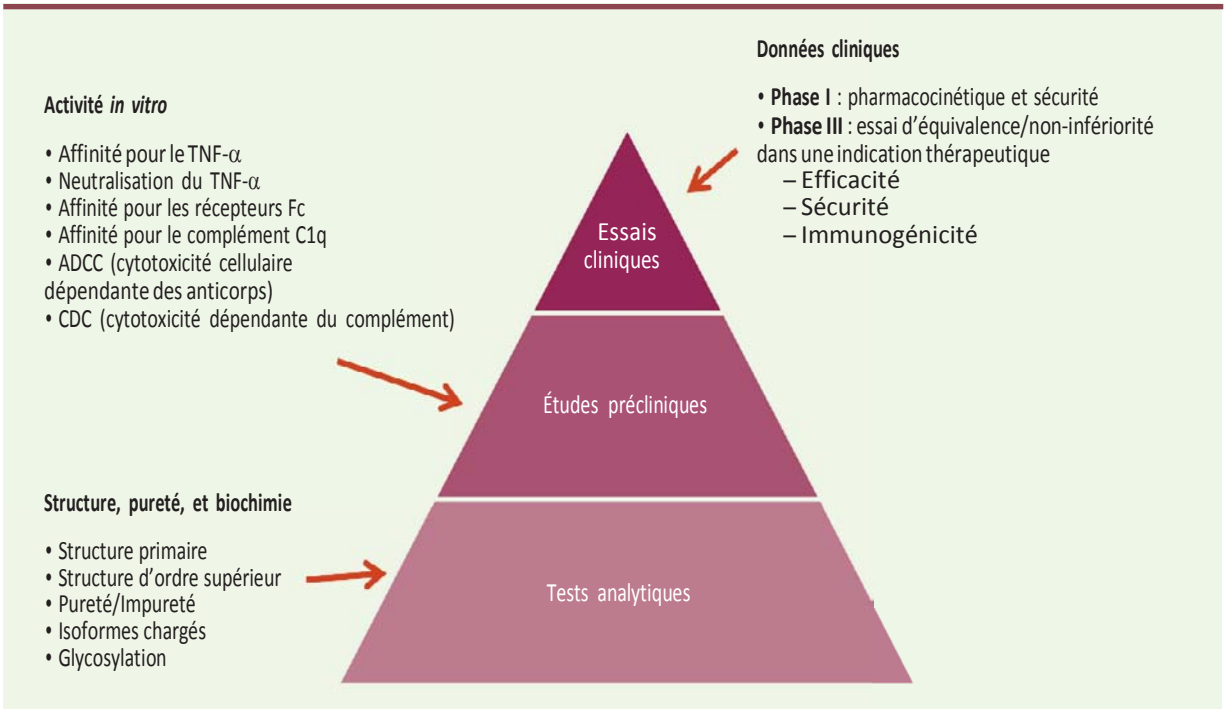


Figure 24 : Développement d'un biomédicament biosimilaire. *[41].*

2. Bioéquivalence pharmacocinétique :

La détermination de la qualité des médicaments biosimilaires nécessite une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques [44, 45, 46, 47].

2.1 Les essais physicochimiques :

- Comparaison des séquences d'acides aminés de la structure primaire (peptide mapping)
- Évaluation des modifications post-traductionnelles (comparaison des profils de glycosylation)
- Évaluation de l'hétérogénéité (détection des isoformes)
- Évaluation de la pureté et de la présence d'impuretés résiduelles (comparaison des niveaux de monomères et d'espèces à masse moléculaire élevée)

2.2 Les essais biologiques :

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

3. Efficacité thérapeutique, profil de sécurité et immunogénicité des biosimilaires :

3.1. Les études d'efficacité :

Les études de la détermination de la dose ne sont pas nécessaires pour un biosimilaire. La démonstration de l'activité similaire, des profils PC et PD permettent l'utilisation de la posologie du produit de référence dans les études cliniques de confirmation.

L'efficacité similaire du produit similaire et du produit de référence choisi devra généralement être démontrée dans des essais cliniques randomisés et contrôlés. Les principes de ces essais sont fixés par les guidelines ICH E10[37]et E9 [38]. Les études cliniques doivent être de préférence en double aveugle ou au minimum en simple insu. Si les études ne sont pas réalisées en aveugle, une justification minutieuse sera nécessaire pour prouver que les résultats de l'essai sont exempts de biais significatifs. [48] [49]

3.2. Sécurité :

Les données de sécurité pré-autorisation devraient être obtenues à partir d'un nombre suffisant de patients pour bien caractériser le profil de sécurité du produit biosimilaire. En fonction de leur taille et de leur durée, les essais d'efficacité peuvent être suffisants ou non pour fournir une base de données de sécurité appropriée. La comparaison avec le produit de référence doit nous renseigner sur le type, la fréquence et la gravité des effets indésirables. Dans le cas où une efficacité similaire a été démontrée dans les études pharmacocinétiques et

pharmacodynamiques (PC/PD), les données de sécurité ne peuvent pas être déduites de ces études. Les données de sécurité de lapopulation cible sont encore nécessaires.

Les données de sécurité collectée à partir des essais cliniques s'avèrent suffisante pour l'enregistrement de médicament mais pas complète d'où la nécessité d'une surveillance plus étroite de la tolérance clinique du produit biosimilaire dans la phase post-commercialisation.

3.3. Immunogénicité :

Les protéines et les peptides sont souvent des espèces immunogènes et un certain nombre de patients développent des anticorps contre des protéines thérapeutiques. Le potentiel immunogène de ces molécules est influencé par de nombreux facteurs, comme la nature de la substance active, les impuretés liées au produit ou au procédé, les excipients, la stabilité du produit, la voie d'administration, la posologie ou encore la population cible. Les facteurs liés au patient peuvent être innés (intolérance à une protéine endogène) ou acquis (immunosuppression liée à une maladie ou à son traitement). La réponse immunitaire contre les protéines thérapeutiques est donc très variable en fonction des produits et de l'individu, en termes de classe d'anticorps, de spécificité et d'affinité. C'est pourquoi, il est nécessaire de collecter les données sur un nombre suffisant de patients, afin de pouvoir caractériser au mieux cette variabilité.

L'immunogénicité peut avoir des conséquences très variables, qui s'échelonnent de mineures à sévères, voire létales. Une réponse immunitaire au produit peut avoir un impact significatif sur son efficacité clinique et sa sécurité. Bien que seuls les anticorps neutralisants puissent avoir un effet sur les paramètres pharmacodynamiques, toute liaison d'anticorps avec la protéine thérapeutique peut affecter sa pharmacocinétique.

L'immunogénicité est un élément incontournable à évaluer dans le processus de développement de médicament, l'apparition d'anticorps anti- biomédicament peut affecter non seulement les résultats pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et d'effets indésirables

mais aussi des modifications de l'élimination de la molécule thérapeutique, avec le plus souvent une augmentation de sa clairance.

Généralement, une réponse immunitaire chez l'homme ne peut être prédite par des études effectuées chez l'animal. La détermination de l'immunogénicité du biosimilaire nécessite une stratégie optimale de dépistage des anticorps, la caractérisation de la réponse immunitaire observée et l'évaluation de la corrélation entre anticorps et pharmacocinétique et pharmacodynamique. Le fabricant se doit de justifier la stratégie de dépistage des anticorps qu'il propose et d'en expliquer la logique.

L'analyse de l'immunogénicité doit être réalisée par des techniques de pointe utilisant des tests de spécificité et sensibilité appropriées. Les tests de dépistage doivent être validés et être suffisamment sensibles pour pouvoir détecter des anticorps de titre et d'affinité faibles. Si des anticorps sont mis en évidence par les tests de dépistage, ils doivent ensuite être caractérisés par un test de détection des anticorps neutralisants, en utilisant si possible des méthodes standardisées et des standards internationaux. Il faut aussi tenir compte de l'interférence potentielle de l'antigène circulant avec les tests de détections des anticorps. Le fabricant doit par ailleurs justifier la périodicité des prélèvements pour le dépistage des anticorps. Comme il est impossible de prévoir l'apparition et l'incidence de l'immunogénicité, il est nécessaire de suivre les anticorps sur le long terme avec des contrôles réguliers effectués à intervalles prédéterminés.

En cas d'administration chronique de la molécule thérapeutique, des données de suivi à un an sont indispensables avant l'enregistrement.

Si la réponse immunitaire observée avec le biosimilaire est différente de celle du produit de référence, il faut alors procéder à des analyses supplémentaires pour caractériser les anticorps et déterminer leur impact sur les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité et la sécurité cliniques. [50]

4. Caracactéristiques des biosimilaires : [21].

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

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

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

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

5. Interchangeabilité entre biosimilaires et princeps :

Par définition un médicament biologique interchangeable (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire) est un médicament biologique pour lequel l'efficacité et la sécurité attendues sont les mêmes que celles associées à un autre médicament biologique (médicament biologique de référence ou médicament biosimilaire). Pour un produit administré à un patient plus d'une fois, les risques en termes de sécurité et l'efficacité du traitement en cas d'alternance entre médicament interchangeable ne doivent pas dépasser les risques d'utiliser le médicament de référence ou le médicament biosimilaire sans alternance.

Si le choix entre deux médicaments biologiques (médicament de référence ou médicament biosimilaire) reste libre en l'absence de traitement antérieur identifié, il n'est cependant pas souhaitable, pour des raisons de sécurité et de traçabilité, de modifier la prescription initiale, en remplaçant une spécialité par une autre, sans garantie.

Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne parait plus justifiée. [51]

L'interchangeabilité est donc une caractéristique d'un produit à ne pas confondre avec d'autres notions comme le « switch » ou la substitution qui sont des décisions de changement de traitement prises par des professionnels de santé, médecins ou pharmaciens.

Les décisions relatives à l'interchangeabilité et/ou la substitution relèvent de la responsabilité des autorités compétentes nationales et sont en dehors des missions de l'EMA/CHMP.

Cette notion d'interchangeabilité crée de facto deux catégories de produits, les « biosimilaires interchangeables » avec démonstration positive d'interchangeabilité et les biosimilaires tout court sans démonstration (ou avec des essais négatifs ou avec des essais en cours…). Si un biosimilaire est non interchangeable par défaut les effectifs de ces deux catégories risquent d'être déséquilibrés.

L'enjeu est clair : le marché d'un biosimilaire non interchangeable est limité à celui des « patients naïfs », les patients déjà traités par le médicament de référence ne pouvant être « switchés » vers le biosimilaire. Dans les pathologies chroniques à faible incidence et à longue durée de vie, l'essentiel du marché échapperait ainsi aux biosimilaires, privant la collectivité d'une économie substantielle.

