

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Pr Jean-Luc Faillie

Département de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

CHU Montpellier

Aucun conflit d'intérêt

Définition

« *Biosimilaire* » : médicament **biologique similaire** à un médicament biologique de référence

AMM du premier médicament biosimilaire en 2006

Médicaments biologiques

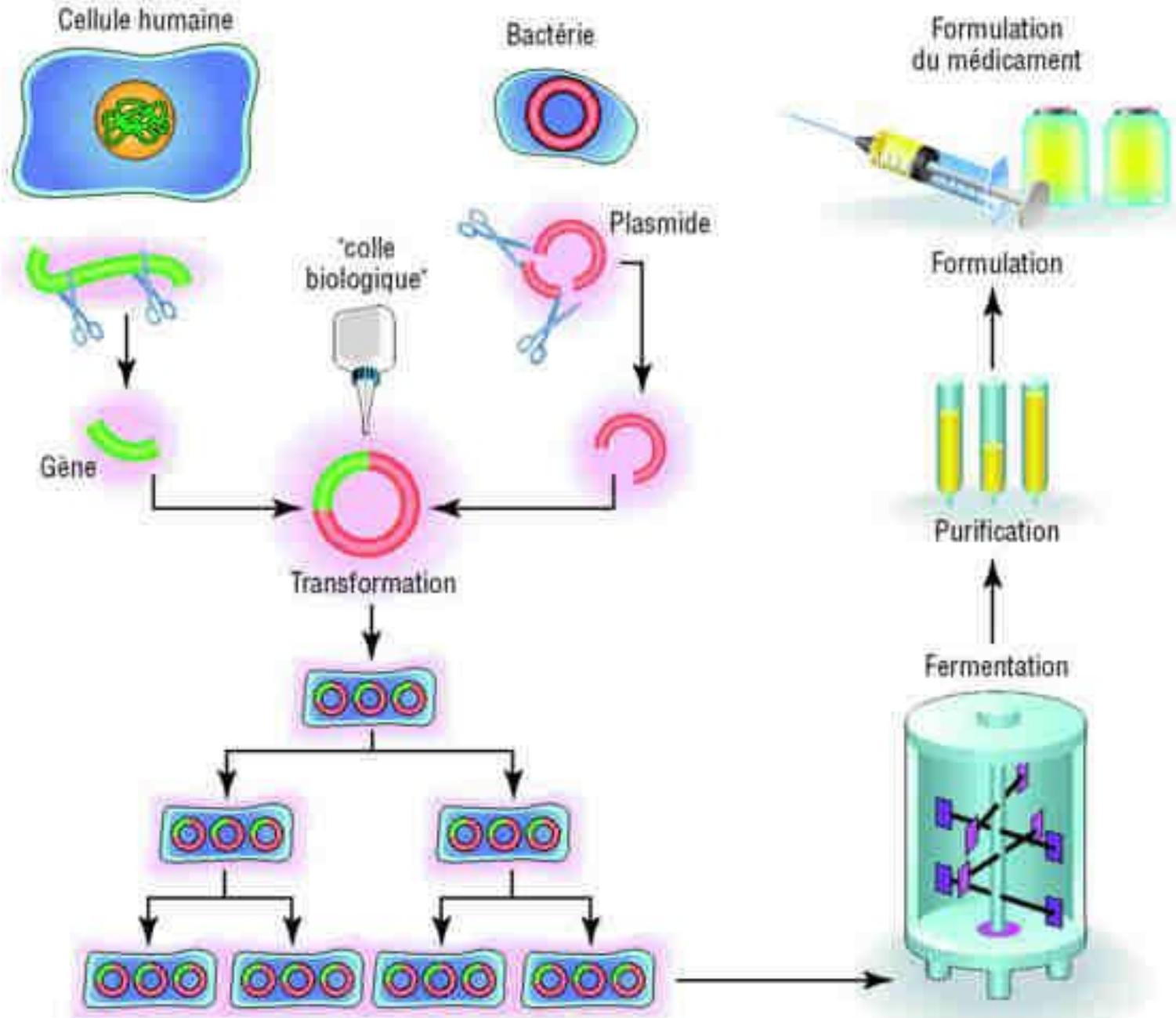
Médicament biologique : substance produite à partir d'une **cellule ou d'un organisme vivant** ou dérivée de ceux-ci.

