



Les biosimilaires **POUR LES NULS**

Journées Régionales OMEDIT et CRPV d'Occitanie
19 Mars 2019

Dr. Fabien DESPAS

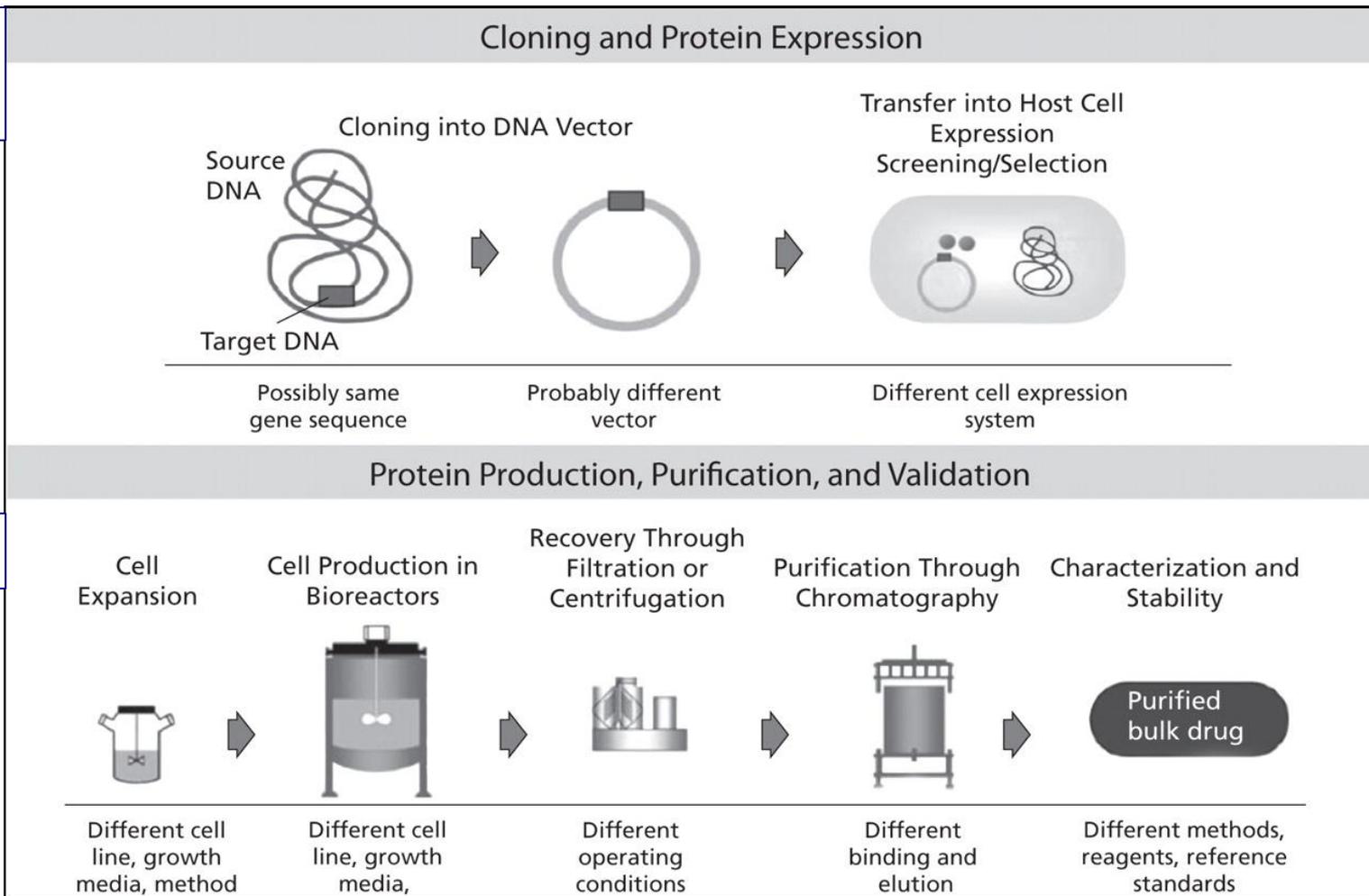


Définitions

- **Médicament biologique** (*médicament issues de biotechnologie*)
 - Médicament = AMM
 - Substance produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée
 - Production complexe comportant variabilité biologique
 - Vaccin
 - Facteurs de croissance
 - Epoïtétine
 - G-CSF
 - Anticorps
 - ...

La fabrication de médicaments biologiques

**Génie
génétique**



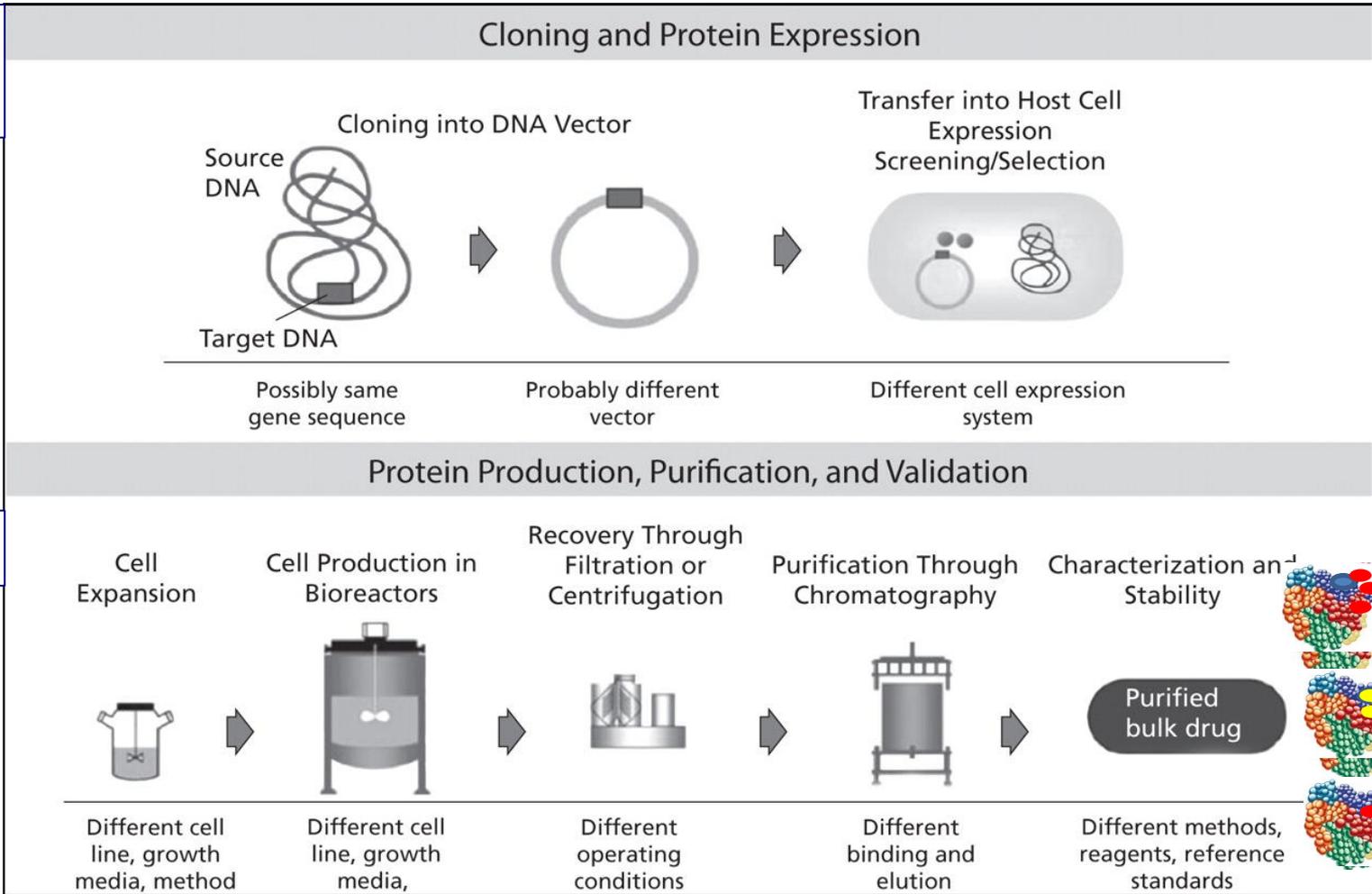
Biotechnologie

Temps de production : 6 à 9 mois (vs. qq Semaines)

Assurance qualité : 250 tests et controles (vs. 50)

