

---

# LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Journées de la Société Tunisienne des Sciences Pharmaceutiques



# Biosimilaires

- Médicaments utilisés lors de certaines maladies chroniques ou lors de pathologies majeures
- Coût souvent élevé ou même très élevé
- Accès très limité ou irrégulier à ces médicaments dans les PED
- “ Médicament biologique similaire ” **EMEA**
- “ biogénériques ” **INDE**
- “ follow-on protein products ” **USA**
- “ follow-on biologicals ” **Japon**



# Exemples de Produits Biotech

## HORMONES:

- Hormone de croissance: Somatropine
- Hormone de la stérilité féminine: la FSH et la LH recombinante
- La TSH (thyreostimuline hormone)
- l'Insuline humaine

## ANTICORPS MONOCLONAUX:

- Traitement du cancer, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis,
- Rejet de transplantation



# Exemples de Produits Biotech

## **CYTOKINES BIOSYNTHETIQUES** et médicaments agissant sur les cytokines :

- CICLOSPORINE et Tacrolimus : immunosuppresseur
- Interleukine -2 humaine recombinante
- Interférons recombinants (sclérose en plaque, traitement des hépatites)
- Erythropoietine : traitement de l'anémie des insuffisants rénaux chroniques

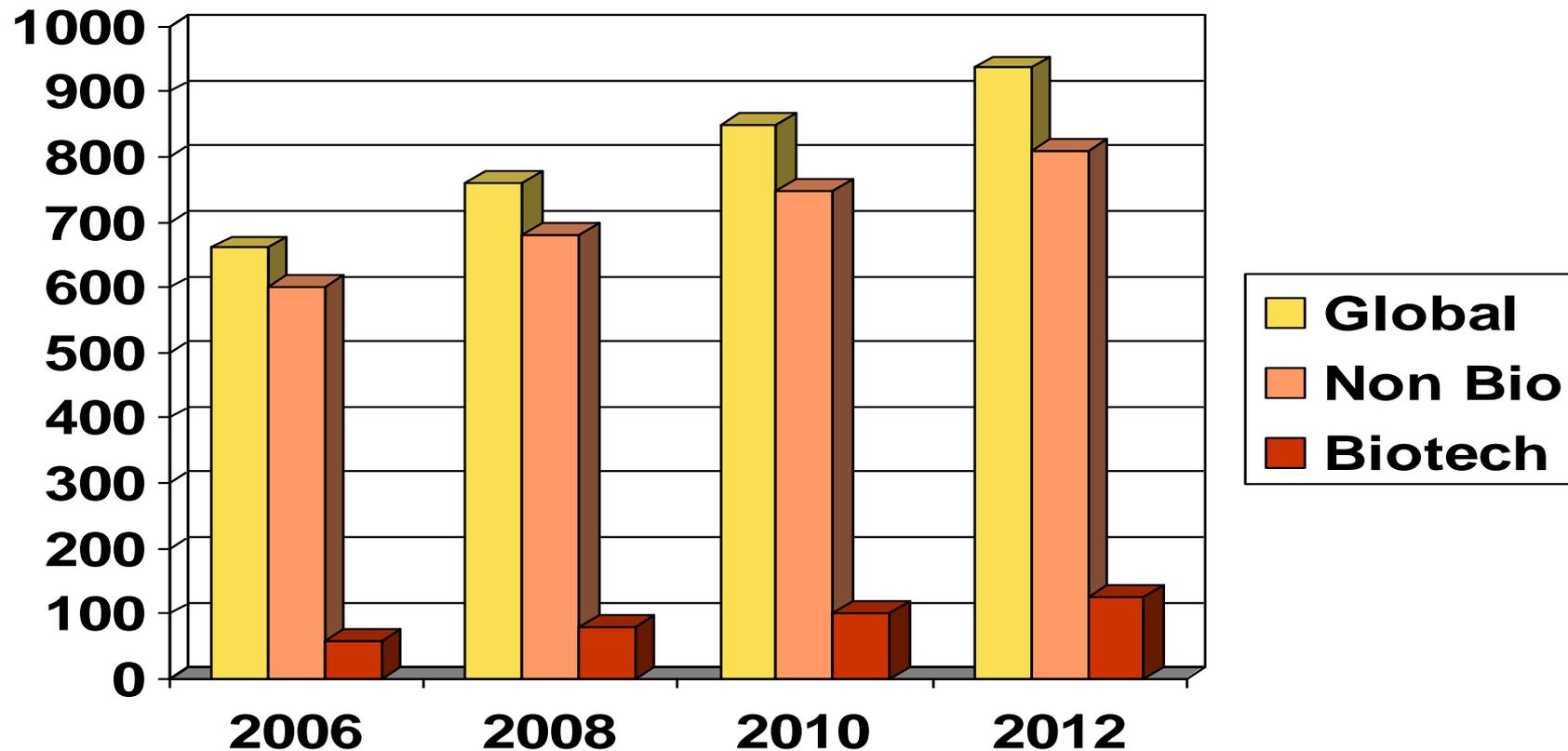


# Pourquoi les Biosimilaires?

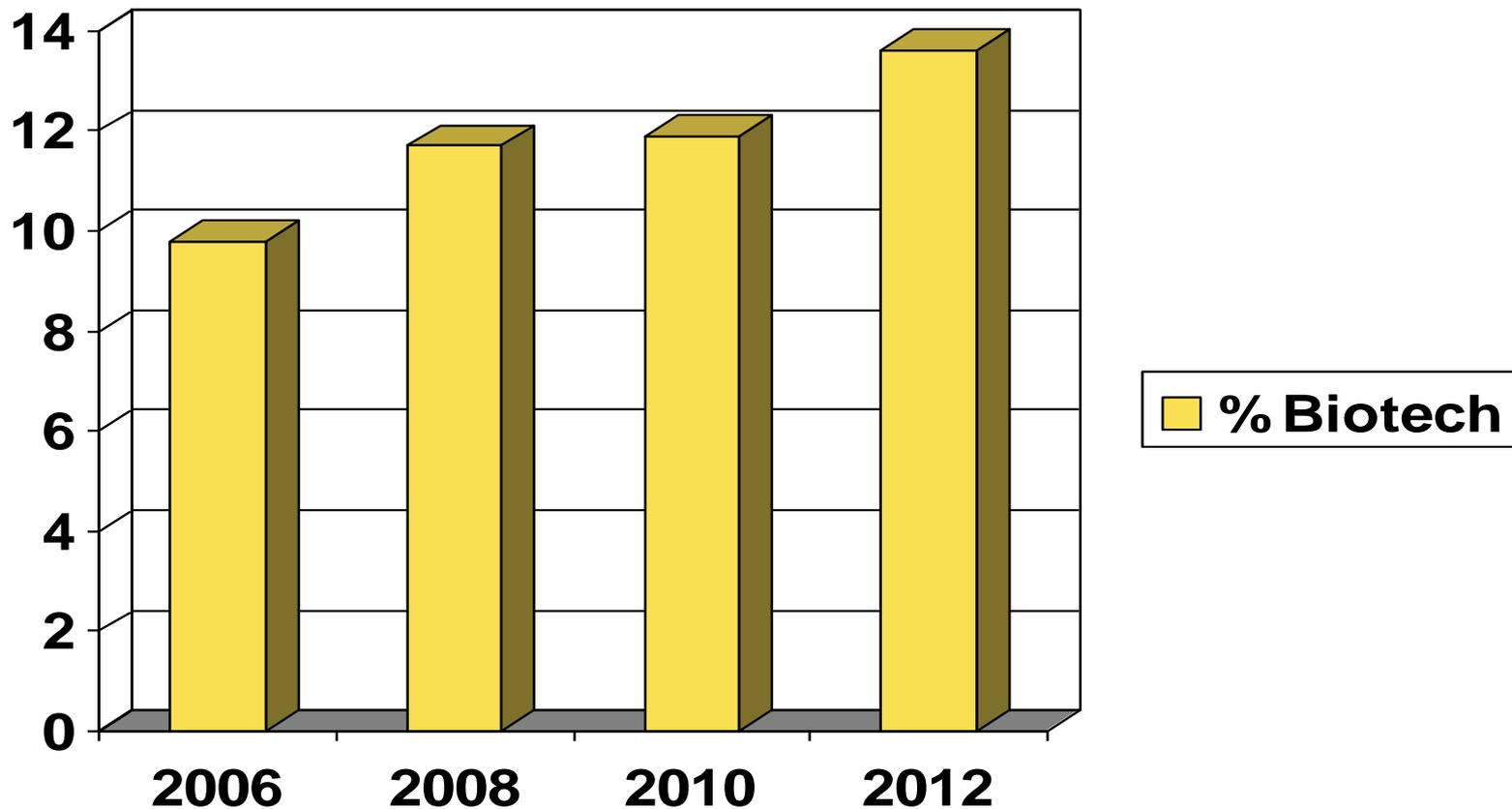
- Expiration récente de certains brevets ou de la protection des données. Depuis 2000, plusieurs principes actifs "biotechnologiques" (hormone de croissance- insuline- facteur VIII- EPO – Filgrastim (G-CSF ) sont déjà tombés dans le domaine public
- Absence de cadre réglementaire spécifique ( Positif et Négatif )
- Succès des génériques
- Marché en forte croissance
- Prix élevés permettant d'avoir des marges importantes