Exemples : vaccins, anticorps monoclonaux, facteurs de croissance, insulines

Coût bien supérieur au médicament chimique

Marché en expansion rapide : 1/3 des produits innovants en développement

La production de protéines thérapeutiques via la technique de l'ADN recombinant



Médicaments biologiques : médicaments complexes



Paracétamol

151 daltons



Insuline

5 808 daltons

Hormone de croissance

22 000 daltons

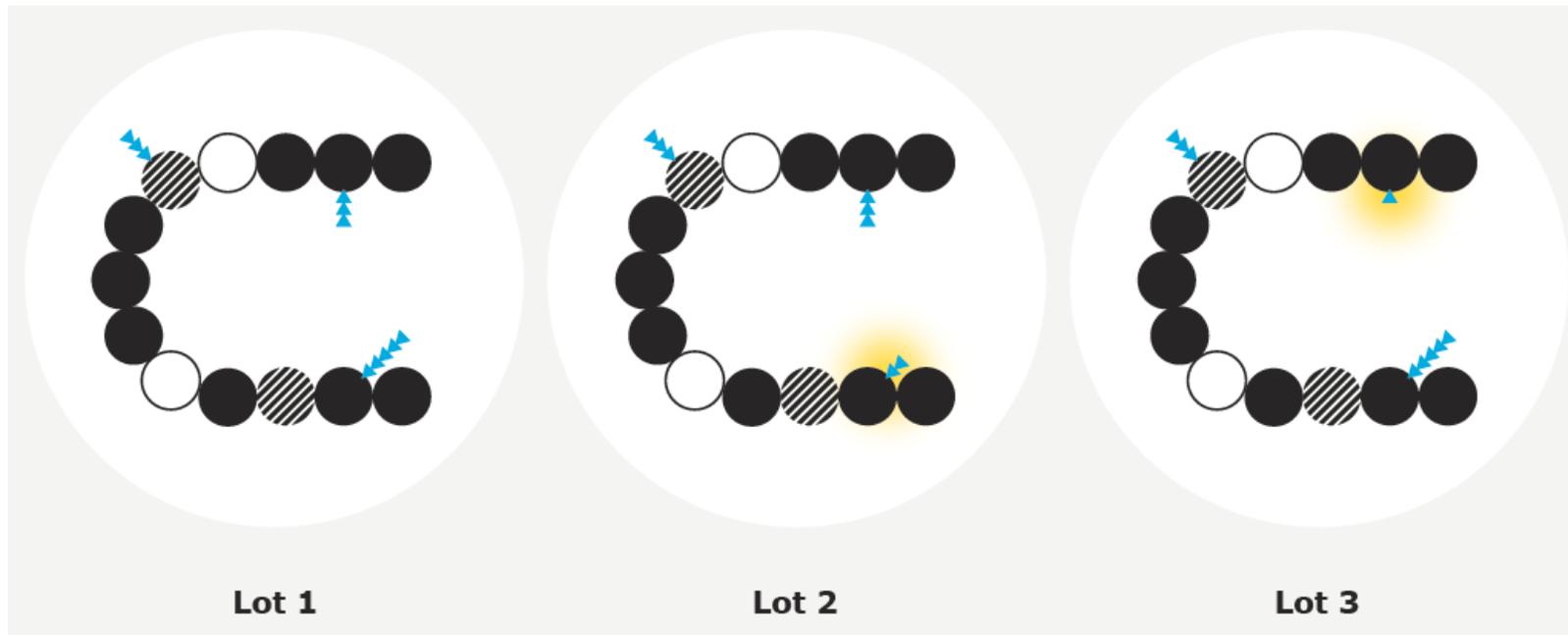
Anticorps monoclonal

150 000 daltons

Médicaments biologiques : variabilité biologique

Système de production biologique → variabilité biologique :
population mixte de différents variants moléculaires
pouvant potentiellement impacter les propriétés cliniques