La fabrication de médicaments biologiques

Génie génétique
Biotechnologie

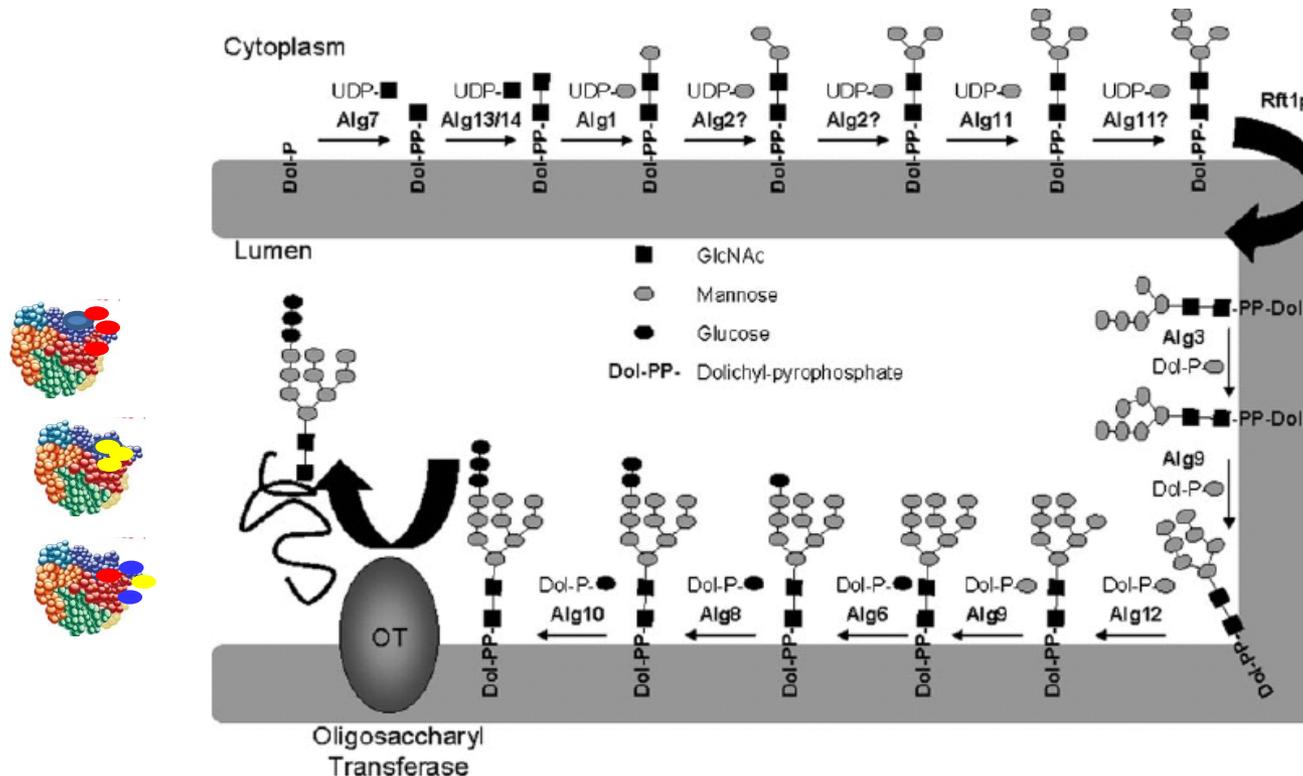


Temps de production : 6 à 9 mois (vs. qq Semaines)

Assurance qualité : 250 tests et controles (vs. 50)

La fabrication de médicaments biologiques

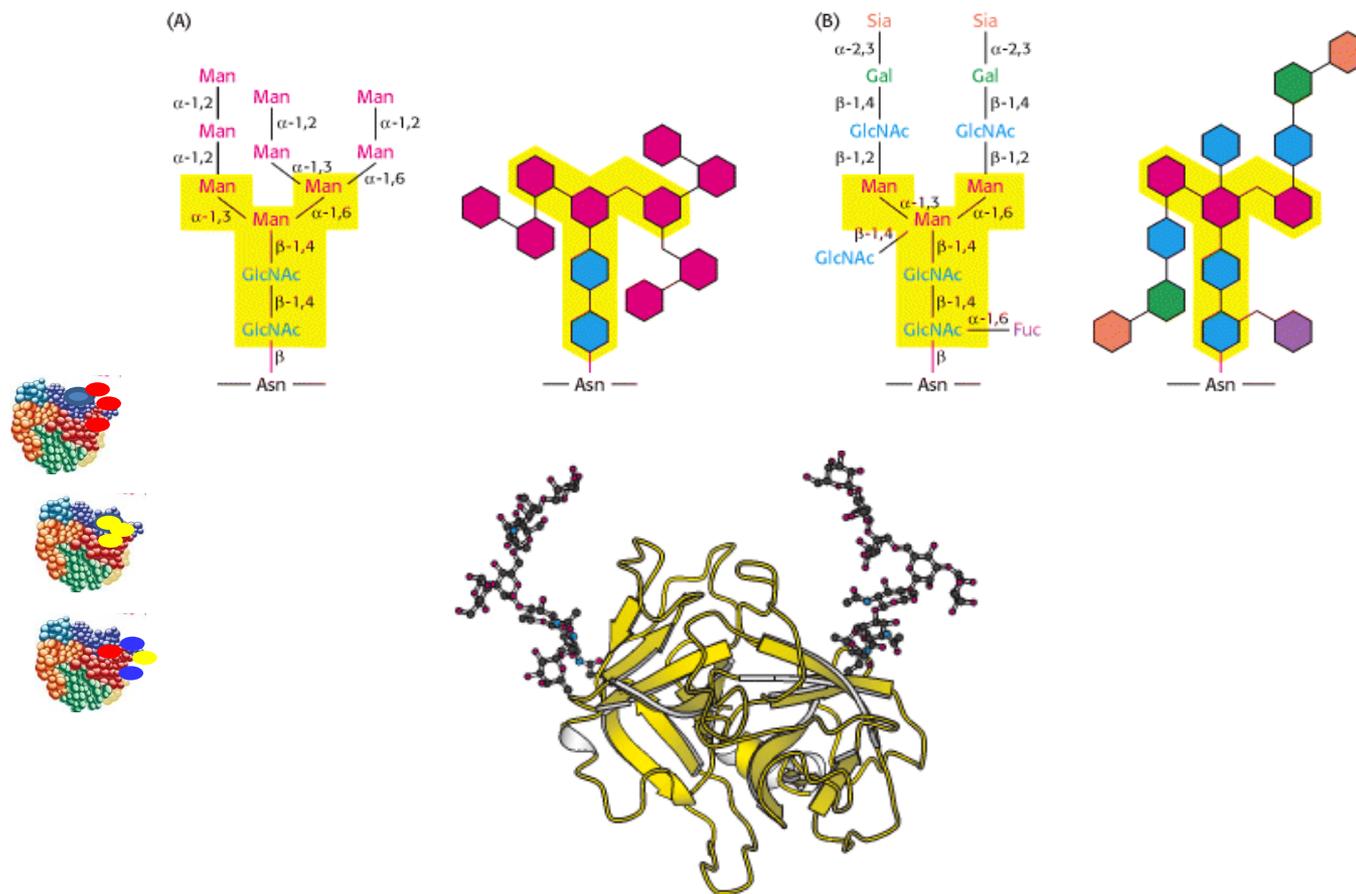
Pourquoi les molécules composant le médicament biologiques sont hétérogènes ?



Variabilités des molécules produites par phénomènes de maturation par glycosylation

La fabrication de médicaments biologiques

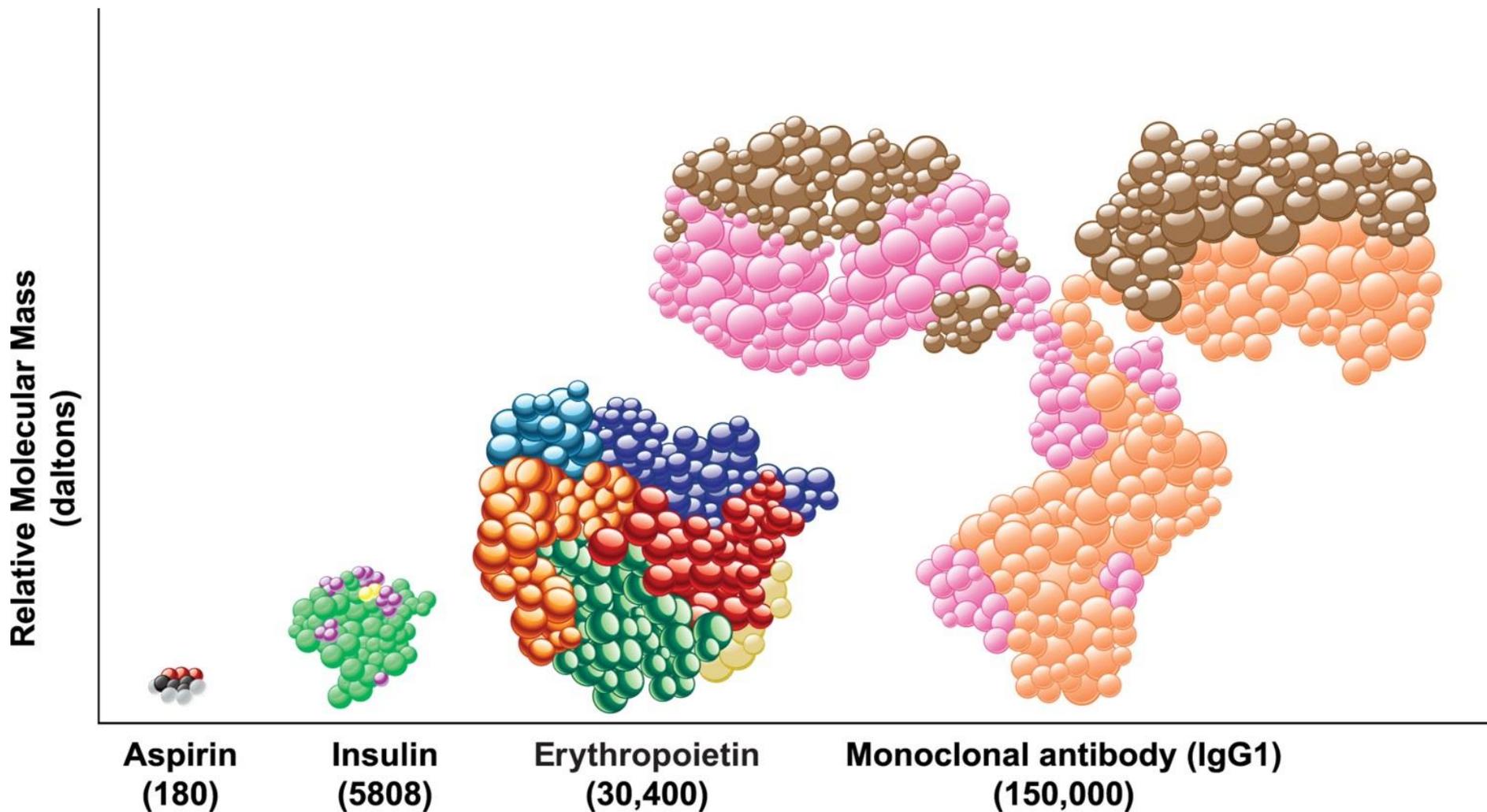
Pourquoi les molécules composant le médicament biologiques sont hétérogènes ?