Une situation ambiguë tourne autour de l'interchangeabilité d'un côté, ouvrirait plus largement le marché en facilitant le « switch » et la substitution, mais, de l'autre, elle pourrait en freiner la progression si ses conditions d'obtention étaient dissuasives. En exigeant, par exemple, la réalisation d'études avec des centaines de patients suivis pendant plusieurs années. [52]

III. Biosimilaires en oncologie :

1. Généralités :

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

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

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

Le marché des médicaments oncologiques devrait atteindre 111,9 milliards de dollars américains en 2020, alors que la charge financière totale des médicaments délivrés sur ordonnance était déjà estimée à 1,2 trillion de dollars américains dans le monde à la fin de 2016. [53,54]

Depuis trois décennies, l'industrie biotechnologique évolue plus que jamais et a réussi à bouleverser la tendance, jusqu'à remettre en cause le modèle de découverte des médicaments grâce à un éventail d'expertises et d'outils novateurs. En 2017 cinq des dix produits les plus vendus dans le monde étaient issus des biotechnologies. (tableau XVI) [55]

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

Tableau XVI : Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2017 [55]

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2017
HUMIRA	Abbvie	Antirhumatismes	2,2%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	1,0%
XARELTO	Bayer	Antithrombotiques	0,8%
REMICADE	MSD	Antirhumatismes	0,8%
HARVONI	Gilead Sciences	Anti-hépatite C	0,8%
ELIQUIS	BMS	Anticoagulant	0,8%
LYRICA	Pfizer	Anti-épileptiques	0,6%
JANUVIA	MSD	Antidiabétiques	0,7%
HERCEPTIN	Roche	Anticancéreux	0,6%
AVASTIN	Roche	Anticancéreux	0,6%
TOTAL			8,9%

L'expiration de plusieurs brevets de médicament biologique est prévue au cours des prochaines années, ce qui entraînera le développement d'un plus grand nombre debiosimilaires. [34] On s'attend à ce que le prix des biosimilaires soit inférieur à celui de leurs médicaments de référence respectifs, ce qui réduirait les coûts des soins et de la prise en chargethérapeutique surtout dans des maladies lourde tel que le cancer.

En ce qui concerne le traitement des cancers, les produits biologiques qui vont bientôt expirer sont principalement des anticorps monoclonaux. Ainsi, plusieurs études ont été menées sur des anticorps monoclonaux biosimilaires et certaines autorisations ont été demandées pour la commercialisation de ces médicaments biosimilaires dans l'UE. [45,58]

Au cours de la pratique clinique, les oncologues doivent garder à l'esprit que certains des biosimilaires commercialisés ne sont pas des copies identiques de leurs médicaments biologiques de référence. [34] Par conséquent, des risques concernant la sécurité des patients et/ou une faible efficacité thérapeutique peuvent survenir. [45,58]

Ces problèmes ont suscité beaucoup d'inquiétude chez les cliniciens et plusieurs études ont été menées pour évaluer l'efficacité et la sécurité des biosimilaires. [44]

Il existe actuellement 22 médicaments biosimilaires approuvés pour le traitement du cancer dans l'UE, qui peuvent être divisés en trois groupes, selon la substance active:[44]

- Les époétines
- Le filgrastim
- Les anticorps monoclonaux :
  - Rituximab
  - Trastuzumab
  - Bevacizumab

2. Rappels :

2.1. La thérapie ciblée dans le traitement des cancers :

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

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

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

Le principe de la thérapie ciblée en oncologie consiste à utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales et donc d'augmenter l'index de sélectivité pour maintenir une activité anti tumorale et limiter les toxicités par : [59]

Action sur les cellules tumorales, et parmi les cibles démontrées nous avons le KIT HER2 EGFR Mtor et le PDGFR.

Action sur les cellules endothéliales participant à la vascularisation tumorale parmi les cibles on retrouve le VEGFR et le PDGFR.

Dans le cadre de ce travail on va s'intéresser particulièrement aux anticorps monoclonaux et plus spécifiquement au Trastuzumab qui est largement indiqué dans la prise en charge du cancer du sein HER2+, ceci va être détaillé par la suite.

2.2. Les anticorps monoclonaux en oncologie :

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

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

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

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

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

Dans les premiers temps de l'utilisation des Acmo, l'efficacité thérapeutique était décevante compte tenu des problèmes d'immunogénicité des Acmo. Les avancées biotechnologiques ont permis au fil des années d'améliorer les Acmo et les rendant moins immunogènes. A ce jour près d'une dizaine d'Acmo sont utilisés en thérapeutique anticancéreuse, et leur nombre ne cesse de s'accroitre. [60]

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

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

a. Structure des immunoglobulines humaines :

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

Il existe quatre sous classes d'IgG (déterminant les IgG1et IgG4) et deux sous classes d'IgA (IgA1 et IgA2). Les chaînes légères sont constituées d'un domaine variable (VL) et d'un domaine constant (CL), alors que les chaînes lourdes sont composées d'un domaine variable (VH) et de trois ou quatre domaines constants (CH) suivant la classe d'immunoglobuline. Enfin, chaque domaine variable possède trois zones hypervariables ou régions déterminant la complémentarité (CDR) qui forment le paratope, dont la structure est complémentaire de l'épitope antigénique, constitue en effet le site de reconnaissance de l'épitope sur l'antigène.

L'action de la papaine a également permis de montrer que les immunoglobulines sont constituées de 2 fragments Fab liant l'antigène (VL + CL + VH + CH1) et d'un fragment Fc, fragment cristallisable ou constant (dimère des domaines CH2 + CH3 voire CH4) qui assure les

propriétés effectrices de la molécule. Les immunoglobulines sont synthétisées in vivo par les plasmocytes issus de la différentiation terminale des lymphocytes B. [61]

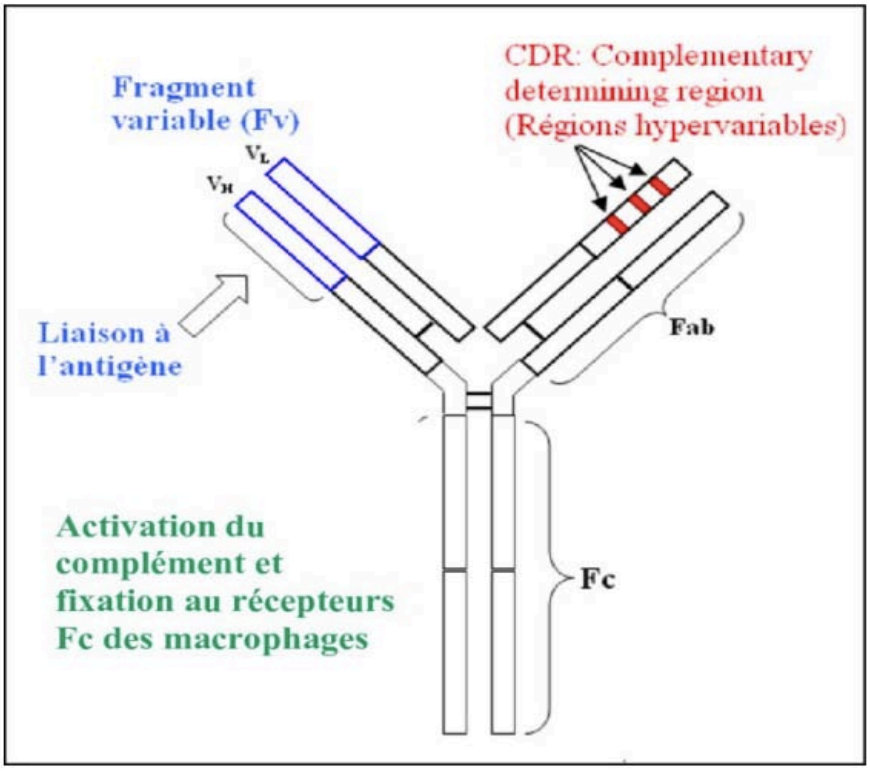


Figure 25 : Structure d'une immunoglobuline G (IgG).[62]

La partie variable de l'anticorps est responsables de la liaison avec l'antigène ou épitope ; les boucles situées à l'extrémité des parties variables constituent le site de reconnaissance de l'antigène et sont appelées domaines hypervariables, ou CDR (Complementarity Determining Region). La partie constante est responsable de la liaison avec des molécules appelées «effecteurs» qui participent à la réaction immunologique. [63]

b. Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux :

Les Acmo peuvent agir principalement soit par effet neutralisant ou agoniste, soit par effet cytolytique, en recrutant les effecteurs immunitaires. Les anticorps neutralisants se fixent sur un antigène soluble tel qu'une cytokine, dont ils inhibent l'action, comme le fait-le

bevacizumab (Avastin®, antivascular endothelial growth factor [anti-VEGF]) – objet de notre étude- ou se fixent sur un récepteur membranaire, qu'ils bloquent, comme le font les Acmo dirigés contre la famille des récepteurs aux facteurs épidermiques (HER).

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

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

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

Fraction C1q du complément qui va entraîner une lyse cellulaire dépendante du complément (complement dependent cytotoxicity [CDC]), L'action par recrutement de la fraction du complément C1q. En effet la voie dite « classique » du complément est activée par le complexe antigène-anticorps. La fixation de C1q sur Fc va déclencher une cascade d'activations de protéines, dont le résultat est la formation de C3-convertase puis de C5- convertase. La C5-convertase va permettre la transformation de C5 en différentes fractions dont C5b-9, à l'origine de la lyse de la membrane cellulaire. [63]

Cellules effectrices porteuses du récepteur Fc_RIIIA/CD16, telles que les cellules natural killer (NK) et les macrophages, qui vont entraîner une lyse dépendante des anticorps ADCC. En effet, certaines cellules effectrices, comme les cellules Natural Killer (cellules NK) ou les macrophages, expriment la protéine de surface CD16, qui est un récepteur à Fc (Fc_R). La fixation de l'anticorps à la cellule effectrice par l'intermédiaire du récepteur Fc_R (ou CD16) va être à l'origine de la libération de cytokines cytotoxiques par la cellule effectrice. [63]

Il existe un polymorphisme génétique se traduisant par une variation de l'affinité du récepteur Fc_RIIIA pour la portion Fc des anticorps. Il a été montré que ce polymorphisme est

responsable d'une partie de la variabilité de réponse clinique aux anticorps cytolytiques tels que le rituximab (MabThera®, anti- CD20), le trastuzumab (Herceptin®, anti-HER2) et le cetuximab (Erbitux®, anti-EGFR).

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

Ces modifications portent sur la séquence d'acides aminés ou sur la glycosylation de la portion Fc. Lorsque des AcMo cytolytiques sont comparés, notamment dans des modèles cellulaires, il est donc important de ne pas considérer seulement leur affinité pour l'antigène-cible mais aussi de prendre en compte les caractéristiques de leur portion Fc. Certains tests d'activité in vitro permettent d'évaluer la qualité de la portion Fc d'un AcMo quel que soit son antigène-cible. La portion Fc des AcMo influence également leur pharmacocinétique. [62]

c. La Pharmacocinétique :

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

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

dans les vésicules d'endocytose, fixe les anticorps au niveau de leur portion Fc et les détourne de cette voie de dégradation pour les rediriger vers la membrane apicale de la cellule.