Ex. Variabilité de la glycosylation entre différents lots d'un médicament biologique



Lot 1

Lot 2

Lot 3

Génériques *versus* biosimilaires, les différences clés

Génériques

Médicaments ayant la **même composition** qual. et quant. en **principe actif** que la spécialité de référence (brevet écoulé)

Médicaments obtenus par **synthèse chimique**

Faible poids moléculaire

Même forme pharmaceutique que la spécialité de référence

Biosimilaires

Médicaments similaires à un **médicament biologique** de référence déjà autorisé en Europe et dont le brevet est « tombé » dans le domaine public (> 10 ans)

Production à partir de cellules/systèmes vivants (**processus bio-technologiques**)

Haut poids moléculaire

Même forme pharmaceutique que la forme référente. **Même séquence** en acide aminé (légères variations possibles glycosylation ou conformation), **propriétés biologiques** similaires

Génériques versus biosimilaires, les différences clés

Génériques

AMM :

- Qualité pharmaceutique
- Bioéquivalence pharmacocinétique

Développement : 2-3 ans, 1-4 M\$

Biosimilaires

AMM :

- Qualité pharmaceutique
- Evaluation clinique complète du rapport bénéfice/risque :
 - sécurité
 - efficacité clinique

Développement : 7-8 ans, 50-100 M\$

Intérêt des biosimilaires

Comme les génériques, les biosimilaires n'apportent **aucune amélioration sur un plan strictement médical**

Mais, la concurrence entraîne :

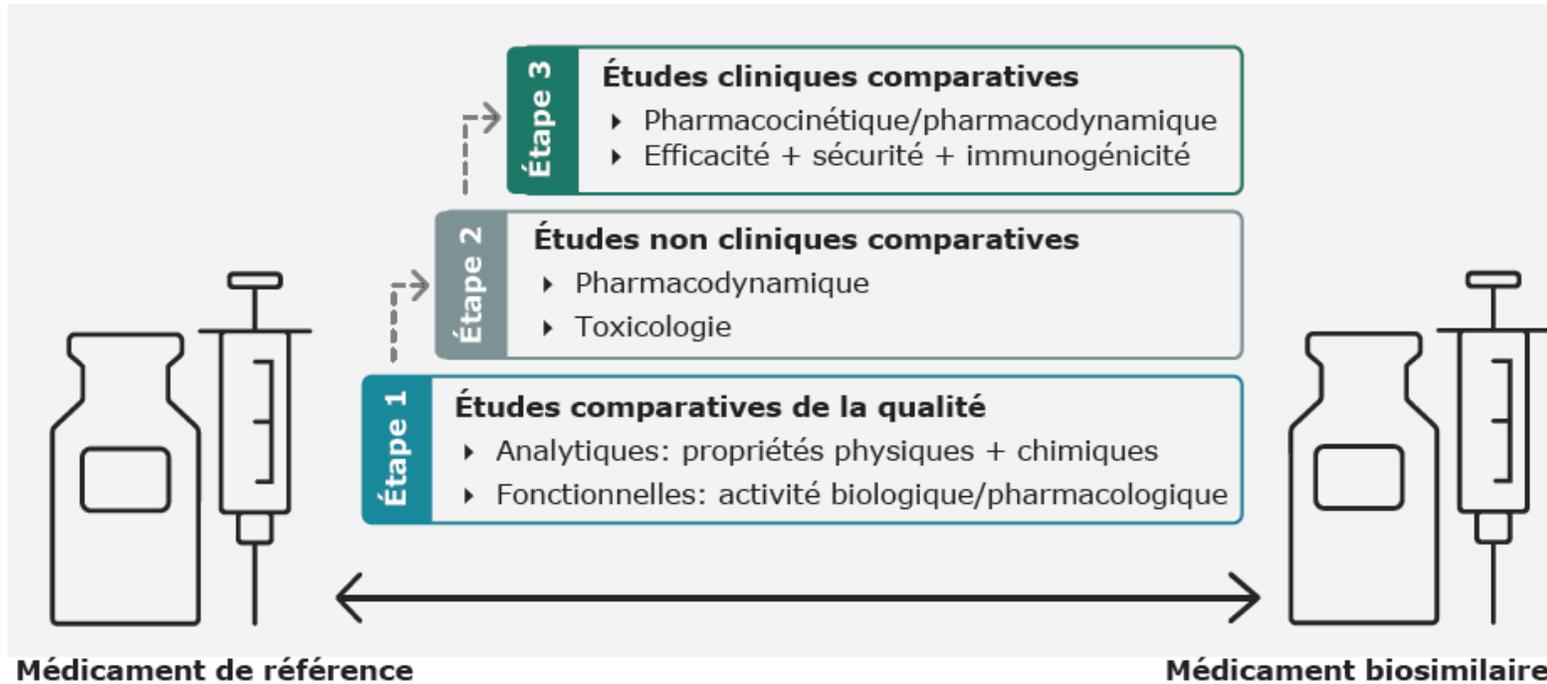
- Baisse de prix (~25%)
- Moins de difficultés d'approvisionnement