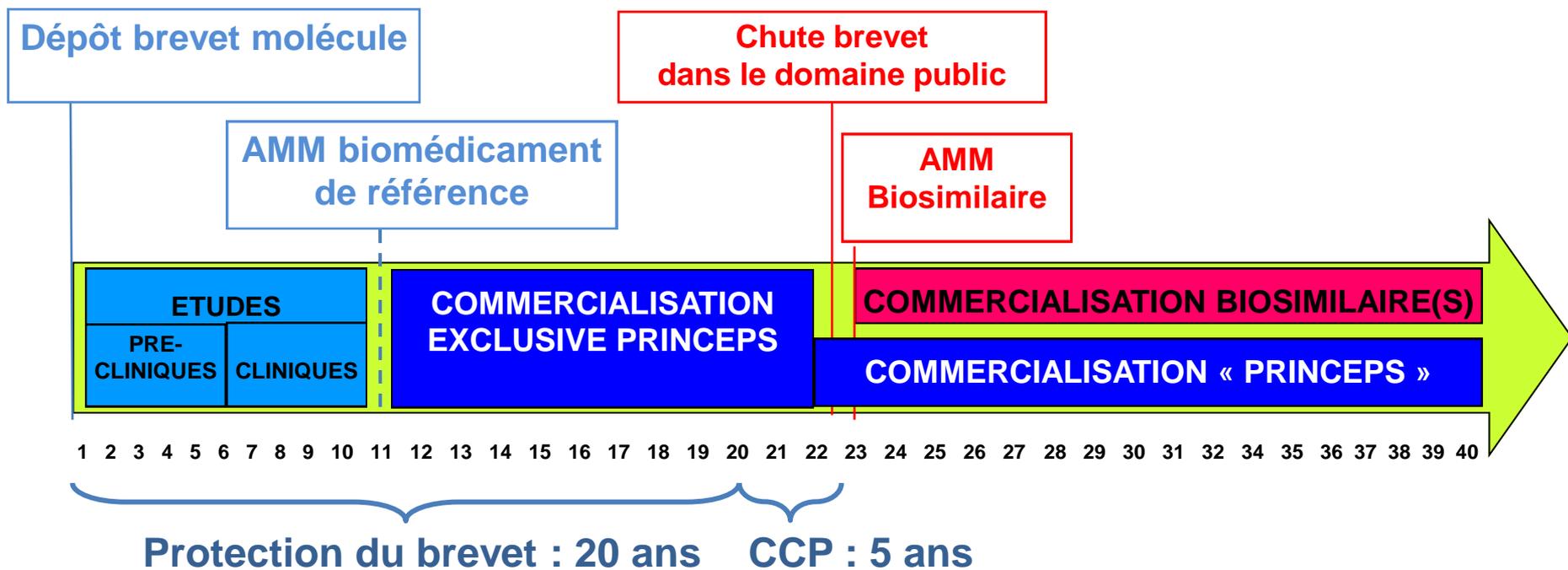
Variabilités des molécules produites par phénomènes de maturation par glycosylation

= craintes « *théoriques ?* » de l'immunogénicité des switches...

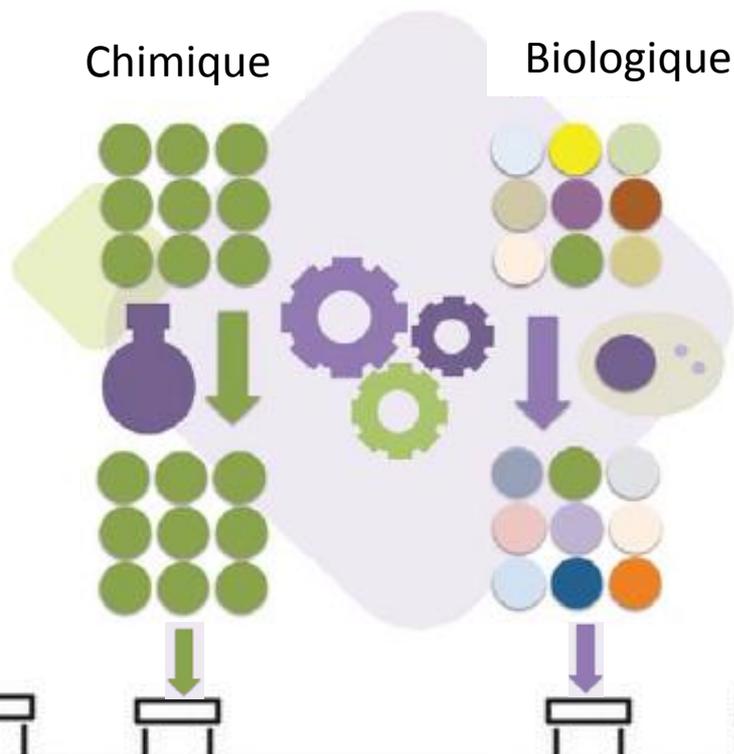
Les médicaments biologiques



Les médicaments biosimilaires

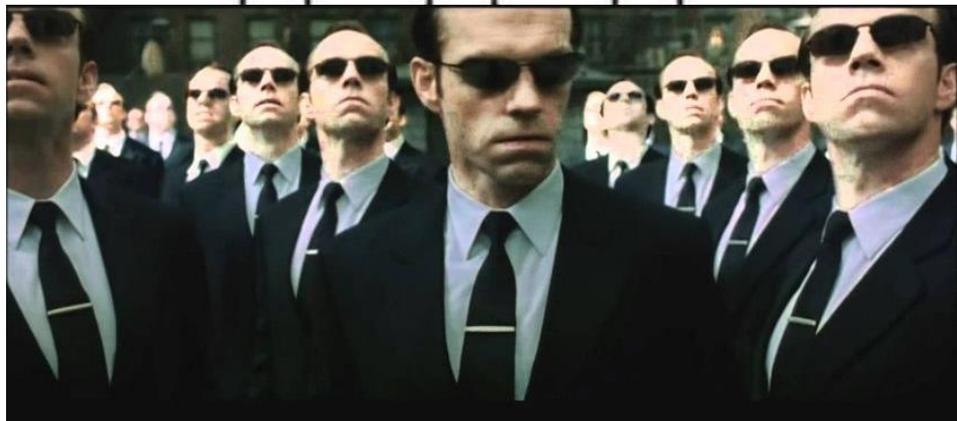


Les médicaments biosimilaires



Génériques

Biosimilaires



M
bi

Les médicaments biosimilaires

	Génériques	Biosimilaires
Définition légale	Art. L.5121-1 §.5 du CSP	Art. L.5121-1 §.15 du CSP
Production	Synthèse chimique	Synthèse biologique (ADN recombinant)
Concept	Bioéquivalence	Similarité biologique et clinique
Circuit réglementaire	Dossier simplifié Dossier bibliographique	Europe : « Guidelines pour l'enregistrement des bio similaires »
Dossier	Pharmacologique (Phase I)	Pharmacologique et Clinique (Phase I-II-III)
Temps de développement	Court	Plusieurs années
Coûts estimés de développement	Environ 1 à 4 M€	Environ 50 à 400 M€
Dénomination (France)	DCI + Nom fabricant	Nom commercial
Substituabilité (France)	Totale	Limitée

Les cadre réglementaire

- **Médicament biosimilaire** (CSP, Art. L.5121-1 § 15)
 - « Médicament biologique de ***même composition qualitative et quantitative*** en substance active et de ***même forme pharmaceutique*** qu'un ***médicament biologique de référence...***
 - Qui ne remplit pas les conditions prévues (...) pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la ***variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication***
 - ...nécessitant que soient produites des ***données précliniques et cliniques*** supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaires »

En pratique l'AMM

- **Médicament biosimilaire**

- Similaire à un médicament biologique de référence qui a déjà été autorisé en Europe et dont le brevet est tombé dans le domaine public
- Dossier AMM allégé comprenant
 - **Propriétés physico-chimiques et biologiques similaires**
 - **Même forme pharmaceutique**
 - + même dose
 - + même schéma d'administration
 - **Efficacité et sécurité équivalentes au médicament de référence**

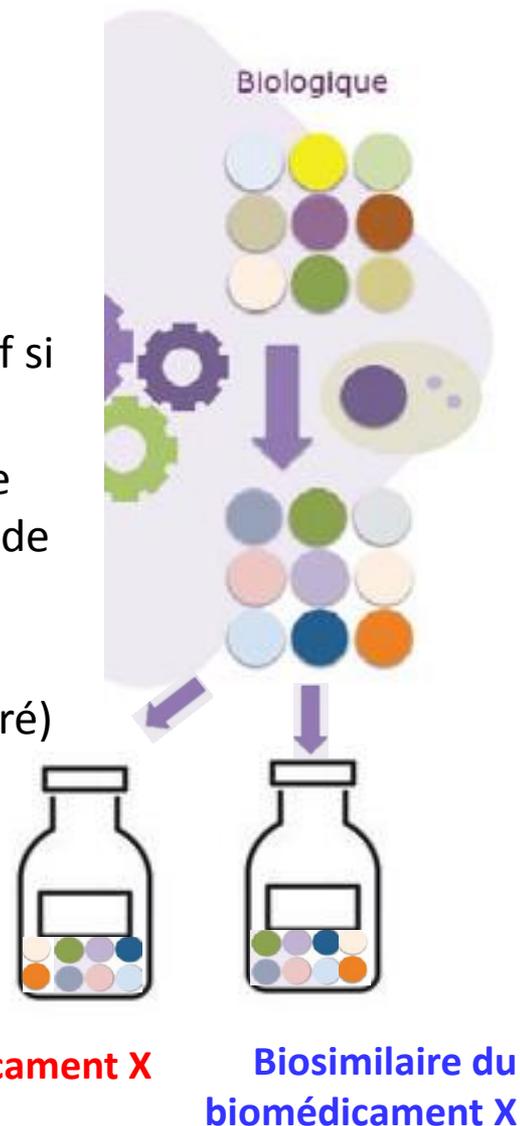
Oui, MAIS

Quid de l'absence de différence statistiquement significative....

= Equivalence ?

La substitution : Parfois...

- **Production biologique complexe et soumise à variabilité**
 - Principe de substitution ne peut pas s'appliquer automatiquement
 - Substitution possible qu'en initiation de traitement, sauf si mention « non substituable »
 - Si substitution, le pharmacien inscrit sur l'ordonnance le nom du médicament délivré et informe le prescripteur de cette substitution
 - Lors du renouvellement, sauf dans l'intérêt du patient, poursuite par même biomédicament (initialement délivré) prescrit avec mention expresse « non substituable, en continuité de traitement »



La substitution : cependant

§6. Bon usage des médicaments biosimilaires (suite)

« 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 paraît plus justifiée.**

Ainsi, si **tout échange non contrôlé** entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) **doit être évité**, une **interchangeabilité peut** toutefois être envisagée **à condition de respecter les conditions suivantes** :

1. un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et **donner son accord** ;
2. il doit recevoir une **surveillance clinique appropriée** lors du traitement ;
3. une **traçabilité** sur les produits concernés doit être assurée. »

La substitution : cependant

👉 Art. L.5125-23-2 CSP (art. 96 LFSS 2017)

« Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique ... , il porte sur la prescription la mention expresse « en initiation de traitement ».

Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire.

Le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. »

Les biosimilaires sur le marché

Substance active	Médicament de référence	Médicaments biosimilaires
Adalimumab	HUMIRA	•AMGEVITA, SOLYMBIC
Bevacizumab	Avastin	•MVASI
Enoxaparine	LOVENOX	•INHIXA, THORINANE
Epoétéine	EPREX	•ABSEAMED, BINOCRIT, EPOETINE ALFA HEXAL, RETACRIT, SILAPO
Etanercept	ENBREL	•BENEPALI
Filgrastim	NEUPOGEN	•ACCOFIL, FILGRASTIM HEXAL, GRASTOFIL, NIVESTIM, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM, ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-f	•BEMFOLA, OVALEAP
Infliximab	REMICADE	•FLIXABI, INFLECTRA, REMSIMA
Insuline Glargine	LANTUS	•ABASAGLAR, LUSDUNA
Insuline Lispro	HUMALOG	•INSULIN LISPRO SANOFI
Rituximab	MABTHERA	•TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	•OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	•MOVYMIA, TERROSA
Trastuzumab	HERCEPTIN	•HERZUMA, ONTRUZANT

Les médicaments biologique : ça PAYE ?

	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	LIPITOR	LIPITOR	LIPITOR	SERETIDE	HUMIRA	HUMIRA
2	SERETIDE	SERETIDE	SERETIDE	LIPITOR	SERETIDE	SERETIDE
3	PLAVIX	PLAVIX	HUMIRA	HUMIRA	HERCEPTIN	ENBREL
4	HERCEPTIN	ENBREL	ENBREL	ENBREL	ENBREL	HERCEPTIN
5	ENBREL	HERCEPTIN	HERCEPTIN	HERCEPTIN	LIPITOR	MABTHERA
6	ZYPREXA	HUMIRA	LOVENOX	LOVENOX	MABTHERA	REMICADE
7	LOVENOX	LOVENOX	AVASTIN	MABTHERA	LOVENOX	LOVENOX
8	GLIVEC	GLIVEC	MABTHERA	AVASTIN	REMICADE	AVASTIN
9	PANTOZOL	ZYPREXA	GLIVEC	REMICADE	AVASTIN	LUCENTIS
10	SYMBICORT	MABTHERA	ZYPREXA	GLIVEC	SPIRIVA	LYRICA



Small molecule products



Biologic products

Source: IMS Health, MIDAS, MAT Dec.2013

Les médicaments biologique : ça PAYE ?

Un marché français des biologiques de 7 Mds € en 2013 en croissance de 2,5%

CA des biologiques en M€ (pfht) - 2013

	Ville	Hôpital (*)	Total
Marché Total	19.973	7.928	27.901
	(-2,4%)	(-0,7%)	(-1,9%)
Marché Biologiques	3.920	3.017	6.937
	(+2,2%)	(+3,0%)	(+2,5%)
Part des biologiques	20%	40%	25%

Top 10 des produits en CA (pfht) - 2013

	Ville	Hôpital
1	LUCENTIS	AVASTIN
2	HUMIRA	REMICADE
3	CRESTOR	HERCEPTIN
4	SERETIDE	MABTHERA
5	ENBREL	LOVENOX
6	DOLIPRANE	ALIMTA
7	GLIVEC	REVLIMID
8	LANTUS	PROPOFOL LIPURO
9	INEGY	SOLIRIS
10	SYMBICORT	ERBITUX

Les biosimilaires à venir

D'ici 2020, la plupart des biologiques les plus vendus perdront leur brevet

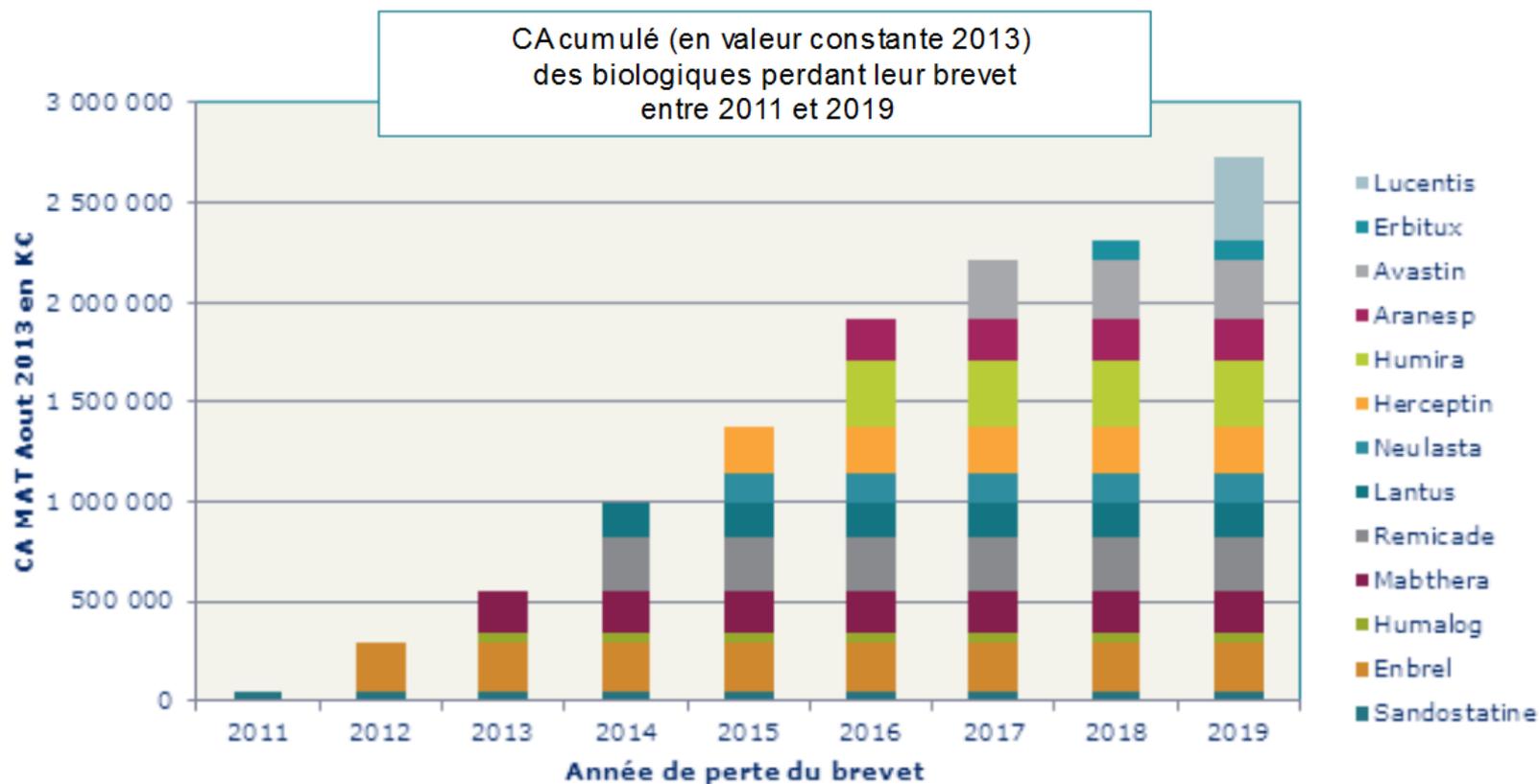
Pertes de brevet des biologiques, 2011-20 (en US \$ 2010)