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

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

Certaines sources de variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique des AcMo sont différentes de celles des médicaments « classiques ». Puisque la fixation sur l'antigène-cible entraîne l'élimination de l'anticorps, la « masse antigénique » va influencer la pharmacocinétique. En effet, la quantité d'antigène-cible est variable selon les patients, que ce soit dans les maladies tumorales ou dans les maladies inflammatoires. L'activité de la maladie va donc influencer la clairance des AcMo. Cette relation à double sens doit idéalement être décrite par un modèle de type « élimination liée à la cible » (target-mediated drug disposition ou TMDD), qui permet de décrire de façon conjointe la pharmacocinétique et la relation PKPD. [62]

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

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

L'expression et/ou le comportement de la cible membranaire, en termes de densité, de trafic et/ou de signalisation après interaction avec l'Acm, sont des facteurs déterminants de l'efficacité de ce dernier. Un mécanisme additionnel qui permet à la cellule cible d'échapper à la cytotoxicité dépendante du complément est l'expression à la surface de cette cellule de

molécules inhibitrices de l'action du complément [membrane cofactor protein (MCP)/CD46, decay accelerating factor (DAF)/CD55, CD59]. [62]

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

- L'antigène doit être exprimé ou surexprimé à la surface des cellules tumorales (accessibilité).
- Il ne doit pas être exprimé de façon importante au niveau des cellulesnormales.
- Il doit avoir un rôle important dans la survie cellulaire.
- Il ne doit pas être relargué dans le milieu extra cellulaire sinon l'anticorps monoclonal agir avant d'arriver au niveau des cellules tumorales.
- De même le complexe antigène-anticorps ne doit pas être internalisé trop rapidement si l'on attend un effet cytotoxique de l'association. [63]

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

De facteurs de croissance : epidermal growth factor-receptor (EGF-R), human epidermal growth factor receptor-2/neu (HER-2/ neu), ou de cytokine (IL-2-R_/CD25)

Des molécules d'adhérence impliquées dans les interactions cellule-cellule (epithelial cell adhesion molecule, Ep- CAM, chaîne _4 du very late antigen- 4, VLA-4, molécule CD11a, sous unité du leukocyte function-associated antigen, LFA-1)

Des protéines transmembranaires dont la fonction n'est pas totalement élucidée (CD20, CAMPATH-1/CD52, CD33). [64]

IV. Biosimilaires dans le cancer du sein

Sans nul doute, l'inhibition de HER 2 par le trastuzumab dans le cancer du sein représente l'une des avancées thérapeutiques majeures dans la cancérologie moderne. Cette thérapeutique moléculaire ciblée a modifié depuis une vingtaine d'année l'histoire naturelle de la

plus fréquente néoplasie de la femme. Cependant, son coût élevé laisse une large population mondiale sans possibilité d'accès . l'éxpiration de son brevet depuis un temps récent a favorisé l'émergence et le développement de biosimilaires qui auront pour mission d'assurer un accès plus démocratisé à l'innovation scientifique et feront intégrer plus de patientes dans les pays en voie de développement au parcours de soins.

Nous développons en ci dessous, après un rappel sur les caractéristiques la molécule princeps du trastuzumab (HERCEPTIN) , les différentes études (précliniques et cliniques) qui ont validé les biosimilaires du trastuzumab en pratique courante.

Les biosimilaires du bevacizumab (AVASTIN) (anticorps à anti-angiogénique dont l'indication est de plus en plus limitée dans le cancer du sein) ne feront pas l'objet de notre discussion.

1. Rappel sur le trastuzumab (65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72,73)

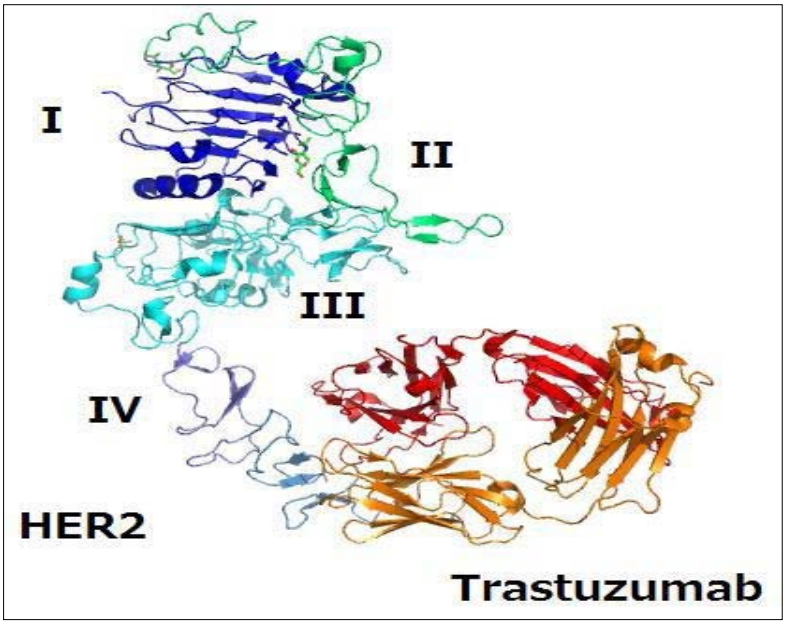
1.1. Définition

Le Trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé (95% humain, 5% murin) recombinant de la classe des IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Il est produit par technologie génétique à partir de cellules de mammifères « d'ovaires de hamster chinois » et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Son AMM aux États-Unis date de juillet 1998 et en Europe d'août 2000 renouvelé en juillet 2010.

1.2. Structure :

Son poids moléculaire est de 145 kDalton.



Formule chimique : C6470H10012N1726O2013S42

Figure 26 : Trastuzumab : Anticorps humanisé anti-HER 2.

1.3. Forme galénique :

Le Trastuzumab est fabriqué sous deux formes ; lyophilisat blanche à jaune pâle destiné à produire un concentré de poudre pour perfusion administré par voie intraveineuse et la forme sous cutanée.

1.4. Mécanisme d'action : (figure 27)

Le Trastuzumab est un anticorps murin humanisé. Il se lie avec une grande affinité et spécificité au sous domaine IV, une région juxta membranaire du domaine extracellulaire de HER2, cette liaison inhibe l'activation des voies de signalisation HER2 indépendamment d'un ligand. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire. En conséquence des études in vitro et chez l'animal ont montré que le Trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines qui surexpriment l'HER2. De plus, le Trastuzumab est un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps -dépendante. In vitro il a été établi que cette cytotoxicité du Trastuzumab s'exerce préférentiellement sur les cellules

cancéreuses surexprimant l'HER2, comparé aux cellules qui ne présentent pas cette surexpression.

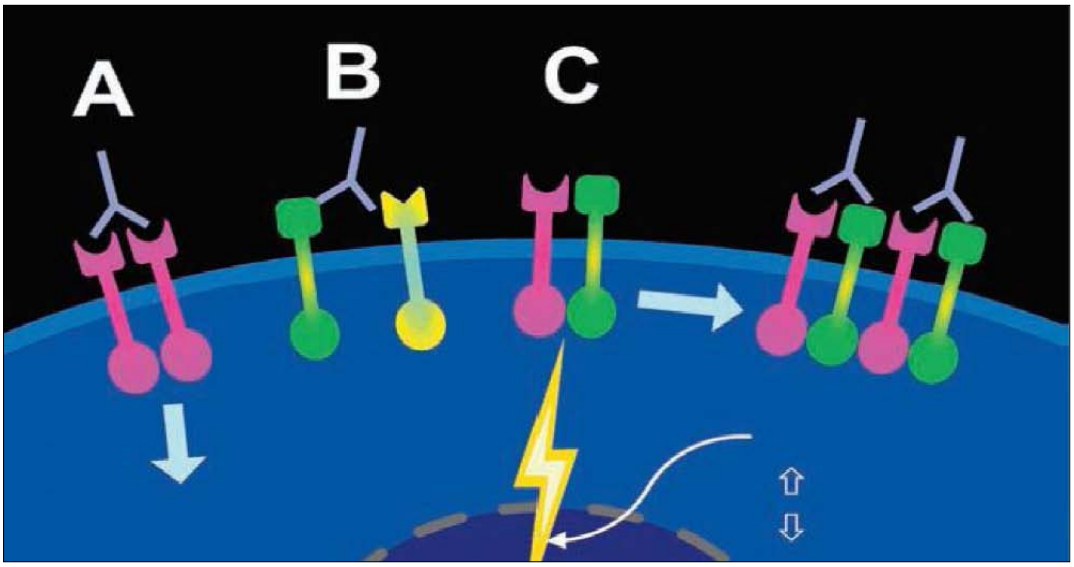


Figure 27 : Mécanisme d'action du Trastuzumab.

A. La liaison de l'anticorps trastuzumab aux récepteurs Her2/neu peut entraîner une internalisation ou une destruction des récepteurs ;
B. La liaison des récepteurs peut entraîner un obstacle spatial à la formation d'un hétérodimère actif ;
C. L'hétérodimère actif entraîne, de par son activité kinase, une transduction sans obstacle du signal en direction du noyau cellulaire, ce qui a pour conséquence une augmentation de la prolifération et un obstacle des cellules tumorales. La liaison de l'anticorps peut modifier l'équilibre de l'hétérodimère actif en faveur de la formation du tétramère et ainsi empêcher l'activité proliférative tumorale.

1.5. Schéma d'administration :

La durée du traitement par Trastuzumab est de 52 semaines, en l'absence d'une contre-indication à la poursuite du traitement, ou d'une rechute du cancer du sein.

Il peut être administré selon les schémas suivants :

- Dose de charge de 4mg/kg, administrée en 90 minutes en milieu hospitalier, suivie d'une dose hebdomadaire de 2 mg/kg
- Dose de charge de 8 mg/kg, suivie d'une dose de 6mg/kg toutes les trois semaines.

- Ces 2 schémas peuvent être utilisés successivement chez la même patiente.

Le Trastuzumab est administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la dose de charge initiale a été bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Un équipement d'urgence doit être immédiatement disponible.

Les patientes doivent être surveillées pendant six heures au moins suivant le début de la première perfusion et deux heures après le début des perfusions ultérieures, pour des symptômes tels que : fièvre et frissons, ou autres symptômes liés à la perfusion. L'interruption de la perfusion peut aider à contrôler ces symptômes. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes.

- La forme sous-cutanée :

Cette nouvelle modalité d'administration a obtenu l'AMM européenne (adjuvant et métastatique) grâce a` l'étude HannaH qui a comparé l'injection intraveineuse a celle sous-cutanée du Trastuzumab lors d'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant chez 596 patientes. Cet essai a conclu à la non-infériorité de l'injection sous-cutanée pour les deux objectifs principaux (concentration minimale du Trastuzumab avant la 8ème cure et taux de réponse histologique complète). Cette modalité d'administration a comme intérêt d'être plus rapide et de ne nécessiter qu'une seule dose (absence de dose de charge et d'adaptation au poids). L'étude Prefher a souligné que la voie sous-cutanée reste la préférence des patientes et du personnel soignant. Les résultats de SafeHer (évaluation de l'administration assistée et auto-administration du Trastuzumab en adjuvant) sont en attente.