→ Amélioration de l'accès aux soins

Développement d'un biosimilaire

Processus comparatif en plusieurs étapes

Nouveaux essais précliniques et cliniques



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	✓	✓

Biosimilaires disponibles

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	HUMIRA	AMGEVITA, CYLTEZO, HALIMATOZ, HEFIYA, IMRALDI, SOLYMBIC
Bevacizumab	AVASTIN	MVASI
Enoxaparine	LOVENOX	ENOXAPARINE BECAT, ENOXAPARINE CRUSIA, ENOXAPARINE SANOFI, INHIXA, THORINANE
Epoétine	EPREX	ABSEAMED, BINOCRIT, EPOETINE ALFA HEXAL, RETACRIT, SILAPO
Etanercept	ENBREL	BENEPALI, ERELZI, LIFMIOR
Filgrastim	NEUPOGEN	ACCOFIL, FILGRASTIM HEXAL, GRASTOFIL, NIVESTIM, RATIOGRASTIM, TEVAGRASTIM, ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-f	BEMFOLA, OVALEAP
Infliximab	REMICADE	FLIXABI, INFLECTRA, REMSIMA, ZESSLY
Insuline Glargine	LANTUS 100 UI/ml	ABASAGLAR 100 UI/ml, LUSDUNA 100 UI/ml, SEMGLEE
Insuline Lispro	HUMALOG	INSULIN LISPRO SANOFI
Rituximab	MABTHERA	BLITZIMA, RITEMVIA, RITUZENA, RIXATHON, RIXIMYO, TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	MOVYmia, TERROSA
Trastuzumab	HERCEPTIN	HERZUMA, KANJINTI, ONTRUZANT

Part de marché des biosimilaires

Expension rapide des parts de marché

Ex.

- EPREX® (epoetine alfa) : 41 % (2015) → 10 % (2016)
- NEUPOGEN® (filgrastim) : 78 % (2015) → 28 % (2016)

Expension Hôpital > ville

Etudes cliniques de biosimilarité

Questions

- Pb des études de non-infériorité (analyse PP, choix du seuil)
- Non infériorité sur l'efficacité seulement (safety)
- Durée suffisante ? (transposabilité)
- Choix du comparateur