(Montant des ventes mondiales perdant le brevet dans l'année considérée)



Source: IMS MIDAS, MAT Q4/2010

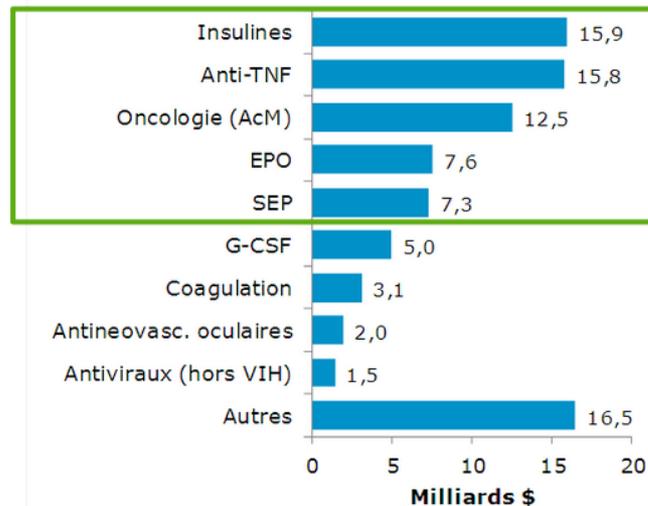
Les biosimilaires à venir



Quelles spécialités médicales pour les prochains biosimilaires ?

Trois aires thérapeutiques concernées par les biosimilaires dans les cinq prochaines années **cancer**, **polyarthrite rhumatoïde** et **diabète**

• Domaines clés pour les biologiques



(MAT 12/2010)

Une arène diversifiée, des génériqueurs aux big pharma

- ✓ **Pfizer** - accord avec Biocon (insulines) / Rachat d'Hospira (EPO + G-CSF + Infliximab)
- ✓ **Biogen** - joint venture avec **Samsung Biologics** (**Samsung Bioepis****)
- ✓ **Teva**: Rituximab (Mabthera/Rituxan), Follitropine alpha (Gonal-F)
- ✓ **Merck** - contrat avec la CRO Parexel
- ✓ **Amgen, Lilly, etc.**

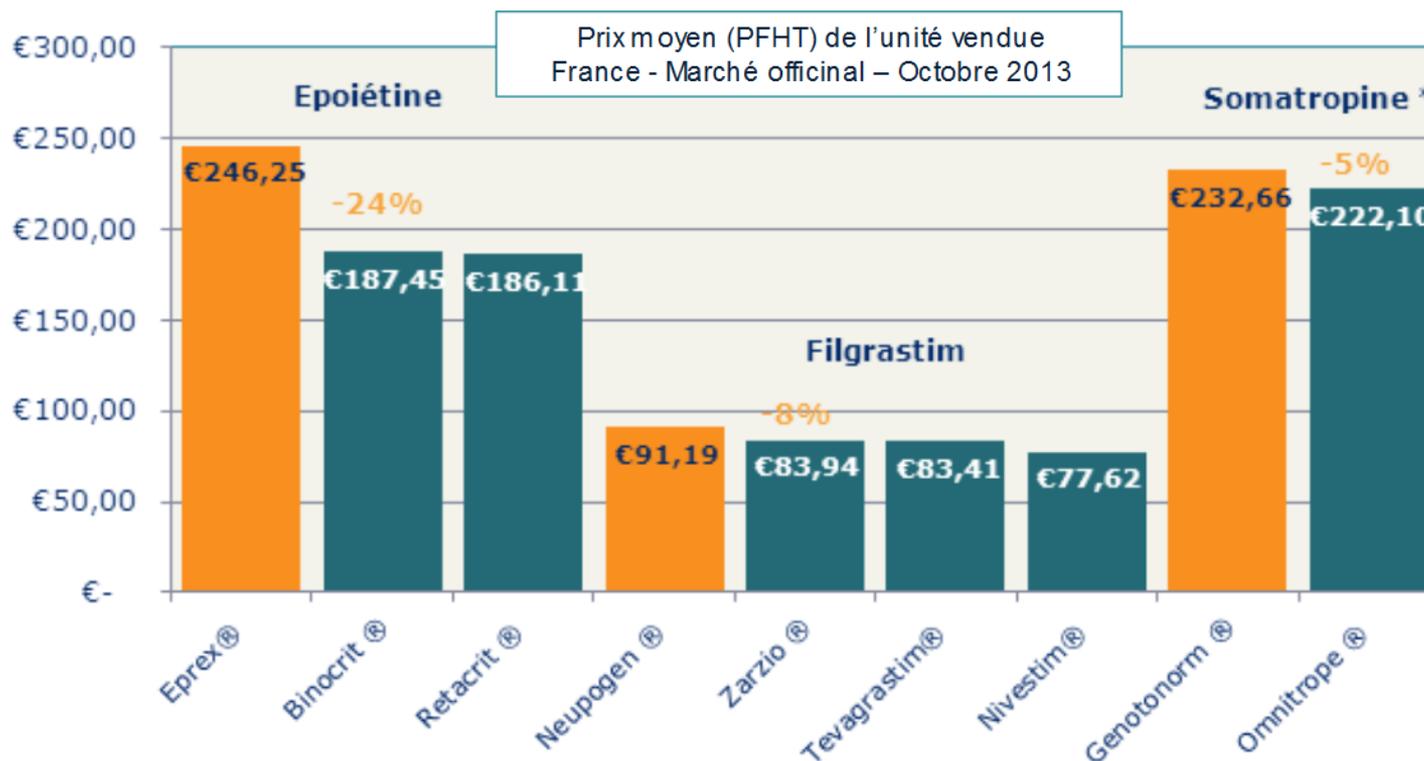
Source: IMS MIDAS, les chiffres font référence aux ventes de produits biologiques perdant leur brevet d'ici à 2020

* Les vaccins n'ont pas été inclus en raison de la complexité de développement et des réglementations ad hoc conduisant à des évaluations au cas par cas)

** Nature Biotechnology 30, 297-299 (10 April 2012)

De réels économies avec les biosimilaires ?

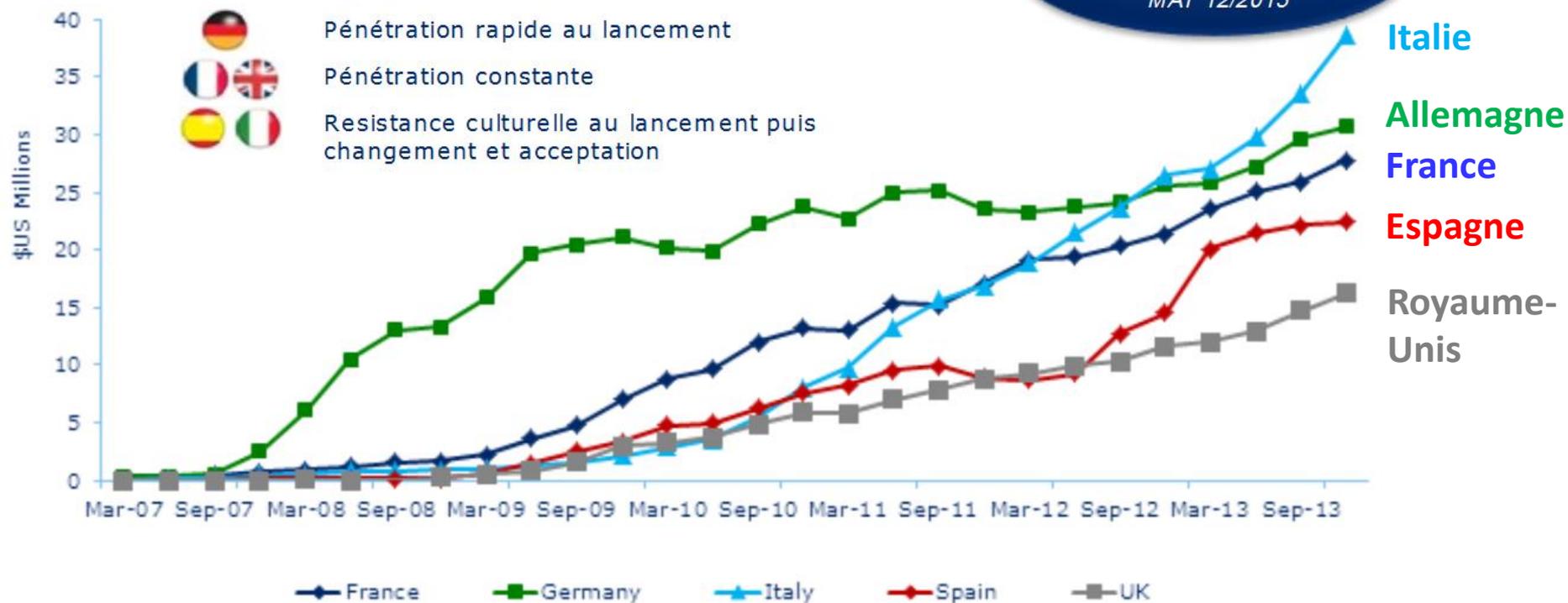
Des différentiels de prix entre 5 et 25% selon les produits (et les pays)