# Marché Pharmaceutique Mondial

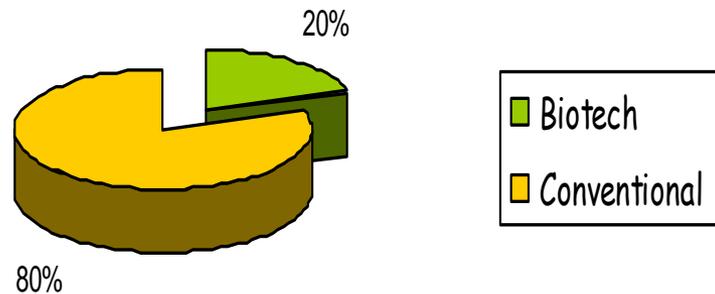


# PART DES PRODUITS BIOTECH

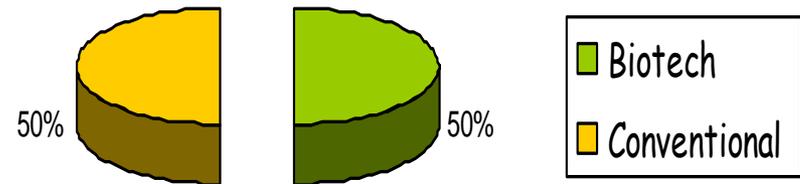


# Perspectives Biotech

## Médicaments sur le marché

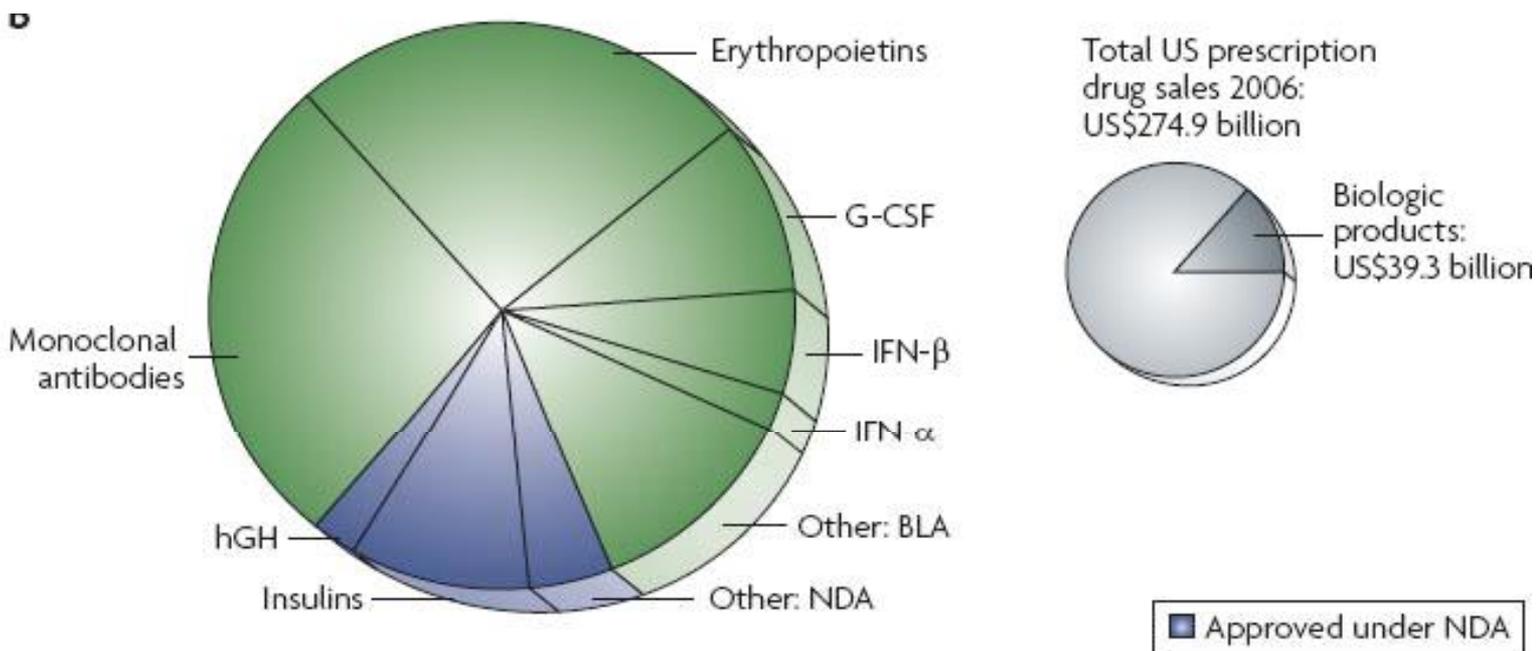


## Médicaments en développement



# Biotechnologie: 14% du marché du Médicament

■ Insulins US\$4.0 billion	■ IFN-β US\$2.2 billion	◆ PHS Act (n = 20)
■ Erythropoietins US\$10.1 billion	■ Fusion protein US\$3.1 billion	● FD&C Act (n = 9)
■ hGH US\$1.0 billion	■ G-CSFs US\$3.9 billion	
■ IFN-α US\$0.7 billion	■ Monoclonal antibodies US\$10.6 billion	



# Principaux produits

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>MD\$ Ventés mondiales</b>
<b>Erythropoïétine (EPO)</b>	<b>12</b>
<b>Insuline et analogues</b>	<b>9</b>
<b>Interferon beta (IFN <math>\beta</math>)</b>	<b>4,4</b>
<b>Granulocyte Colony stimulating Factor(G CSF)</b>	<b>4,4</b>