Etudes cliniques de biosimilarité

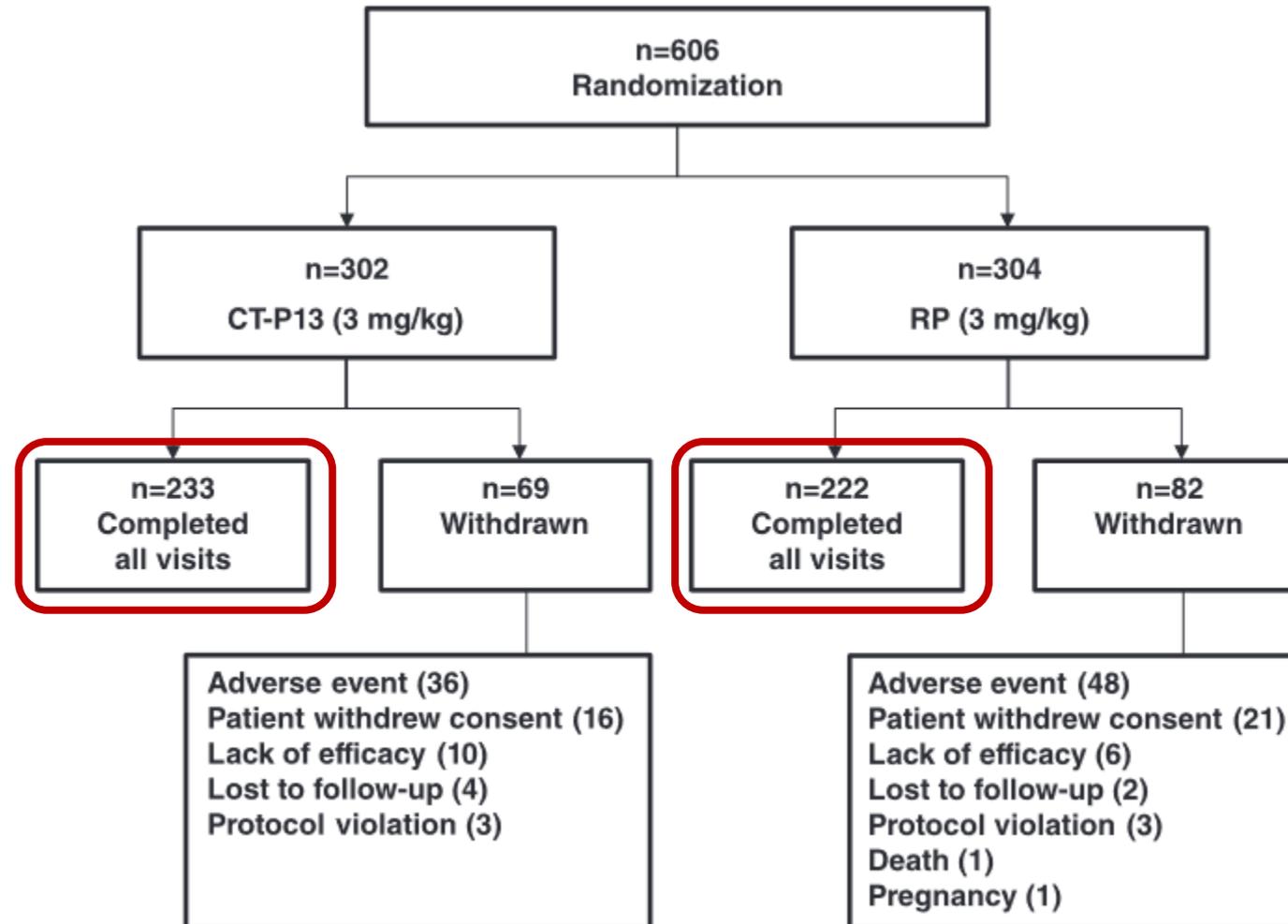
A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study

Yoo et al. Arthritis Research & Therapy (2016) 18:82

- Essai de phase 3 d'équivalence randomisé multinational en double aveugle
- 300 patients par groupe, 56 semaines
- Outcomes :
 - *Equivalence : if the 95 % confidence interval for the treatment difference (ACR20) was within ± 15 % in per-protocol (PP) population*
 - *Immunogenicity : % antidrug antibodies*
 - *Treatment-related adverse events reported*

Etudes cliniques de biosimilarité

Analyse *per protocol*



Extrapolabilité

= extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence

Une extrapolation à d'autres indications peut être envisagée, mais **elle n'est pas automatique**

Il s'agit d'une décision prise **au cas par cas** par les autorités, sur la base d'**arguments scientifiques** (par exemple un mode d'action et des récepteurs identiques)