1.6. Indications dans le traitement du sein :

Le Trastuzumab est indiqué dans le traitement du cancer du sein HER2 positif en situation métastatique en première ligne en association avec le pertuzumab avec une chimiothérapie de type taxanes jusqu'à toxicité ou progression .

En situation adjuvante avec les taxanes puis en maintenance en momonothérapie pendant un total de 18 cures .

En situation néo-adjuvante en double blocage anti-HER2 avec pertuzumab en association avec une chimiothérapie type taxanes en séquentielle après les anthracyclines

1.7. Effets indésirables généraux :

Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation du Trastuzumab sont :

- Une cardiotoxicité (insuffisance cardiaque ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique, pouvant être modérés à sévères et voire même d'issue fatale).
- Des réactions liées à la perfusion.
- Une hématotoxicité (en particulier une neutropénie) et des évènements indésirables pulmonaires.

Au moins un cas des effets indésirables graves suivants est survenu chez au moins un patient traité par Trastuzumab seul ou en association avec une chimiothérapie dans les essais cliniques (tableauXVII).

Tableau XVII : Principaux effets indésirables du Trastuzumab.

Organes	Effets indésirables
Ensemble de l'organisme	Réaction d'hypersensibilité , réaction ou choc anaphylactique, angio- œdème , ataxie , sepsis , frissons, fièvre , asthénie , tremblements , céphalées , parésie , douleur thoracique , fatigue ,symptômes liés à la perfusion , œdème périphérique , douleur osseuse, coma, méningite, œdème cérébral, pensées anormales , progression de la néoplasie
Appareil cardiovasculaire	Cardiomyopathie, ICC, aggravation d'une ICC, diminution de la fraction d'éjection, hypotension, épanchement péricardique, bradycardie, troubles cérébrovasculaire, IC, choc cardiogénique, péricardite.
Appareil digestif	Atteinte hépatocellulaire, douleur à la palpation du foie, diarrhée, nausées et vomissements, pancréatite, insuffisance hépatique, ictère
Organes hématopoïétiques	Leucémie, neutropénie fébrile, neutropénie , thrombopénie, anémie , hypothrombinémie
Infections	Cellulite, érysipèle
Métabolisme	Hyperkaliémie
Système musculo-squelettique	Myalgie
Système nerveux	Dégénérescence cérébelleuse paranéoplasique
Rein	Glomérulonéphrite membraneuse, néphropathie glomérulaire, insuffisance rénale
Appareil respiratoire	Bronchospasme, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon, insuffisance respiratoire, dyspnée , hypoxie , œdème laryngé, détresse respiratoire aigue, syndrome de détresse respiratoire aigue, respiration de Chyne-Stokes, infiltrtats pulmonaires , pneumonie, pneumopathie, fibrose pulmonaire
Peau et annexes	Rash cutané, dermatite, urticaire,syndrome de Stevens-Johnson
Organe des sens	Œdème papillaire, larmoiement anormal, hémorragie rétinienne, surdité

2. Biosimilaires du trastuzumab :

Le trastuzumab (Herceptine®) est une molécule qui a marqué l'histoire des traitements du cancer du sein, non seulement en raison de son efficacité au stade métastatique avec une prolongation de la survie, mais surtout du fait de l'amplitude du bénéfice observé dans le traitement néo-adjuvant des cancers du sein HER2 (human epidermal growth factor receptor factor 2)-positif [74].

L'expiration du brevet en 2014 en USA et en 2019 en Europe a permis la copie de cette molécule [75]. Quatre biosimilaires du trastuzumab ont obtenu un enregistrement par l'EMA : CT-P6 (Herzuma®), SB3 ou ONTRUZANT®, ABP 980 KANJINTITM® et MYL-1401O (OGIVRI®) qui est commercialisé au Maroc sous le nom Hertraz ®. Plusieurs sont en cours de développement et obtiendront probablement un enregistrement dans un futur proche.

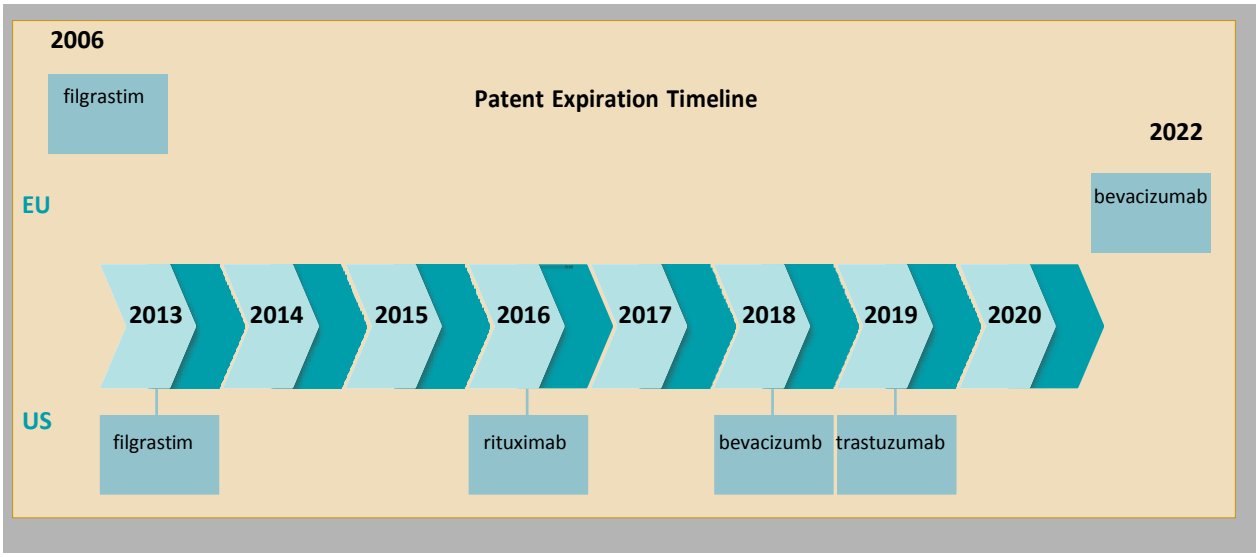


Figure 28 : Brevets des biothérapies en Europe et Etats Unis[75]

2.1. Equivalence biologique :

Le développement du biosimilaire doit démontrer la parfaite équivalence à la molécule originale au niveau de la séquence en acides aminées, en termes de glycosylations, de structure tridimensionnelle, de capacité de liaison à l'antigène cible, d'impact sur les voies de signalisation

après fixation, d'induction éventuelle de CDC ou d'ADCC. De même, l'activité anti-prolifération et anti-tumorale, lorsqu'il s'agit d'anticorps comme le trastuzumab, sur les cellules de lignées cellulaires et dans des modèles de xénogreffes chez l'animal doit être parfaitement équivalente à la molécule de référence. [76-77].

2.2. Etude pharmacocinétique chez l'homme :

L'étude de l'équivalence pharmacocinétique a été réalisée pour tous les biosimilaires du trastuzumab chez des hommes indemnes comme cela est recommandé par les agences d'enregistrement. L'objectif est d'éviter d'exposer des femmes qui sont plus à risque de développer un cancer du sein HER2-positif. En cas de développement d'anticorps anti-trastuzumab, cela pourrait être en effet péjoratif pour l'optimisation de leur traitement. Ces phases I chez l'homme ont consisté en une injection avec une équivalence basée sur le critère d'AUC et/ou de concentration maximale (C_{max}) en comparant le biosimilaire au trastuzumab produit aux États-Unis et/ou en Europe [78,79]. Tous les autres paramètres pharmacocinétiques sont aussi évalués (clairance, demi-vie). Au total, tous les biosimilaires testés ont démontré leur équivalence avec parfois, de manière anecdotique, une différence minime entre l'Herceptine® d'origine américaine et européenne par rapport au biosimilaire [78, 80,81].

Ces études pharmacocinétiques avec une administration unique chez l'homme sain ne sont probablement pas suffisantes pour démontrer l'équivalence. En effet, nous savons que la pharmacocinétique du trastuzumab se stabilise après des administrations itératives au-delà du 5e cycle, de même que l'exposition de patientes avec une tumeur HER2-positif pourrait avoir un impact sur la pharmacocinétique [82,83]. Par ailleurs, le paramètre clé dans l'activité du trastuzumab est la concentration biologique minimale efficace fixée à 20 µg/L, la concentration devant toujours être au-dessus de cette valeur seuil pour maintenir l'activité biologique. Cette concentration vallée a été estimée ou parfois non mesurée dans les phases I ; de ce fait, une évaluation pharmacocinétique dans une étude ancillaire lors des études randomisées mesurant l'activité clinique est souvent venue compléter la démonstration d'équivalence

pharmacocinétique [84,85]. Pour les anticorps comme AB980, SB3 et CPT6, la démonstration de l'équivalence en termes de concentration vallée au 21e jour a été apportée lors des grands essais de phase III. Seul le PF-05280014 a fait l'objet d'une étude de phase III propre, étude de pharmacocinétique qui a été réalisée à la fois pour compléter la phase I mais également pour aider la communication et l'enregistrement de ce biosimilaire avec des données d'une étude néo-adjuvante [86].

2.3. Efficacité du biosimilaire trastuzumab :

Le développement clinique d'un biosimilaire est fondé sur des études randomisées pour démontrer une activité équivalente entre la molécule de référence et le biosimilaire dans une population représentative de l'indication de la thérapie. Les paramètres clés pour évaluer ces études cliniques sont la définition du critère d'équivalence pour l'activité et les critères de démonstration statistique d'équivalence.

Le critère d'efficacité ne saurait reposer sur des objectifs de survie qui, pour des études d'équivalence, demandent de très nombreux évènements et un long suivi, ce qui va contre le concept du développement rapide à coût réduit de biosimilaires. La réponse objective à la phase métastatique peut être considérée par certains comme un critère d'évaluation même si, dans le cancer du sein HER2-positif, certains sont plus réservés. En effet, jamais une molécule n'a été enregistrée sur le critère de réponse objective, jamais les réponses objectives n'ont été reliées à des survies [87]. Dans le cancer du sein, il existe un autre critère précoce après un traitement néo-adjuvant, l'obtention de la réponse complète histologique (pCR) [88]. Ce critère est relié à la survie et il a permis l'enregistrement de plusieurs molécules comme le pertuzumab ou du trastuzumab injecté par voie sous-cutanée. Il est clair que le critère de réponse complète histologique est un critère simple et rigoureux : existence ou absence de tumeur. L'évaluation lors du traitement néo-adjuvant présente moins de facteurs de biais que l'évaluation de patientes présentant une tumeur HER2-positive métastatique (phase métastatique): les patientes sont alors indemnes de tout traitement et il existe une variabilité moindre dans le bilan

d'extension de la maladie. De ce fait, il semble licite de privilégier les traitements néo-adjuvants pour évaluer les nouveaux traitements anti-HER2, de même que pour démontrer l'équivalence clinique entre l'Herceptine® et les biosimilaires du trastuzumab [89].