*: Genotonorm® : 1 cart. 12mg/1ml
Omnitrope : 1 cart. 10 mg/1,5ml
(vendu en boîte de 5)

Comme les génériques pénétration inégales des biosimilaires suivant les pays

Ventes Biosimilaires dans le TOP 5 Europe
QTR 03/2007 – 12/2013 (\$US)

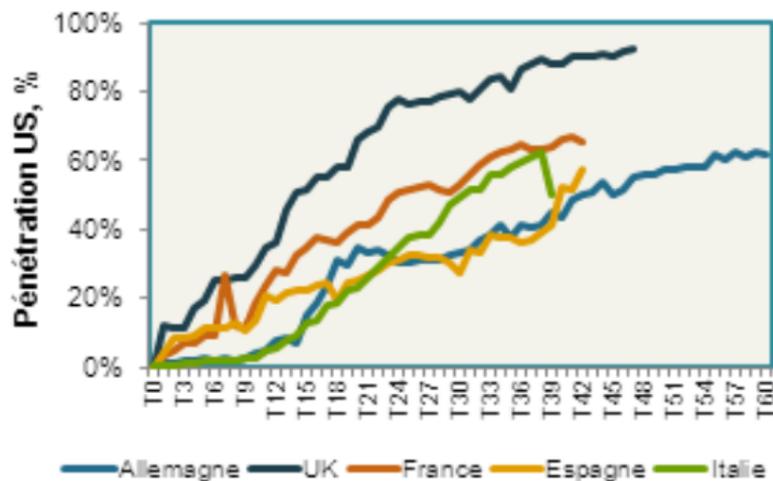


Source: IMS MIDAS, MAT Dec 2013

Des taux de pénétration variables selon les médicaments et les indications

Pénétration Filgrastim

Unités Standards CMA 9/2012

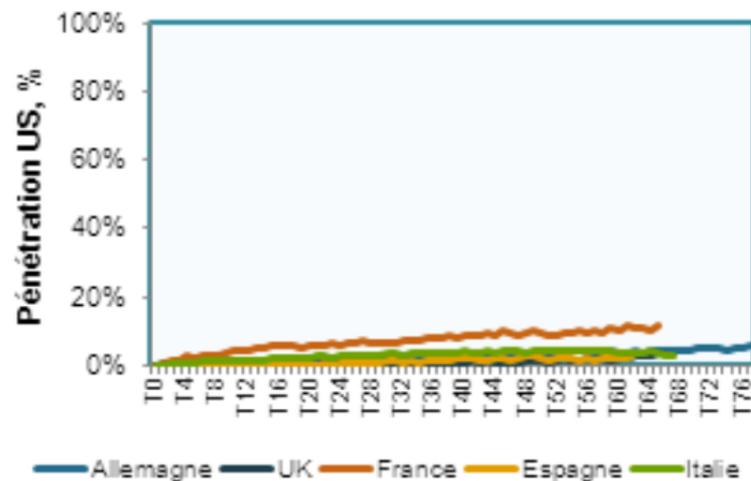


Profil « commodité »

- **Forte concurrence** : Plusieurs biosimilaires
- Tous dosages et toutes formes disponibles
- Indiqué comme **traitement adjuvant** (trt des neutropénies entraînées par un traitement principal, chimiothérapie, greffe de moelle, etc.)

Pénétration Somatropine

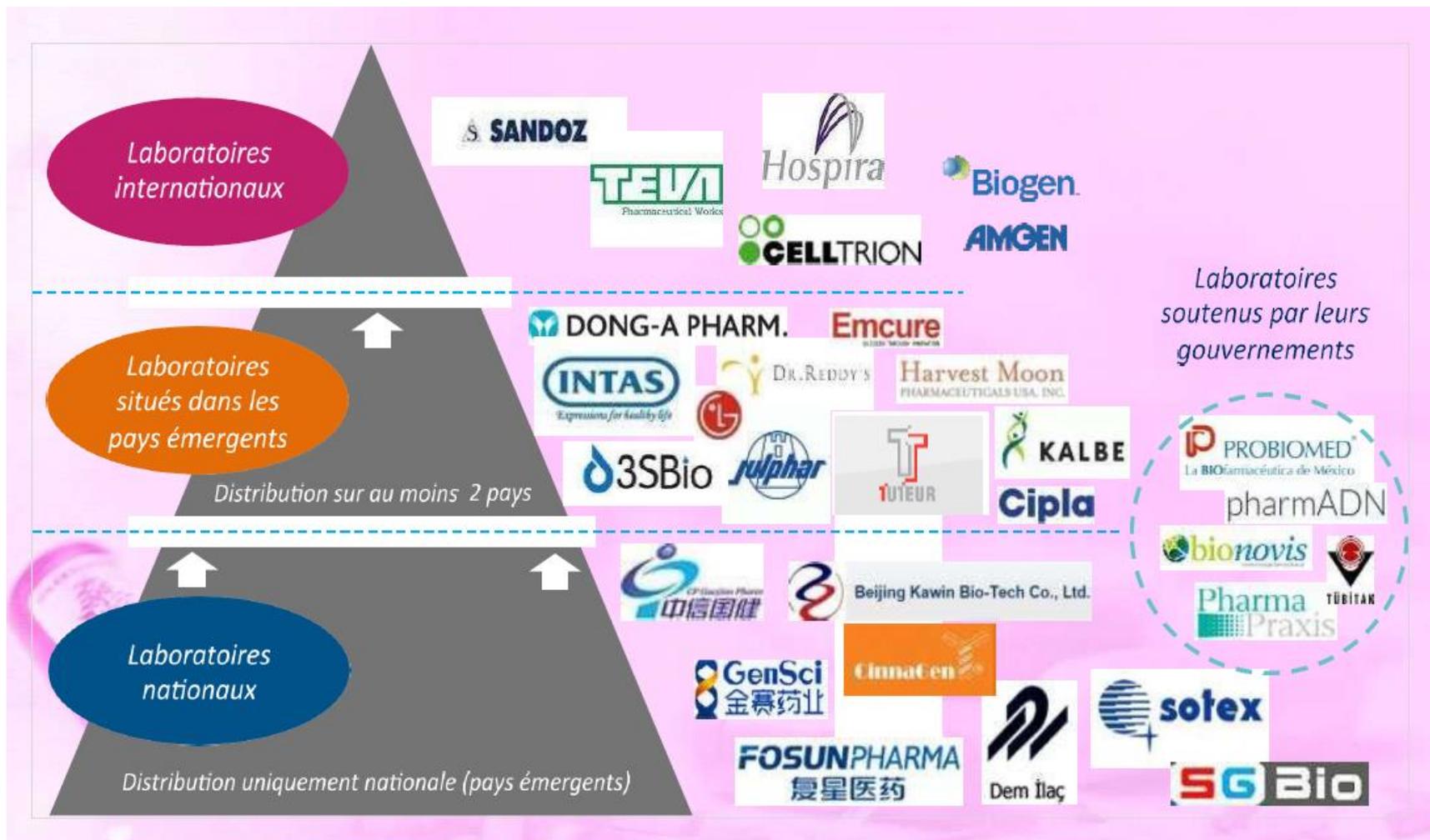
Unités Standards CMA 9/2012



Profil « différencié »