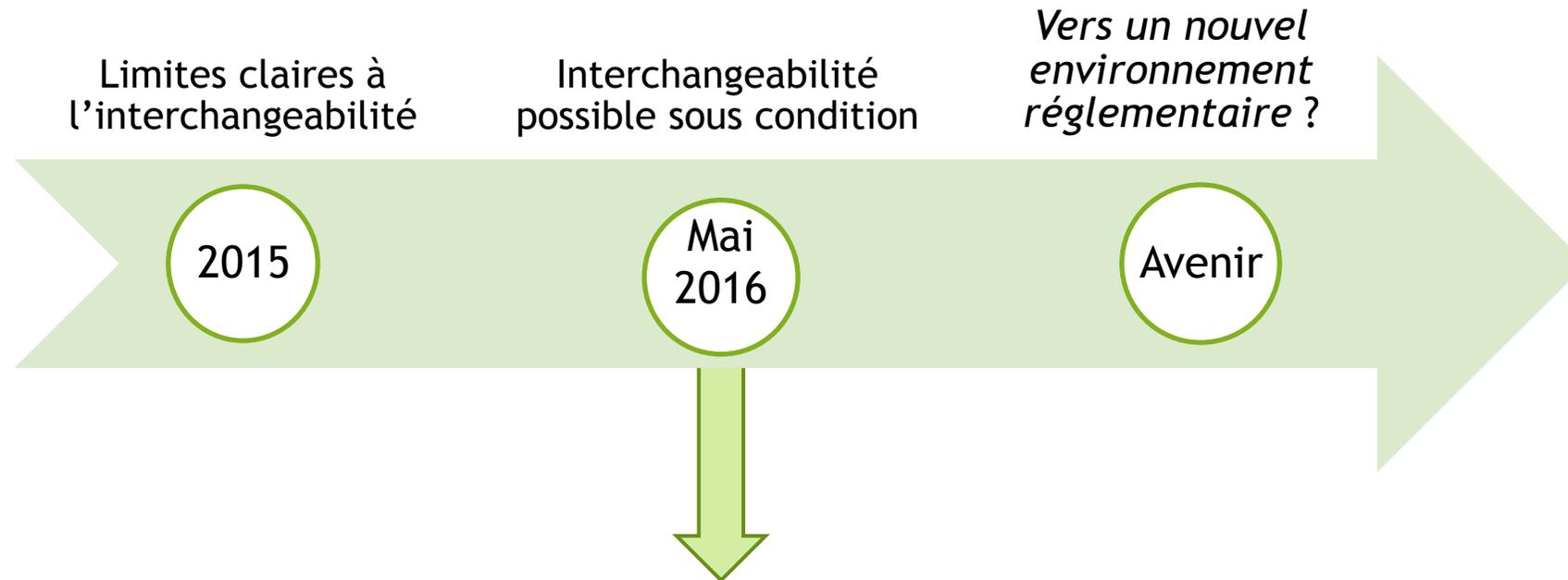
Interchangeabilité

le principe de **substitution**, valable pour les médicaments chimiques et les génériques **ne peut pas s'appliquer automatiquement** (Variabilité biologique des biosimilaires)

Prescription initiale : choix libre entre médicament de référence ou biosimilaire

En cours de traitement : interchangeabilité

Interchangeabilité



Interchangeabilité possible si :

1. patient est informé et donne **son accord**
2. patient sous **surveillance clinique** appropriée lors du traitement
3. **traçabilité** sur les produits concernés assurée

Pharmacovigilance

Effets indésirables

- variables médicament-dépendant
- communs : **immunogénicité** (développement d'anticorps anti-médicament biologiques)

Mesures de pharmacovigilance

- Suivi post-AMM : *chaque Laboratoire est tenu de mettre en place un « système de surveillance » des effets indésirables*
- Notification spontanées par les PdS et les patients
→ Promouvoir la notification à l'hôpital et en officine

Au cours des dix dernières années, l'UE n'a **relevé aucune différence notable concernant la nature, la gravité ou la fréquence des effets indésirables** entre les médicaments biosimilaires et les médicaments de référence.