<b>Hormone de croissance (GH)</b>	<b>2,5</b>
<b>Interferon alpha (IFN <math>\alpha</math>)</b>	<b>2,3</b>



# Génériques et Biosimilaires

- Structures identiques G et variables BS
- Caractérisation facile G et complexe BS
- Assez stable G et très sensible pour les BS
- Préparation maitrisable pour les G
- Différents paramètres font varier la structure des BS  
(Production et process )



# Approbation des génériques:

- Equivalence pharmaceutique et thérapeutique
- Bioéquivalence ( In-vivo ou in-vitro )
- Généralement 2 Médicaments sont déclarés équivalents et interchangeables si: **Même** PA, Dosage, Voie Administration, Contrôle, Règles GMP, Bioéquivalents



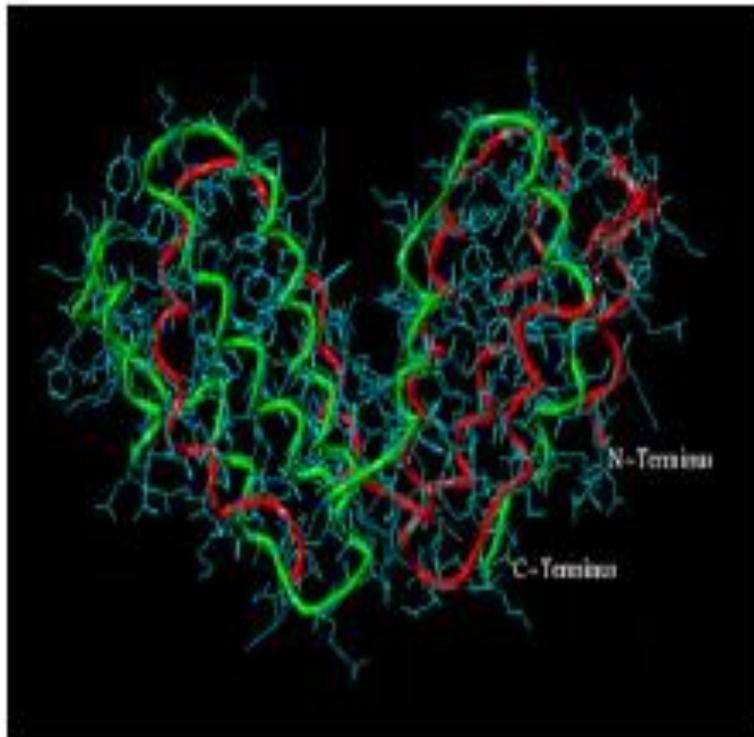
# Constats BIOSIMILAIRES

- Impossible de reproduire exactement la même molécule
- Différences plus ou moins importante
- Activité proche ou identique
- Possible différence dans les EI et immunogénécité