Le deuxième paramètre clé est la démonstration statistique. L'équivalence est fondée sur des marges variables, entre 12 et 20 %, des intervalles de confiance variables, entre 90-95 %. Théoriquement, les marges d'équivalence sont déterminées par la volonté de préserver entre 60 et 50 % de l'activité de l'Herceptine®, estimée par la méta-analyse des études évaluant ce traitement dans l'indication étudiée. Au total, l'inclusion variable de certaines études, l'utilisation de la préservation de l'activité minimale correspondant à la borne inférieure de l'intervalle de confiance ou de la valeur médiane estimée, aboutit à des marges d'équivalence légèrement différentes. De plus, ces équivalences peuvent être fondées sur la différence absolue entre les taux de réponse complète ou sur les ratios réponses complète / réponse partielle.

Dans le service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech, l'utilisation de l'Hertraz™, un biosimilaire du Trastuzumab, est effective depuis 2017. Nous avons eu pour objectif d'étudier son efficacité et sa sécurité 4 ans après son introduction dans le traitement de routine du cancer du sein HER2-positif.

Nos résultats ont été comparés aux données d'autres études qui ont conduit à un changement des pratiques vers l'utilisation des biosimilaires du trastuzumab pour tous les sites où le trastuzumab a prouvé son efficacité. Les critères d'évaluation primaires comprenaient des mesures de la réponse tumorale en situation métastatique, et la pCR dans le cadre d'un traitement néoadjuvant .

Dans notre série, 28 patientes ont reçu de l'Hertraz, un biosimilaire du Trastuzumab, dans une stratégie neoadjuvante, en association avec une chimiothérapie (Docetaxel ou paclitaxel) et du Pertuzumab. Le plus souvent, il s'agissait d'un traitement séquentiel avec des anthracyclines. La pCR a été obtenue chez 9 patientes (32.5%). Toutes les patientes étaient opérables avec un taux de conservation du sein de 25% (7 patientes). Pivot et al. ont montré que le Trastuzumab biosimilaire est efficace dans le cadre du traitement néoadjuvant. Cependant,

leurs résultats étaient supérieurs aux nôtres. Dans leur essai de non-infériorité de phase III (875 patientes incluses) évaluant le trastuzumab plus chimiothérapie par rapport à son biosimilaire (SB3 ou ONTRUZANT®) plus chimiothérapie en tant que traitement néoadjuvant du cancer du sein HER2-positif aux stades précoces (II et III), ils ont trouvé une efficacité équivalente pour les régimes étudiés avec des taux de pCR de 51,7% et 42% pour SB3 et Trastuzumab respectivement [90]. Esteva et al, dans un autre essai de phase III, ont trouvé une équivalence de CT-P6(Herzuma®), un autre biosimilaire du Trastuzumab, par rapport au trastuzumab en termes d'efficacité et de sécurité dans le cadre d'un traitement néoadjuvant (taux de pCR de 46,8% pour CT-P6 contre 50,4% pour le trastuzumab) et d'un an de traitement adjuvant pour les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce HER2-positif [91]. Dans l'essai de non-infériorité de phase III, LILAC, présenté au congrès ESMO 2017, Von Minckwitz G et al, ont démontré qu'un biosimilaire du trastuzumab, ABP 980(KANJINTITM), était aussi efficace que sa molécule de référence avec des résultats cliniques de sécurité similaires dans les contextes néoadjuvant et adjuvant pour le cancer du sein HER2-positif précoce. Le taux de pCR était de 48 % et 41 % respectivement pour l'ABP 980 et le trastuzumab [92]. D'après ces études, il semble que l'utilisation du biosimilaire du Trastuzumab en tant que néoadjuvant ne soit pas différente de l'utilisation du Trastuzumab en termes de résultats cliniques.

Quant aux stades avancés, l'efficacité du trastuzumab biosimilaire en situation métastatique a été établie par de nombreuses études auxquelles nous avons comparé nos résultats. Dans notre série, 43 patientes, soit 23.75%, ont été traitées par un biosimilaire dans une stratégie palliative en combinaison avec la chimiothérapie et le pertuzumab. L'évaluation radiologique après 6 mois de traitement a donné lieu à un taux de réponse chez 17 patientes (39.53 %), une stabilité radiologique chez 20 patientes (46.5%) ; et une progression radiologique chez 6 patientes (14%). Nos résultats sont similaires à ceux de nombreuses autres études qui ont validé l'équivalence entre le trastuzumab et ses biosimilaires dans le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif. HERITAGE est une étude multicentrique randomisée de phase III qui a évalué le trastuzumab associé au docétaxel par rapport à son biosimilaire, MYL-1401O

(OGIVRI®) , qui est commercialisé au maroc sous le nom Hertraz, également, associé au docétaxel chez 500 patientes avec un cancer du sein métastatique HER2 positif en 1ere ligne thérapeutique (250 patientes incluses dans chaque bras) . A l'issue de cette étude, RUGO et al. ont établi que ces deux médicaments étaient statistiquement équivalents selon tous les paramètres étudiés. En effet, l'étude a été positive pour son objectif principal, à savoir le taux de réponse objective à 6 mois : 69,6% pour le bras biosimilaire contre 64% pour le bras trastuzumab. Il n'y avait pas non plus de différence significative dans les objectifs secondaires évalués à 1 an de traitement entre le MYL-1401O biosimilaire et le trastuzumab pour la survie sans progression (44,3% contre 44,7%) et la survie globale (89,1% contre 85,1%) [93]. Le PF-05280014 (Trazimena®) en association avec le Paclitaxel est un autre biosimilaire du trastuzumab, dont la similarité fonctionnelle avec le trastuzumab a été établie chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2-positif (707 patientes) . Dans une étude randomisée multicentrique (124 sites ,24 pays) en double aveugle les comparant, les résultats étaient similaires pour tous les paramètres étudiés.l'objectif prinicipal de l'étude était le taux de réponse à 25 semaines qui était de 62.5% et de 66.5% dans le groupe PF-05280014 et trastuzumab respectivement. Le rapport de risque pour le taux de réponse objective était de 0,940 ; donc dans la marge d'équivalence prédéfinie de 0,8 à 1,125. La survie sans progression à un an était de 56% pour Trazimena contre 52% pour le trastuzumab. La survie à un an était également similaire (88,84 % contre 87,96 %) [94].

Le tableau suivant résume les données d'efficacité de l 'ensemble des études des biosimilaires commercialisé en Europe.

Tableau XVIII : Etudes avec du trastuzumab biosimilaire

Produit de référence	Expiration du brevet UE/US	Biosimilaire	Laboratoire	Objectif principal	Condition	Publication
	2014/2019	PF-05280014	Pfizer	ORR 62.5% vs66.5%	Her2+ EBC Her2+ MBC	PhaseIII:707 patientes randomisées entre paclitaxel trastuzumab ou paclitaxel biosimilar PF-05280014 [94]
trastuzumab (Herceptin Genentech)		ABP 980	Amgen	PCR 47.8%vs 41.8%	Her2+EBC	Phase I: ABP 980 : PK, PD, tolérance et immunogénicité/ trastuzumab sujets sains [92]
		CT-P6	Celltrion	pCR 46.8%vs 50.4%	Her2+ EBC Her2 MBC	Phase III: CT-P6 efficacité(ORR) et tolérance / trastuzumab en association avec paclitaxel [91]
		SB3-G31-BC	Samsung Bioepis	pCR 51.7%vs42%	HER2+ BC Localisé ou localement avancé	Phase III 875 patientes randomisées [90]
		HERITAGE/ MYL-1401O	Mylan	ORR 69 %vs 64%	HER2+	PhaseIII:500 patientes randomizes entre taxanes trastuzumab ou taxanes biosimilar Myl1401O [93]

2.4. Toxicité du biosimilaire traztuzumab

Concernant la sécurité, l'utilisation du trastuzumab est associée à des toxicités, d'une part en relation avec la chimiothérapie associée. D'autre part, le trastuzumab a sa propre toxicité. Cet anticorps monoclonal cible spécifiquement le récepteur HER2 exprimé à la surface des cellules tumorales du sein. Or, dans les tissus cardiaques, les cellules expriment les récepteurs HER2. Les anticorps anti-HER2 se lient alors à ces récepteurs et provoquent des toxicités cardiaques qui représentent l'effet secondaire le plus redouté du trastuzumab, matérialisé par la diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) [95].

Dans leur série, Esteva et al. Ont constaté que l'incidence de la diminution significative de la FEVG était faible, que ce soit avec le biosimilaire ou avec le trastuzumab : 3,3 % (CT-P6) contre 2,5 % (trastuzumab) [91]. Rugo et al, dans l'essai HERITAGE, n'ont pas trouvé de diminution de la FEVG ni avec le trastuzumab ni avec son biosimilaire [93]. Le même constat a été fait par Kolberg et al. dans l'étude LILAC [96].

Dans notre série, une FEVG a été mesurée avant le début du traitement pour les 181 patientes. La FEVG moyenne était de 65.5 % avec des extrêmes de 55% et de 80%. Une diminution asymptomatique et réversible de la FEVG > 15 % a été observée chez 2 patientes (1.1 %) des cas. Ces résultats démontrent un bon niveau de sécurité du biosimilaire Trastuzumab Hertraz™ par rapport à leur molécule de référence. Toutefois, un suivi plus long des patientes est nécessaire pour consolider ces données. Dans cet optique une étude phase IV de pharmacovigilance (HERLIFE) est en cours dans le service d'oncologie médicale chez des patientes traitées par HERTRAZ en adjuvant.

2.5. Extrapolation des indications :

L'obtention du label de biosimilaire du trastuzumab autorise l'utilisation pour toutes les indications d'Herceptine®, soit le cancer du sein métastatique en association avec le pertuzumab, en association avec le lapatinib, en phase néo-adjuvante et adjuvante chose qui a été appliqué dans notre étude.

2.6. Impact économique :

Le coût moyen d'une patiente atteinte d'un cancer du sein Her2 positif traitée par trastuzumab est estimé à 4.500 dollars/mois ou 50.000 dollars/an.

Les biosimilaire du trastuzumab ont permis, au-delà de la décroissance du prix du trastuzumab (2 baisses successives de tarifs de 15 % chacune), de réduire de 50 % à 60 % le coût global par de la prise en charge de ces patientes (Xavier pivot).

On se référant au tarif hospitalier de l'hertraz au Maroc, on estime une diminution de 18% des recettes alloués au trastuzumab par rapport au princeps sachant que dans le cadre des achats groupés de notre pharmacie centrale ses prix sont souvent ramenée à la baisse sanctionnant des économies plus conséquentes .

CONCLUSION

- ✓ Le cancer du sein est l'un des principaux cancers qui a bénéficié de l'avènement des biothérapies. Le trastuzumab est la révolution thérapeutique qui a changé spectaculairement le pronostic autrefois redoutable des cancers du sein HER2 positif (20% des cancers du sein). Toutefois, à cause de son coût onéreux une large population mondiale aux ressources limitées ne pouvait pas y bénéficier. Depuis quelques années son brevet a expiré ouvrant la voie aux développement de ses biosimilaires, des copies a prix moindre, qui sont actuellement disponibles sur le marché mondial.
- ✓ Le Maroc a autorisé le recours aux biosimilaires du trastuzumab depuis 2017.