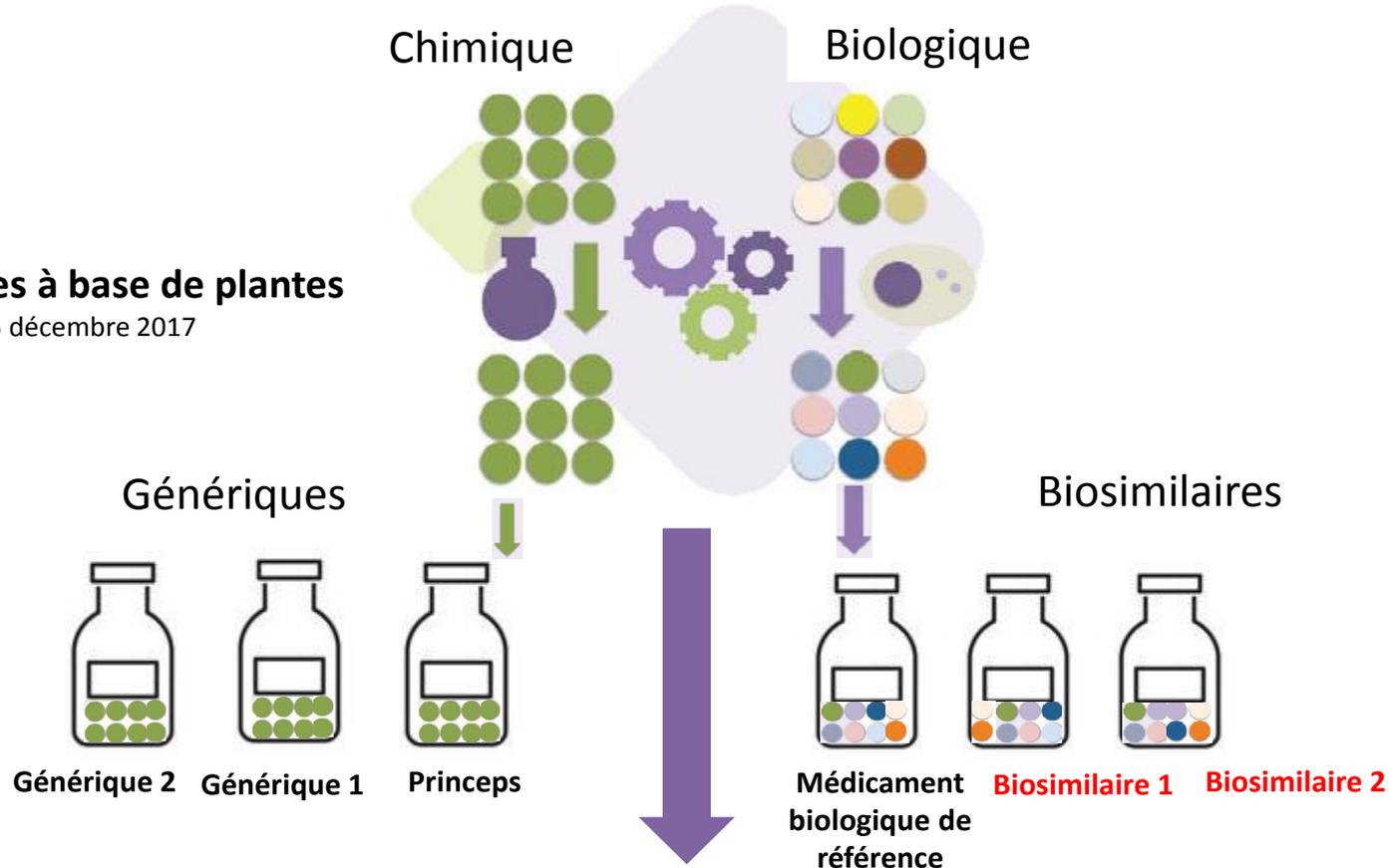
- **Faible concurrence**: un seul « vrai » biosimilaire
- Des dosages et formes non disponibles
- Indiqué comme **traitement principal** du déficit somatotrope chez l'enfant et l'adulte

Caractéristiques des « biosimilaires » »



Du nouveau dans le PLFSS2019

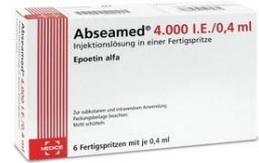
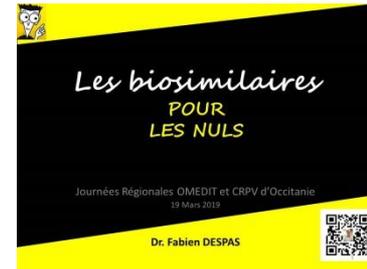
Génériques à base de plantes
15 décembre 2017



Médicament Hybride (1^{er} Janvier 2020)

- Ne répond pas à la définition du générique
- Différences sur les indications thérapeutiques, dosage, forme pharmaceutique, voie d'administration
- Bioéquivalence non démontrable (justifiant résultats complémentaires)

CONCLUSION

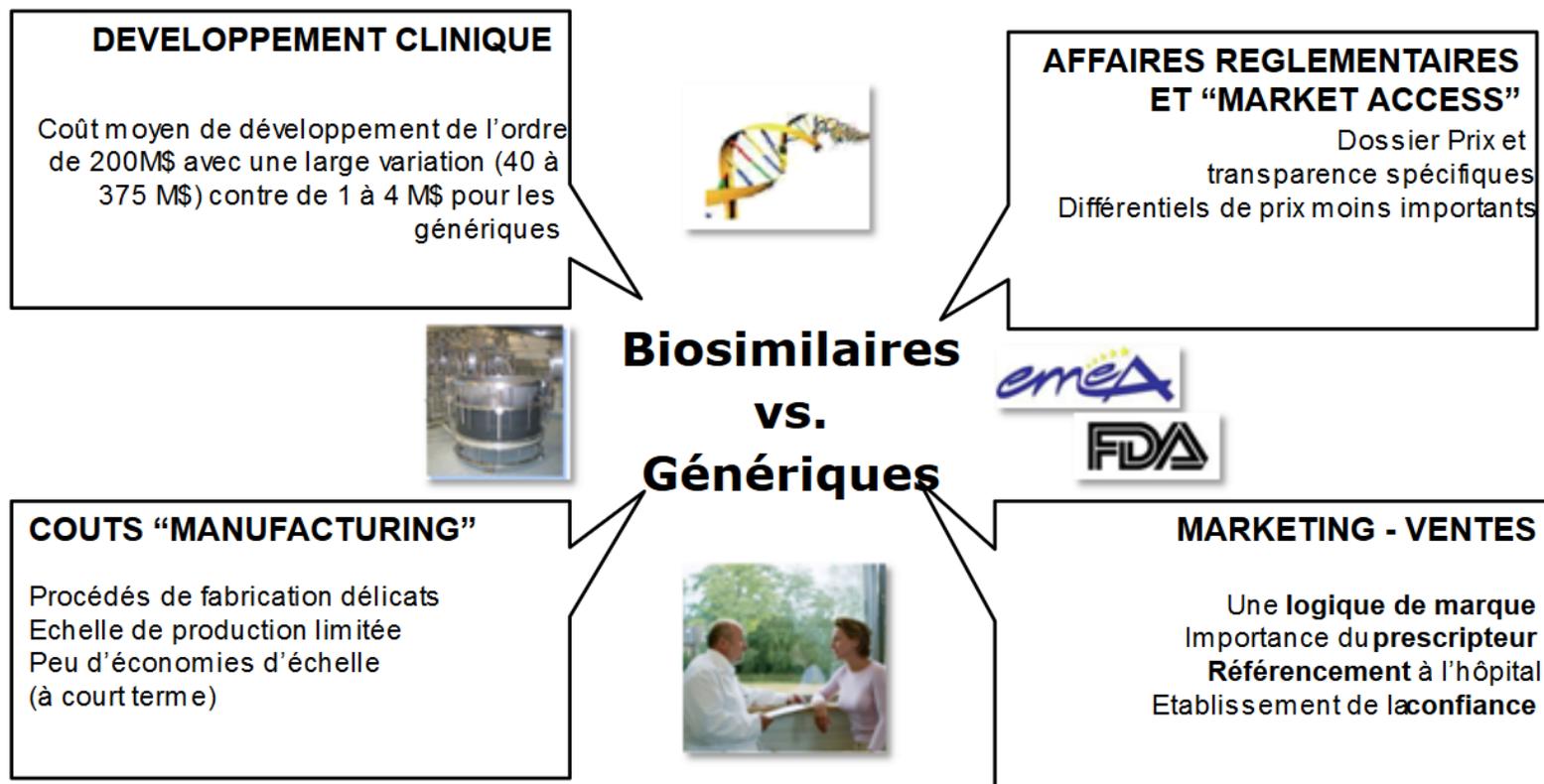


- Les médicaments biologiques et leurs complexités...
 - Complexité de production
 - Composition hétérogène de molécules actives
 - Effets de la variabilité ?
 - Démonstration de l'efficacité et sécurité « *équivalentes* » ?...
- La substitution : un avenir/évolution de l'encadrement ?...
- Dimension mondiale
 - Parts de marché croissantes
 - Compétition dans un club « à part »