# Différence de taille

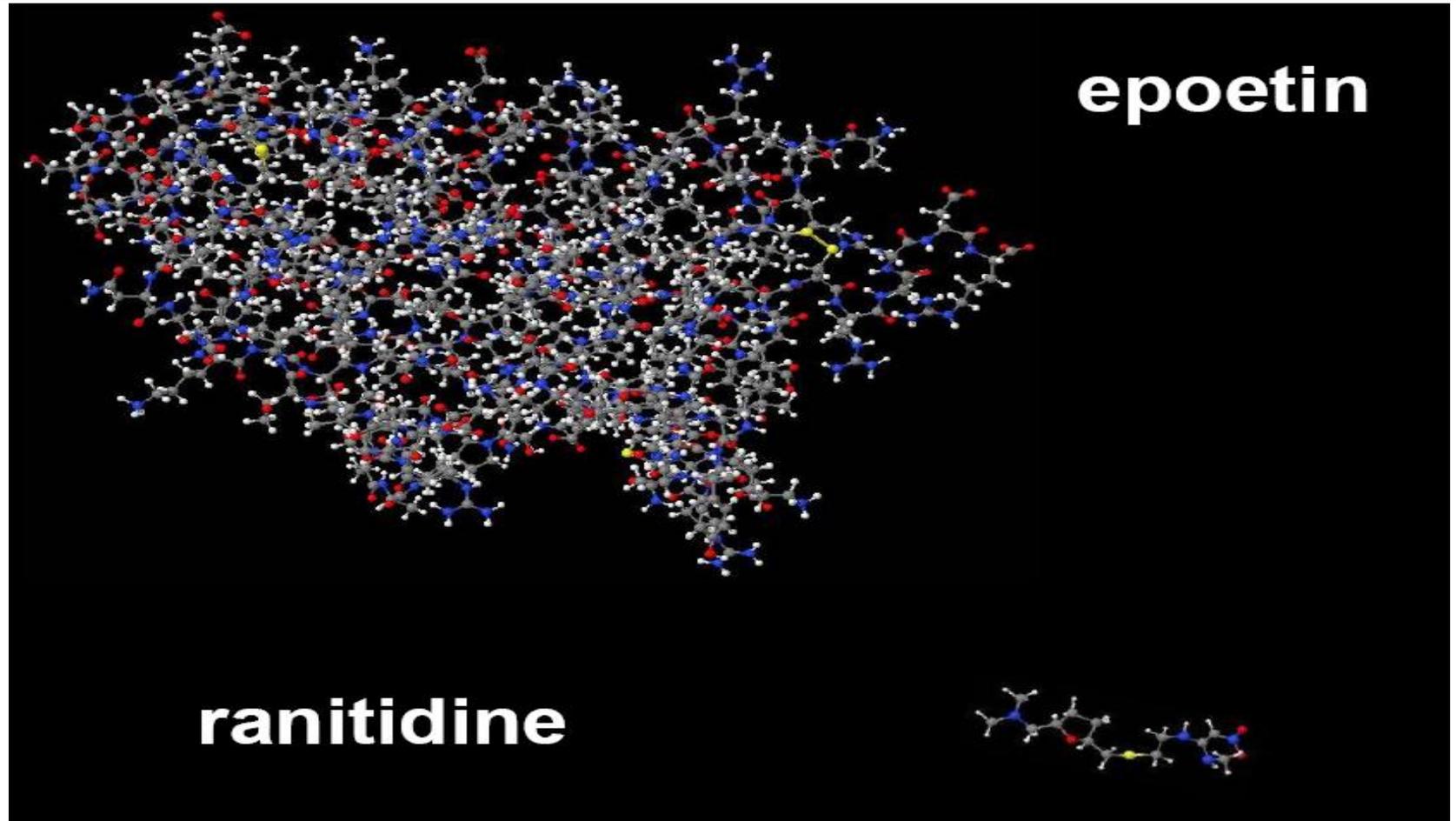
Interferon beta PM 18.000



Aspirine PM 180



# Différence de taille



# Biosimilaires – OMS/DCI

- Il n'y a pas de politique en matière de DCI pour les bio-similaires
- L'OMS ne reçoit pas toute l'information qui est soumise pour obtenir un AMM
- La décision concernant le nom doit être prise avant que l'information complète sur la substance ne soit disponible
- Les protéines non glycosylées peuvent suivre l'approche pour les petites molécules génériques, si la substance est la même
- Les protéines glycosylées d'origine différente et dont on s'attend à ce que le profil de glycosylation soit différent, reçoivent un nom distinct; la même approche est valable pour les autres modifications post-translationnelles



# APPROCHE REGLEMENTAIRE

## Union Européenne

- Adoption de processus réglementaire très transparent
- Guidelines de l'EMA pour les différents types de produits (Erythropoïétine, Interféron alpha, Insulines...)
- Guidelines basés sur la définition du besoin d'essais cliniques minimums pour l'obtention d'une AMM



# Définition UE

**Selon l' Article 10 (4) de la Directive 2001/83/EC, tel que modifié: Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis. Le type et la quantité des données supplémentaires à fournir doivent satisfaire aux critères pertinents figurant dans l'annexe I et les lignes directrices détaillées y afférentes. Les résultats d'autres essais figurant dans le dossier du médicament de référence ne doivent pas être fournis.**



# Procédure

**Les biosimilaires déjà enregistrés et les dossiers en cours ont été soumis selon la procédure centralisée. D'un point de vue légal, il est toutefois aussi possible d'enregistrer un biosimilaire via une procédure décentralisée, une procédure de reconnaissance mutuelle ou une procédure nationale**



# Biosimilar MAA Procedures (Situation en Juin 2009)

- 1 Omnitrope (somatropin) Sandoz Authorised