Cependant peu de données sont disponibles concernant leur usage chez la population marocaine. Dans cet optique ; notre étude rapporte l'expérience du service d'oncologie médicale du CHU Mohamed VI de Marrakech par rapport à l'usage d'un biosimilaire du trastuzumab (Hertaz) en vraie vie chez des patientes avec un cancer du sein HER2 positif tout en rapportant les données d'efficacité et de tolérance sans oublier de mettre en évidence le gain économique apporté par le recours à ce traitement.

- ✓ La disponibilité et le développement des biosimilaires du Trastuzumab pourraient améliorer l'accès aux soins, en répondant ainsi aux besoins des patients atteints du cancer du sein.
- ✓ Les biosimilaires représentent actuellement une alternative intéressante aux produits biologiques de référence et permettent de réduire de façon drastique la facture des médicaments notamment dans les pays en voie de développement comme le Maroc.
- ✓ Néanmoins, une règlementation stricte et un contrôle rigoureux sont indispensables pour garantir à nos patients des médicaments de qualité avec une efficacité et sécurité équivalente à celle des médicaments biologiques de référence.

ANNEXE

I-DONNEES SOCIODEMOGRAFIQUES :

- ✓ IP :
- ✓ N° dossier :
- ✓ Nom prénom :
- ✓ Sexe : F □ M □
- ✓ Age : ans
- ✓ Origine géographique : urbain□ rurale□
- ✓ Niveau socio-économique :
- ✓ Etat matrimonial : célibataire□ marié□divorcé□veuve□
- ✓ Gestité : parité : nombre d'enfant :
- ✓ Ménopause : oui□non□ Age : ans
- ✓ Age des 1 ères règles : ans
- ✓ Cycle régulier : oui □non □
- ✓ Antécédents :
  - Personnels :
  - Médicaux :

HTA : oui □ non□

Diabète : oui □non□

Cardiomyopathie:□Si oui type

Contraception : oui□ non□

THS : oui□non□

Atcd de cancer de l'endomètre : oui□ non□

Atcd de cancer du sein : oui □non□

Atcd de cancer de l'ovaire : oui□non□

Autre : ……

- Chirurgicaux : oui□non□……
- Toxique :

Tabac□ alcool□ autre : …….

Irradiation antérieur : oui□non □

- Familiaux

Atcd de cancer du sein : oui non

Atcd de cancer de l'ovaire : oui non

Autre : ……

II- DONNEES DIAGNOSTIQUES :

- ✓ Délais entre signe clinique et consultation : jour
- ✓ Date du diagnostic initial : / /
- ✓ Circonstances de diagnostic :
  - Fortuite : oui□ non□
  - Nodule : oui□ non□

- Autopalpation : tuméfaction mammaire□ ADP axillaire□
- Mastodynie : oui □ non□
- Ulcération : oui□ non□
- Galactorragie : oui□ non□
- Sein inflammatoire : oui □ non□
- Rétraction mammaire : oui□ non□
- Lésion exématiforme : oui □non □
- AEG : oui□non□
- Douleurs osseuses : oui non

1) **Examen de l'état général**:

Etat général : bon□ assez bon □mauvaise□

Conjonctives : normo-colorées □décolorées□

Amaigrissement : oui□ non□

Fièvre : oui □ non □

2) **Examen physique**:

- Inspection

Asymétrie : oui □non □

Peau d'orange : oui□non □

Signe inflammatoire : oui□ non□

Mamelon : rétracté□ déviation□écoulement □

- Palpation :

Nodule dur : oui □non□

Irrégulier : oui □non□

Douleur : oui □non□

ADP axillaire : oui □non□

Ganglion de Troisier : oui□non □

Cicatrice de mastectomie : oui □non

- Reste de l'examen : normal□anormal□ …….

3) Examens paracliniques-diagnostic :

a) Mammographie :

- Réalisé : oui non
- ACR :

b) Echographie mammaire & aires axillaires :

- Réalisé : oui□non□
- Anomalie :

c) Biopsie mammaire:

- Réalisé : oui□non□

Microbiopsie :□
Macrobiopsie au mamotom :□
Biopsie-Exerése chirurgicale :□

d) Examen Anatomopathologique :

- Type histologique :
- Grade SBR :
- Taille tumorale :
- Nombre de ganglion envahit :
- Stade pTNM :
- Emboles tumoraux vasculaire :
- Marge d'exérèse :
- Caractéristiques immuno-histochimique :
- RH :
- HER 2 : 1+ 2+ 3+
- FISH :

4) Bilan d'extension

a) Radiographie du thorax :

Réalisé : oui□ non□

Métastases pulmonaires : oui□non□

b) Echographie hépatique

Réalise : oui□ non□
Métastases hépatique : oui□ non□

c) Scintigraphie osseuse :

Réalise : oui □non□
Métastases osseuses : oui non

d) TDM cérébrale : (si signe d'appel)

Réalise : oui non
Métastases cérébrale : oui non

e) Dosage du CA 15.3: oui non …….

Nombre des métastases :<5 5-8>8
Date diagnostic des métastases : / /

III-DONNEES DU TRAITEMENT :

- ✓ Chirurgie : Radicale □ conservatrice □
- ✓ Chimiothérapie :
  - Type : Néodjuvante □ Adjuvante □Palliative□
  - Protocole thérapeutique de CHT : séquentiel□ Autre □
  - Drogues : Anthracyclines : Type□ Dose□ nombre moyen de cures □
  - Taxanes : oui□ non □ nombre moyen de cures □
  - Thérapie ciblée par Trastuzumab : Dose□ Nombre de cures□
- ✓ Radiothérapie : non □ oui□ (paroi□sein□ganglions□)

IV. Surveillance de la cardiotoxicité :

- ✓ **Clinique**:

  Dyspnée □siouistadedela NYHA :

Palpitation□tachyadardie□ râlescrépitants □ soufflecardiaque □

HMG□ TVJ □ OMI □

- ✓ **Paraclinique**:

  FEVG:Echodoppler □ Isotopique□
  - Initiale :
  - Aucours de l'Hertraz:
  - Après l'Hertraz :
  - Après les anthracyclines :
  - Traitement interompue:OUI□ NON□
  - Récupération de FEVG après TTT : spontanée□ ou aprèsTTT□

RÉSUMÉS

Résumé

La découverte du gène erb2 et le développement du trastuzumab ont révolutionné la prise en charge du cancer du sein surexprimant le recepteur Her2.

Les couts élevés des thérapies anti Her2 ont obligé les chercheurs à explorer d'autres alternatives thérapeutiques moins couteuses et aussi efficaces permettant l'accès au thérapies innovantes à un plus grand nombre de patients d'où le concept de biosimilarité.

Dans ce travail, nous rapportons notre expérience avec le trastuzumab biosimilaire (Hertraz) comme traitement du cancer du sein Her2 positif.

L'objectif de notre étude était de rapporter les données d'efficacité et de tolérance du biosimilaire ; ainsi que de déterminer le gain financier apporté par le recours à ce traitement.

Pour cela nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive et analytique allant de 2017 à 2020, qui est menée au service d'oncologie médicale du CHU Mohammed VI de Marrakech. Nous avons étudié les données épidémiologiques, cliniques et histo-pathologiques chez 181 patients.

L'efficacité a été évaluée en se basant sur la réponse tumorale en situation métastatique, et la pCR dans le cadre d'un traitement néoadjuvant.

Dans notre série, 43 patientes, soit 23.75%, ont été traitées par un biosimilaire dans une stratégie palliative en combinaison avec la chimiothérapie et le pertuzumab. L'évaluation radiologique après 6 mois de traitement a donné lieu à un taux de réponse chez 17 patientes (39.53%), une stabilité radiologique chez 20 patientes (46.5%) ; et une progression radiologique chez 6 patientes (14%).

28 patientes ont reçu de l'Hertraz, dans une stratégie néoadjuvante, en association avec une chimiothérapie (Docetaxel ou paclitaxel) et du Pertuzumab. Le plus souvent, il s'agissait d'un traitement séquentiel avec des anthracyclines. La réponse histologique complète (pCR) a été

obtenue chez 9 patientes (32.5%). Toutes les patientes étaient opérables avec un taux de conservation du sein de 25% (7 patients).

Concernant la toxicité cardiaque du biosimilaire trastuzumab, une FEVG a été mesurée avant le début du traitement et au cours du traitement tous les 3 cycles pour les 181 patientes. La FEVG moyenne était de 65.5% avec des extrêmes de 55% et 80%. Une diminution asymptomatique et réversible de la FEVG > 15 % a été observée chez 2 patientes (1.1 %) des cas.

L'utilisation de l'Hertraz dans notre contexte a réduit les recettes allouées au trastuzumab de 18 %, ce qui a permis une accessibilité plus large aux thérapies innovantes.

Abstract

The discovery of the erb2 gene and the development of trastuzumab have revolutionized the management of breast cancer overexpressing the Her2 receptor.

The high costs of anti Her2 therapies have forced researchers to explore other less expensive and equally effective therapeutic alternatives allowing access to innovative therapies to a larger number of patients, hence the concept of biosimilarity.

In this work, we report our experience with biosimilar trastuzumab (Hertraz) as a treatment for Her2 positive breast cancer.

The objective of our study was to report data on the efficacy and safety of the biosimilar , as well as to determine the financial gain brought by the use of this treatment.

To do this, we carried out a descriptive and analytical retrospective study ranging from 2017 to 2020, which is carried out at the medical oncology department of the Mohammed VI University Hospital in Marrakech. We studied epidemiological, clinical and histopathological data in 181 patients.

Efficacy was assessed based on overall response rate (ORR) in metastatic conditions, and pathologic complete response (pCR) in neoadjuvant setting.

In our series, 43 patients (23.75%), were treated with a biosimilar in a palliative strategy in combination with chemotherapy and pertuzumab. Radiological evaluation after 6 months of treatment resulted in a response rate in 17 patients (39.53%), radiological stability in 20 patients (46.5%); and radiological progression in 6 patients (14%).

28 patients received Hertraz, in a neoadjuvant strategy, in combination with chemotherapy (Docetaxel or paclitaxel) and Pertuzumab. Most often it was a sequential treatment with anthracyclines. PCR was obtained in 9 patients (32.5%). All the patients were operable with a breast conservation rate of 25% (7 patients).

Regarding the cardiac toxicity of the biosimilar trastuzumab, an LVEF was measured before the start of treatment and during treatment every 3 cycles for the 181 patients. The mean

LVEF was 65.5 % with extremes of 55% and 80%. An asymptomatic and reversible decrease in LVEF> 15% was observed in 2 patients (1.1%) of cases.

The use of Hertraz in our context reduced the allocated revenue for trastuzumab by 18%, which allowed for greater accessibility to innovative therapies.

ملخص

أحدث اكتشاف الجين erb2 وتطور عقار تراستوزوماب ثورة في إدارة سرطان الثدي الذي يزيد من إفراز مستقبل Her2

أجبرت التكاليف المرتفعة للعلاجات المضادة لـ Her2 الباحثين على استكشاف بدائل علاجية أخرى أقل تكلفة وذات فعالية متساوية تسمح بالوصول إلى العلاجات المبتكرة لعدد أكبر من المرضى، ومن هنا جاء مفهوم البديل الحيوي.