Merci de votre attention

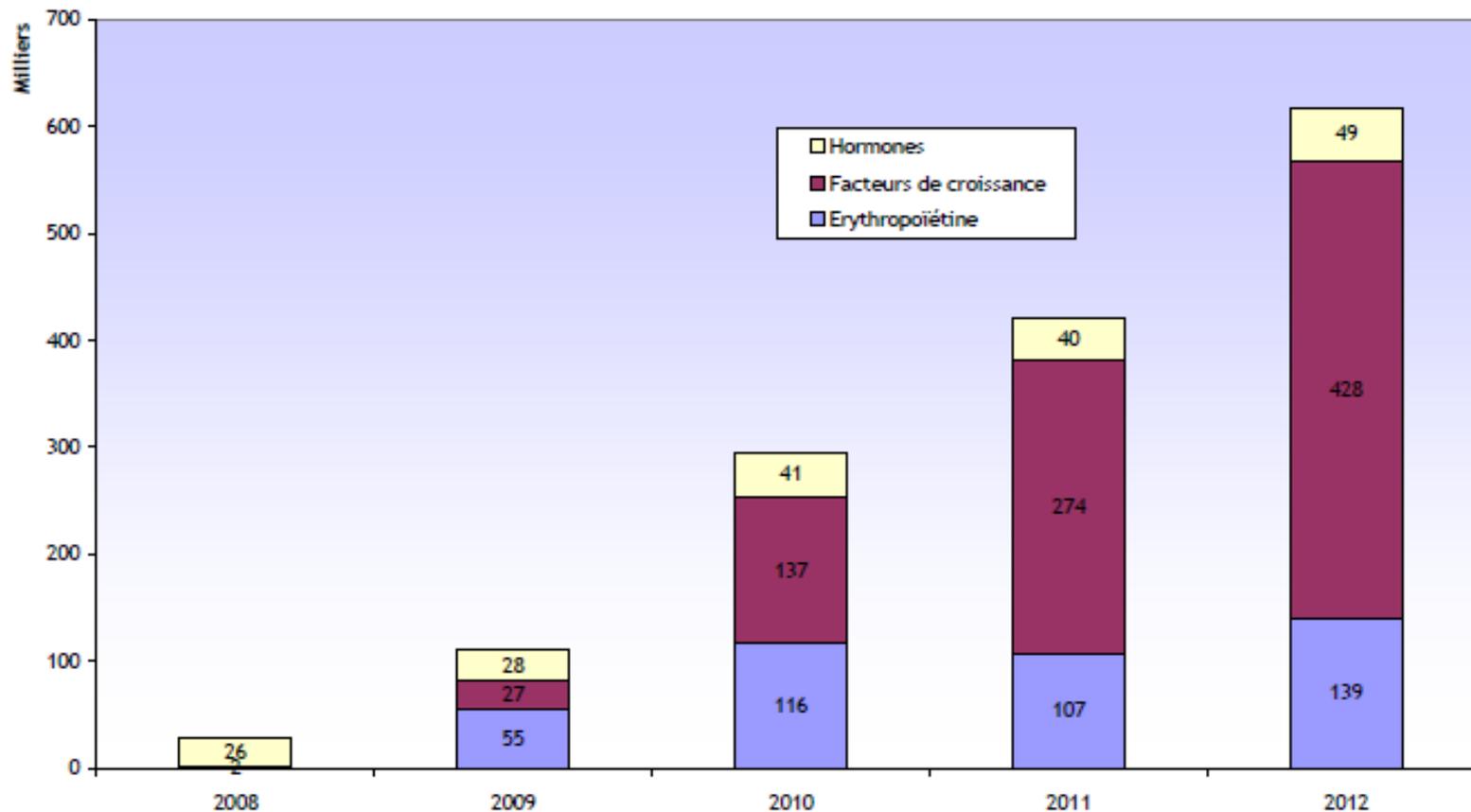
Un « modèle économique » original

Un modèle intermédiaire entre innovation et générique



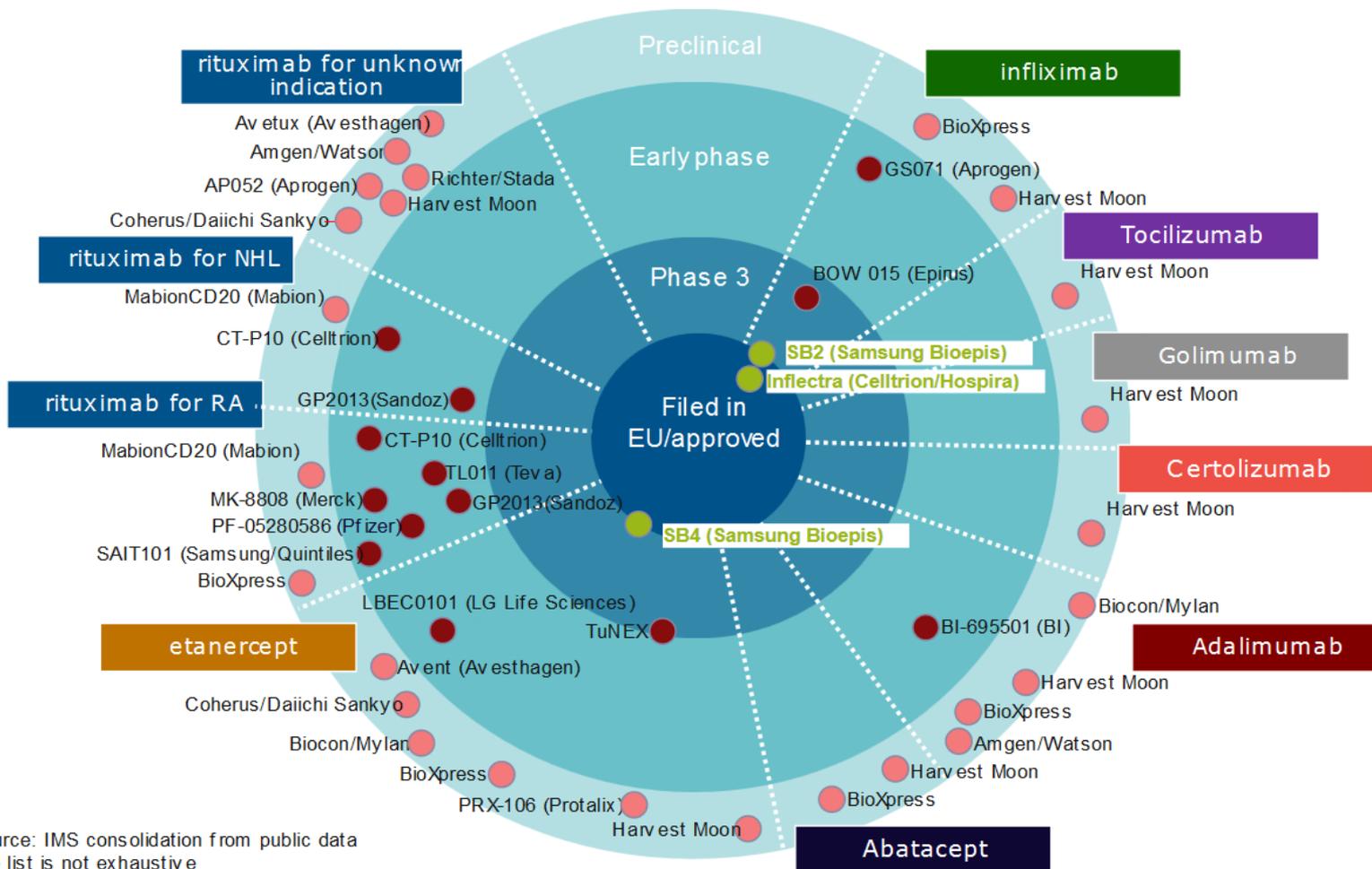
Les médicaments biosimilaires

Evolution des quantités (unités de prise) vendues en France des médicaments biosimilaires



Une intense activité de autour des biosimilaires

L'exemple des anti-TNF



Source: IMS consolidation from public data
 The list is not exhaustive
 Trials may have moved forward or being discontinued

La substitution : de nombreuses questions

Le Répertoire

Un répertoire des « **biosimilaires** » ou étendu aux « bio-comparables » ?

Des possibilités de **biologiques non substituables** (non inscrits) ?

Quid des **différences d'indications** entre référence et biosimilaires ?

La Substitution

Quelle **identification des initiations** de traitement ?

Quelle **modalités d'information** des prescripteurs ?

Comment dispenser le **même biosimilaire** (renouvellement) dans le réseau ?

Les Incitations

Une disposition : marge biosimilaire = marge référence ?

Création d'un acte de substitution pour le biosimilaire ?

Une disposition : « tiers-payant contre biosimilaire » ?

Exigences réglementaires

2 Exigences réglementaires	Produit d'origine	Biosimilaire
Etudes pré-cliniques		
• <i>In vitro</i>		
- Liaison à l'antigène cible	✓	✓
- Liaison à des isoformes représentatives des 3 récepteurs : Fcγ, FcRn et complément	✓	✓
- Fonctions associées au fragment Fab	✓	✓
- Fonctions associées au fragment Fc	✓	✓
• <i>In vivo</i> <small>(Seulement si nécessaire)</small>		
- PK	✓	✓
- PD	✓	✓
- Sécurité d'emploi*	✓	✓

3 Exigences réglementaires	Produit d'origine	Biosimilaire
Etudes cliniques		
• <i>Phase I</i>		
- PK	✓	✓
- PD	✓	✓
• <i>Phase II</i>		
	✓	
• <i>Phase III</i>		
- Efficacité	✓	✓
- Sécurité d'emploi	✓	✓

Les médicaments biosimilaires

- Premiers brevets « tombés » dans le domaine public en 2004
- Biosimilaires en moyenne 20 à 30% moins cher que produit de référence
- Aujourd'hui représente 10% du marché (volume financier)