- 2 Valtropin (somatropin) Biopartners Authorised
- 3 *Alpheon (interferon alfa) Biopartners Negative*
- 4 Binocrit (epoetin alfa) Sandoz Authorised
- 5 Epoetin alfa Hexal (epoetin alfa) Hexal Authorised
- 6 Abseamed (epoetin alfa) Medice Authorised
- 7 Silapo (epoetin zeta) Stada Authorised
- 8 Retacrit (epoetin zeta) Hospira Authorised



# Biosimilar MAA Procedures (Situation en Juin 2009)

**9 Insulin Marvel Short (human insulin) Marvel Life Sci' Withdrawn**

**10 Insulin Marvel Intermediate (human insulin)Marvel Life Sci' Withdrawn**

**11 Insulin Marvel Long (human insulin) Marvel Life Sci' Withdrawn**

**12 Filgrastim Ratiopharm (filgrastim) Ratiopharm Authorised**

**13 Ratiograstim (filgrastim) Ratiopharm Authorised**

**14 Biograstim (filgrastim) CT Arzneimittel Authorised**

**15 Tevagrastim (filgrastim) Teva Authorised**

**16 Filgrastim Hexal (filgrastim) Hexal Authorised**

**17 Zarzio (filgrastim) Sandoz Authorised**



# Pourrait-on avoir un biosimilaire d'un biosimilaire ?

**Par définition, un médicament biosimilaire est un médicament biologique qui a prouvé sa « similarité » par rapport à un médicament de référence enregistré dans la Communauté Européenne sur la base d'un dossier complet en accord avec l'Article 8 de la Directive 2001/83. Par conséquent, un médicament biosimilaire d'un médicament biosimilaire n'est pas possible.**



# Qu'en est-il du principe d'interchangeabilité des médicaments biosimilaires ?

Les experts scientifiques ont conclu que les médicaments biologiques sont difficilement interchangeables au vu de leur complexité et que, en outre, le passage d'un de ces médicaments à un autre présente certains risques, notamment d'immunogénicité. Il existe un risque de réactions immunologiques, non seulement en cas de passage d'un médicament de référence à un médicament biosimilaire, mais également en cas de passage d'un médicament original à un autre.