في هذا العمل، نُبلغ عن تجربتنا مع البديل الحيوي تراستوزوماب (هير تراز) كعلاج لسرطان الثدي الإيجابي .Her2

كان الهدف من دراستنا هو الإبلاغ عن بيانات حول فعالية وسلامة البديل الحيوي ؛ وكذلك تحديد المكاسب المالية الناتجة عن استخدام هذا العلاج.

للقيام بذلك، أجرينا دراسة وصفية وتحليلية بأثر رجعي تتراوح من 2017 إلى 2020، والتي أجريت في قسم الأورام الطبية في مستشفى جامعة محمد السادس في مراكش. درسنا البيانات الوبائية والسريرية والنسيجية في 181 مريضا.

تم تقييم الفعالية على أساس استجابة الورم في الحالات النقيلية، و pCRفي العلاج المساعد الجديد.

في سلسلتنا، تم علاج 43 مريضةً، (23.75٪)، باستخدام بديل حيوي في استراتيجية ملطفة بالاشتراك مع العلاج الكيميائي والبيرتوزوماب. نتج عن التقييم الإشعاعي بعد 6 أشهر من العلاج معدل استجابة لدى 17 مريضاً (39٪)، واستقرار إشعاعي في 20 مريضاً (46.5٪)؛ والتقدم الشعاعي في 6 مرضى (14٪).

تلقى 28 مريضةً Hertraz، في استراتيجية مساعدة جديدة، بالاشتراك مع العلاج الكيميائي (Docetaxel أو باكليتاكسيل) و Pertuzumabغالبًا ما كان علاجًا متسلسلًا باستخدام الأنثراسيكلين. تم

الحصول على تفاعل البوليميراز المتسلسل في 9 مرضى (32.5٪). جميع المرضى خضعوا للجراحة بمعدل حفظ للثدي 25٪ (7 مرضى).

فيما يتعلق بالسمية القلبية للمديل الحيوي trastuzumab، تم قياس LVEF قبل بدء العلاج وأثناء العلاج كل 3 دورات لـ 181 مريضةً. كان متوسط LVEF 59.7٪ بحد أقصى 55٪ و75٪. لوحظ انخفاض بدون أعراض وعكس في LVEF> 15٪ في مريضين (1.1٪) من الحالات.

أدى استخدام Hertraz في سياقنا إلى خفض الإيرادات المخصصة لتراستوزوماب بنسبة 18٪، مما سمح بإمكانية وصول أكبر إلى العلاجات المبتكرة.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Jacobs I, Ewesuedo R, Lula S, Zacharchuk C.**
Biosimilars for the Treatment of Cancer : A Systematic Review of Published Evience.
BioDrugs. 2017.

2. **Nixon NA, Hannouf MB, Verma S.**
The evolution of biosimilars in oncology, with a focus on trastuzumab.
Curr Oncol. 2018;25(June):S171–9.

3. **Migliavacca Zucchetti B, Nicolò E, Curigliano G.**
Biosimilars for breast cancer.
Expert Opin Biol Ther. 2019;19(10):1015–21.

4. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.**
Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.
CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.

5. **Loibl S, Gianni L.**
HER2-positive breast cancer.
Lancet. 2016;389:2415–29.

6. **Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al.**
Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College ofAmerican Pathologists Clinical Practice Guideline Update.
J Clin Oncol. 2013;31(31):3997–4013.

7. **Panoff JE, Hurley J, Takita C, Reis IM, Zhao W, Sujoy V, et al.**
Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation.
Breast Cancer Res Treat. 2011;128(3):899–906.

8. **Zurawska U, Baribeau DA, Giilck S, Victor C, Gandhi S, Florescu A, et al.**
Outcomes of HER2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: A population-based study of Canadian patients.
Curr Oncol. 2013;20(6):539–45.

9. **Slamon DJ, Leylland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al.**
Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2.
N Engl J Med. 2001;344(11):783–92.

10. **Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Kaufman PA, Tan-Chiu E, Tripathy D, et al.**
Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Incidence, treatment, and survival in patients from registHER.
Clin Cancer Res. 2011;17(14):4834-43.

11. **Lammers P, Criscitiello C, Curigliano G, Jacobs I.**
Barriers to the use of trastuzumab for HER2+ breast cancer and the potential impact of biosimilars: A physician survey in the united states and emerging markets.
Pharmaceuticals. 2014;7(9):943-53.

12. **Chavarri-Guerra Y, St. Louis J, Bukowski A, Soto-Perez-de-Celis E, Liedke PER, Symecko H, et al.**
Real world patterns of care in HER2-overexpressing breast cancer: Results of a survey of TEACH clinical trial investigators in 2011.
Breast. 2017;31:197-201.

13. **Blackwell K, Gligorov J, Jacobs I, Twelves C.**
The Global Need for a Trastuzumab Biosimilar for Patients With HER2-Positive Breast Cancer.
Clin Breast Cancer. 2018;18(2):1-77.

14. **Yang J, Yu S, Yang Z, Yan Y, Chen Y, Zeng H, et al.**
Efficacy and Safety of Anti-cancer Biosimilars Compared to Reference Biologics in Oncology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.
BioDrugs. 2019;33(4):357-71.

15. **Knezevic I, Griffiths E.**
WHO standards for biotherapeutics, including biosimilars : an example of the evaluation of complex biological products.
Annals of the New York Academy of Sciences. 2017 ;1407(1) :5-16.

16. **Prugnaud JL.**
Similarité des médicaments issus des biotechnologies : cadre réglementaire et spécificités.
Ann Pharm Fr 2008 ; 66 : 206-11.

17. **Décret no 02-14-841 (5 août 2015).**
Ministère de la santé.

18. **European Medicines Agency (2013, May 22).**
Biosimilar medicines.
Retrieved June 17, 2015.

19. ANSM.
Les médicaments biosimilaires : Etat des lieux. Mai 2016[en ligne].
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c891

20. OMS Guidelines on the evaluation of similar biotherapeutic products (SPBs) Octobre 2009. [En ligne] disponible sur :
http://www.who.int/biologicals/areas/biological
_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf [consulte le 10octobre2016]

21. EMA Guideline on Similar Biological Medicinal Products 26 avril 2013. [En ligne]
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf> [consulté le 12 octobre 2016]

22. Congrès américain, section : 7002.
Approuval pathan for biosimilar biological products, Biologics Price Competition and Innovation, mars 2010, p. 686-687.

23. Agence canadienne de santé,
LIGNES DIRECTRICES À L'INTENTION DES PROMOTEURS : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU), 2010, p 1-20.

24. EMEA.
Directive 2004/27/CE du Parlement Européen et du Conseil du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain : Journal officiel de l'Union européenne.
https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:FR:PF

25. Le Pen C.
Les Biosimilaires en 15 questions. Avril 2014.

26. ANSM.
Les médicaments biosimilaires : Etat des lieux. Mai 2016[en ligne]. Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/
c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf[consulté le 10 septembre 2016]

27. World Health Organization (WHO),
Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines On Evaluation Of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). 60ème réunion de WHO Expert Committee on Biological Standardization, 19-23 Octobre 2009

28. **La réglementation européenne et américaine des médicaments Biosimilaires.**
Thèse de doctorat en pharmacie Soutenue publiquement le 07 mai 2013 Par M. Koussayla BOUKHALFA université de Lille

29. **Les biosimilaires en 15 questions CLAUDE LE PEN avril 2015**

30. **Étude LEEM ADL.**
Optimisation de l'attractivité de la France pour la production biologique ; in www.cerpet.education.gouv.fr/STI/actualite_sti/leem-biotech_jan06/leem-bio_n11-06.pdf (ed), 2005.

31. **Lanthier M, Behrman R, Nardinelli C.**
Economic issues with follow-on protein products.
Nat Rev Drug Discov 2008 ; 7 : 733-7.

32. **Girault, D., Trouvin, J.-H., Blachier-Poisson, C., Gary, F., Laloye, D., Bergmann, J.-F., ... Rey-Coquais, C. (2015).**
Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique.
Thérapie, 70(1), 37-46.

33. **Jean-François Bergmann (2012) Biosimilaires :**
plutôt pour que contre...

34. **Delivering on the potential of biosimilar medicines.**
IMS INSTITUTE for healthcare informatics. MARCH 2016

35. **IMS Health, MIDAS;**
IMS HEALTH MARKET prognosis; IMS institutefor healthcare informatics, dec 2015

36. **Searching for Terra Fima in the biosimilars and Non-Original Biologic,IMS,2013-Evaluate Phama World Preview 2014,outlook to 2020_Analyses Smart Pharma Consulting.**

37. **I. Borget, T.**
Grivel Biosimilars and medico-economic 2010

38. **Harvey RD.**
Science of biosimilars.
J Oncol Pract 2017 ; 13 : 17s-23s.

39. **Zinzani PL, Dreyling M, Gradishar W, Andre M, Esteva FJ, Boulos S, González Barca E, Curigliano G.**
Are Biosimilars the Future of Oncology and Haematology ?
Drugs. 2019 Sep 20.

40. **European Medicines Agency (2013, May 22).**
Biosimilar medicines. Retrieved June 17, 2015.
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp

41. **European medicines agency Les médicaments biosimilaires dans l'UE Guide d'information destiné aux professionnels de la santé**
Élaboré conjointement par l'Agence européenne du médicament et la Commission européenne https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide- healthcare-professionals_fr.pdf

42. **Girault, D., Trouvin, J.-H., Blachier-Poisson, C., Gary, F., Laloye, D., Bergmann, J.-F., ... Rey-Coquais, C. (2015).**
Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique.
Thérapie, 70(1), 37-46.

43. **La réglementation européenne et américaine des médicaments Biosimilaires.**
Thèse de doctorat en pharmacie Soutenue publiquement le 07 mai 2013 Par M. Koussayla BOUKHALFA université de Lille

44. **Santos, Sofia B., Sousa Lobo, Jose M., Silva, Ana C., ´**
Biosimilar medicines used for cancer therapy in Europe: a review.Drug Discovery Today https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.09.011

45. **Rugo, H.S. et al. (2016)**
A clinician's guide to biosimilars in oncology. Cancer Treat.
Rev. 46, 73-79

46. **Buske, C. et al. (2017)**
An introduction to biosimilar cancer therapeutics: definitions, rationale for development and regulatory requirements.
Future Oncol. 13, 5-16

47. **Bui, L.A. et al. (2015)**
Key considerations in the preclinical development of biosimilars.
Drug Discov. Today 20, 3-15

48. **International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline.**
Choice Of Control Group And Related Issues In Clinical Trials E10. Current Step 4 version. 20 juillet 2000.

49. **Tripartite Guideline.**
Statistical Principles For Clinical Trials E9. Current Step 4 version. 5 février 1998.International Conference On Harmonisation (ICH). ICH Harmonised

50. **Néphrologie & Thérapeutiques 5 (2009) 6-9 Législation européenne sur le développement des biosimilaires :**
les recommandations de l'EMEA concernant l'efficacité et la sécuritéG. London *Service de néphrologie,*
Centre Hospitalier Manhès, Fleury-Mérogis

51. **ANSM.**
Les médicaments biosimilaires: Etat des lieux. Mai 2016[en ligne].
Disponible sur
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c891 46b71421a275be7911a250.pdf [consulte le 10 septembre 2016]

52. **World Health Organization, Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), 2009.**

53. **Allied Market Research.**
Oncology drugs market is expected to reach $111.9 billion, globally, by 2020, https://www.alliedmarketresearch.com/ press-release/global-oncology-drugs-market-isexpected-to-reach-111-9-billion-by-2020-alliedmarket-research.html (2015, accessed 12 April 2018).

54. **Harvey RD.**
Science of biosimilars.
J Oncol Pract 2017; 13: 17s-23s.

55. **Mouthon L.**
Biothérapies : vers une deuxième révolution ?
La Presse Médicale. 2009/05/01/ 2009 ;38(5) :746-748.

56. **Stone K.**
Top 20 blockbuster cancer drugs. Biotech Industry, The Balance, https://www.thebalance. com/top-cancer-drugs-2663234 (2018, accessed 12 April 2018).

57. **Cook, J. W., McGrath, M. K., Dixon, M. D., Switchenko, J. M., Harvey, R. D., & Pentz, R. D. (2019).**
Academic oncology clinicians' understanding of biosimilars and information needed before prescribing.
Therapeutic Advances in Medical Oncology, 11, 175883591881833.

58. **Jacobs, I. et al. (2017)**
Biosimilars for the treatment of cancer: a systematic review of published evidence.
BioDrugs 31, 1–36

59. **Dreyer C, Raymond E, Faivre S.**
Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides.
La Revue de Médecine Interne. 2009/05/01/ 2009;30(5):416–424.

60. **Raymond É.**
Le concept de cible en cancérologie:
John Libbey Eurotext; 2009.

61. **Prin-Mathieu C, Aguilar P, Béné M-C, Faure G, Kolopp-Sarda M-N.**
Anticorps monoclonaux, anticorps thérapeutiques.
Revue Française des Laboratoires. 2003/11/01/ 2003;2003(357):31–39.

62. **Paintaud G, Diviné M, Lechat P, et al.**
Anticorps monoclonaux à usage thérapeutique : spécificités du développement clinique, évaluation par les agences, suivi de la tolérance à long terme.
Thérapie. 2012/07/01/ 2012;67(4):319–327.

63. **Penault-Llorca F, Etessami A, Bourhis J.**
Principales utilisations thérapeutiques desanticorps monoclonaux en cancérologie.
Cancer/Radiothérapie. 2002/11/01/2002 ;6:24–28.

64. **Abès R, Dutertre C-A, Teillaud J-L.**
Les anticorps : mieux les connaître pour mieux s'en servir.
Médecine/sciences. 2009 ;25(12):1011–1019.

65. **Beuzeboc P.**
Indications de l'Herceptin® dans le traitement du cancer du sein.
Gynecol obst et Fertil 2004 ;32 :164–72

66. **Fagnani F, Colin X, Arveux P et al.**
Cost effectiveness analysis of adjuvant therapy with trastuzumab in patient with HER2 positive early cancer.
Bull cancer 2007 :94 :711-20

67. **Résumé des caractéristiques des produits Trastuzumab.**
Laboratoire Roche.Octobre 2010

68. **Patt, D.A., et al.**
Cardiac morbidity of adjuvant radiotherapy for breast cancer.
J Clin Oncol ,2005.23(30) :p.7475-82.

69. **Protocole d'Herceptin® Adjuvante Réduisant l'Exposition.**
Essai randomisé comparant 6 mois à 12 mois de traitement chez toutes les patientes recevant l'Herceptin® en situation adjuvante.
Version N 05 du 31/01/2009

70. **Deville L, Desrayaud Jourdan N, Vignot S et al.**
Les difficultés de prescription de trastuzumab évaluation des non conformes.
Bull cancer 2006 :93 :637-47

71. **Perez-Ellis, Carole MSc.**
Cost-Effectiveness Analysis of Trastuzumab (Herceptin) in HER2 Overexpressed Metastatic Breast Cancer.
Am J Clin Oncol 2009 :32 :492-98

72. **Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim SB, et al.**
Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study) : a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial.
Lancet Oncol 2012 :13(9) :869-78.

73. **Pivot X, Gligorov J, Muller V, Barett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al.**
Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer) : an open-label randomised study.
Lancet Oncol 2013 :14(10) :962-70.

74. **Hortobagyi GN.**
Trastuzumab in the treatment of breast cancer.
N.Engl J Med 2005 ;353 :1734-6

75. **Pivot X, Aulagner G, Blay JY, et al.**
Challenges in the implementation of trastuzumab biosimilars: an expert panel's recommendations.
Anticancer Drugs 2015 ; 26 : 1009-16.

76. **Hurst S, Ryan AM, Ng CK, et al.**
Comparative nonclinical assessments of the proposed biosimilar PF-05280014 and trastuzumab (Herceptin®).
BioDrugs 2014 ; 28 : 451-9.

77. **Pivot X, Deslypere JP, Park LS, Kim MJ, Lee W, Lee J.**
A randomized phase I study comparing the pharmacokinetics of HD201, a trastuzumab biosimilar, with European Union-sourced herceptin.
Clin Ther 2018 ; 40 : 396-405 e4.

78. **Pivot X, Curtit E, Lee YJ, et al.**
A Randomized phase I pharmacokinetic study comparing biosimilar candidate SB3 and trastuzumab in healthy male subjects.
Clin Ther 2016 ; 38 : 1665-73e3.

79. **Wisman LA, De Cock EP, Reijers JA, et al.**
A phase I dose-escalation and bioequivalence study of a trastuzumab biosimilar in healthy male volunteers.
Clin Drug Investig 2014 ; 34 : 887-94.

80. **Hanes V, Chow V, Zhang N, Markus R.**
A randomized, single-blind, single-dose study evaluating the pharmacokinetic equivalence of proposed biosimilar ABP 980 and trastuzumab in healthy male subjects.
Cancer Chemother Pharmacol 2017 ; 79 : 881-8.

81. **Yin D, Barker KB, Li R, et al.**
A randomized phase 1 pharmacokinetic trial comparing the potential biosimilar PF-05280014 with trastuzumab in healthy volunteers (REFLECTIONS B327-01).
Br J Clin Pharmacol 2014 ; 78 : 1281-90.

82. **Bruno R, Washington CB, Lu JF, Lieberman G, Banken L, Klein P.**
Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer.
Cancer Chemother Pharmacol 2005 ; 56 : 361-9.

83. **Leyland-Jones B, Gelmon K, Ayoub JP, et al.**
Pharmacokinetics, safety, and efficacy of trastuzumab administered every three weeks in combination with paclitaxel.
J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3965-71.

84. **von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et al.**
Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial.
Lancet Oncol 2018 ; 19 : 987-98.

85. **Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al.**
Phase III, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety, and Immunogenicity of SB3 (trastuzumab biosimilar) and reference trastuzumab in patients treated with neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor2-positive early breast cancer.
J Clin Oncol 2018 ; 36 : 968-74.

86. **Lammer P, Dank M, Masetti R, et al.**
Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breaast cancer. *Br J Cancer* 2018 ; 119 : 266-73.

87. **Pivot X, Thierry-Vuillemin A, Villanueva C, Bazan F.**
Response rates : a valuable signal of promising activity ?
Cancer J 2009 ; 15 : 361-5.

88. **Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al.**
Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis.
Lancet. 2014 ; 384 : 164-72.

89. **Pivot X, Cox DG.**
A new era for treatment development in HER2-positive breast cancer.
Lancet Oncol 2018 ; 19 : 160-2.

90. **Pivot X, Pegram M, Cortes J, Lüftner D, Lyman GH, Curigliano G, et al.**
Three-year follow-up from a phase 3 study of SB3 (a trastuzumab biosimilar) versus reference trastuzumab in the neoadjuvant setting for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer.
Eur J Cancer. 2019;120.

91. **Esteva FJ, Baranau Y V., Baryash V, Manikhas A, Moiseyenko V, Dzagnidze G, et al.**
Efficacy and safety of CT-P6 versus reference trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: updated results of a randomised phase 3 trial.
Cancer Chemother Pharmacol. 2019;84(4):839–47.

92. **von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, Morales S, Santi P, Tomasevic Z, et al.**
Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2018;19(7):987–98.

93. **Rugo HS, Barve A, Waller CF, Hernandez-Bronchud M, Herson J, Yuan J, et al.**
Effect of a proposed trastuzumab biosimilar compared with trastuzumab on overall response rate in patients with ERBB2 (HER2)-positive metastatic breast cancer: A randomized clinical trial.
JAMA - J Am Med Assoc. 2017;317(1):1–11.

94. **Pegram MD, Bondarenko I, Zorzetto MMC, Hingmire S, Iwase H, Krivorotko P V., et al.**
PF-05280014 (a trastuzumab biosimilar) plus paclitaxel compared with reference trastuzumab plus paclitaxel for HER2-positive metastatic breast cancer: a randomised, double-blind study.
Br J Cancer. 2019;120(2):172–82.

95. **Barish R, Gates E, Barac A.**
Trastuzumab-Induced Cardiomyopathy.
Cardiol Clin. 2019;37(4):407–18.

96. **Kolberg HC, Colleoni M, Demetriou GS, Santi P, Tesch H, Fujiwara Y, et al.**
Cardiac Safety of the Trastuzumab Biosimilar ABP 980 in Women with HER2-Positive Early Breast Cancer in the Randomized, Double-Blind, Active-Controlled LILAC Study. Drug Saf. 2020;43(3):233–42.

بسم الله الرحمن الرحيم

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أدوارها في كل الظروف والأحوال باذلةً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض والألم والقلق

وأن أحفظ للناس كرامتهم ، وأستر عورتهم ، وأكتم سرهم

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله ، باذلةً رعايتي الطبية للقريب والبعيد ، للصالح والطالح ، والصديق والعدو

وأن أثابر على طلب العلم ، أسخره لنفع الإنسان لا لأذاه

وأن أوقر من علمني ، وأعلم من يصغرني ، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية متعاونين على البر والتقوى

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي ، نقيةً مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين

والله على ما أقول شهيد

كليـــــــة الـطـب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2021 أطروحة رقم 121

البدائل الحيوية في سرطان الثدي:
خبرة قسم الأورام الطبية في مستشفى مراكش الجامعي

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **2021/07/02**

من طرف

السيدة الادريسي الدفالي ندى

المزدادة في 27 مارس 1994 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

البدائل الحيوية - تراستيزوماب - سرطان الثدي - سرطان الثدي Her2+ .

اللجنة

السيدة	ل. السعدوني أستاذة في الطب الباطني	الرئيس
السيدة	غ. بلبركة أستاذة في علم الأورام الطبية	المشرف
السيدة	س. زاوي أستاذة في علم العقاقير	الحكام