# Autres approches

USA: Pas de guidelines comparables. Loi en cours

- **Utilisation de ANDA ( Abbreviated New Drug Application ) développée pour les produits chimiques**
- Approbation d'un biosimilaire: Omnitrope Sandoz ( Egalement au Japon)

Majorité des autres pays : Situation peu claire Ex:AP Essai d'élaboration de guidelines ou adoption de ceux de l'EMA

**Australia, Malaysia, Taiwan, Japan, S. Korea & Singapore.**

**OMS: Depuis 2007 Guideline (draft) en circulation devrait être adopté incessamment.**



# Problématique des BIOSIMILAIRES

- **Structure toujours différentes ( Primaire?, secondaire? ou tertiaire? )**
- **Certains considèrent que seules les Protéines totalement caractérisables ayant le même profil impuretés peuvent être biosimilaires**
- **D'autres (EMEA) a déclaré biosimilaires des produits exprimés différemment ( Levure et E.Coli pour Somatotropine ) considérant les variations sans impact clinique**



# Problématique des BIOSIMILAIRES

- Parfois pour un même fabricant problème entre deux sites
- Parfois modifications "jugées mineures" conduisent des problèmes: Epoietine J&J. USA / Europe
- Différence de glycosylation peut influencer sur dégradation, solubilité, antigénécité, interactions avec sites d'action...
- Protéines exprimées sur levures contiennent beaucoup de mannose augmentant dégradation et diminuant la  $\frac{1}{2}$  vie



# Problématique des BIOSIMILAIRES

- **Problèmes liés aux contaminants ( Produits ajoutés ou exprimés par hôte )**
- **Endotoxines ou protéines dénaturées: immunogènes ( Cas de J&J )**
- **Réactivité persiste longtemps après arrêt du TT**



# Problématique des BIOSIMILAIRES

## Immunogénicité d'Eporex

### •Conséquences:

–Juillet 2002: Recommandation d'utiliser de préférence la voie intraveineuse pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique

–Décembre 2002: Ré-évaluation du profil de sécurité par l'EMA :  
voie s.c. contre indiquée IRC

### •Action:

–Tous les bouchons en caoutchouc sont remplacés par des bouchons recouverts de Teflon®

–NB: Voie SC in IRC ré-autorisée en 2006, à partir de données sur 20.000 patient-années



# Problématique des BIOSIMILAIRES

- **La démarche de l'EMA tient compte de ces problèmes**
- **Essais cliniques plus ou moins longs**
- **Plan de pharmacovigilance fondamental**
- **Plan de longue durée car effets indésirables peuvent être lents apparaître**



# Problématique des BIOSIMILAIRES

---

- **Inde et Chine: Bon essais mais pharmacovigilance faible**
- **PED souvent Pharmacovigilance faible ou absente**
- **Jumelage entre autorités**



# Résumé et Conclusions

- **Nécessité de résoudre le problème des dénominations de produits à travers les DCI car tout le suivi sera fait sur cette base.**
- **Traçabilité**
  - **Importance de l'identification des produits causant des EI**
  - **Dénomination unique nécessaire pour la pharmacovigilance.**
- **Immunogénéicité**
  - **Les produit biologiques sont connus pour leur immunogénéicité**
  - **Effet difficile sinon impossible à prévoir**
  - **Plan de gestion des risques . essentiel**



# Résumé et Conclusions

- **Interchangeabilité**

**Pas d'évaluation de l'interchangeabilité ou des conditions de substitutions par les structures réglementaires d'évaluation lors de l'octroi de l'AMM.**

**Pas ou peu d'études cliniques relatives à des comparaisons de changement thérapeutiques chez les mêmes sujets:**

**Besoin de preuves scientifiques et d'approbation des médecins avant de se prononcer sur l'interchangeabilité**

- **Substitution**

**La pratique de substituer sans consultation du praticien ne devrait pas être appliquée pour les produits biologiques.**

**Certains pays européens interdisent clairement la substitution.**



# Résumé et Conclusions

- **Biosimilaires avantageux mais enregistrement délicat**
- **Nécessité de suivi post marketing**
- **Mobilisation spécifique Médecins, Pharmaciens, Associations, Industriels...**
- **Beaucoup de gens pensent que l'humanité doit payer un certain prix afin de trouver les meilleures voies**



---

**MERCI POUR VOTRE  
ATTENTION**

