

Les Biomédicaments et Biosimilaires

Biomédicament



Biosimilaire



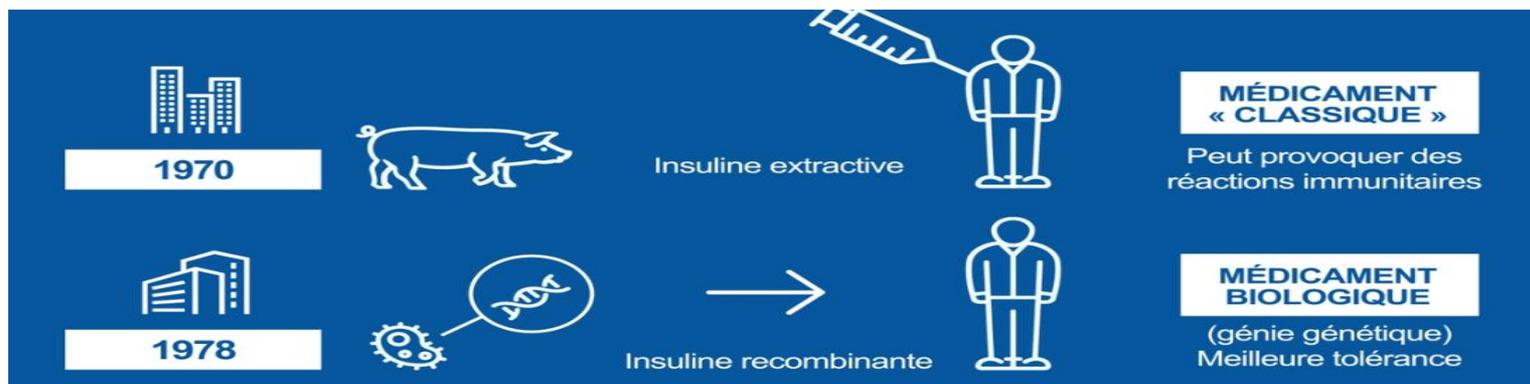
Arnaud JORDY, Interne en pharmacie
Présentation ACCPHOS du 19/03/2019

Histoire des biomédicaments



- Antiquité à la fin du XVIIIème siècle : **médicaments issus de plantes**
- À partir du XIXème siècle : **médicaments par synthèse chimique**
- Années 80 : médicaments fabriqués à partir d'organismes vivants (bactérie ou cellule) = **biomédicaments**

➔ Révolution dans la prise en charge de pathologies lourdes et invalidantes



Histoire des biosimilaires



- 2006 : 1^{er} biosimilaire : Omnitrope[®]
(biosimilaire de l'hormone de croissance)
- Actuellement 49 biosimilaires en Europe
- Interrogations : accompagnement et information du patient et le droit à la substitution ?



Les biomédicaments



- Les biomédicaments selon Internet
- Définition et périmètre
- La fabrication
- Différences avec les médicaments chimiques
- De la production à la mise sur le marché

Les biomédicaments selon internet



La plupart des médicaments sont de petites molécules, obtenues grâce à une série de réactions physico-chimiques. Mais certains d'entre eux, les médicaments issus des biotechnologies, ou biomédicaments, sont constitués de protéines. Ces molécules, trop volumineuses et complexes pour être synthétisées chimiquement, sont produites au sein de cellules ou organismes vivants, souv

<http://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/15282-biosimilaires.htm>

Les **biomédicaments** sont un type de traitement d'origine biologique souvent utilisé en oncologie et rhumatologie. Contrairement aux molécules chimiques, les biomédicaments sont **fabriqués à partir de cellules vivantes**. Dans un premier temps, on y introduit du matériel génétique, un brin d'ADN. La cellule ainsi modifiée va produire une protéine qui sera ensuite extraite et purifiée, c'est le biomédicament.

https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/medicaments/les-medicaments-biosimilaires-loin-d-etre-de-simples-generiques_14092.html

≠ médicament chimique

Contrôles
particuliers

DÉFINITION LÉGALE DU MÉDICAMENT BIOLOGIQUE

« Produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle² ».

<https://www.apmnews.com/Documents/lesbiosimilairesen15questionsemail.pdf>

Mode de fabrication
des bio
médicaments
particulier = bio-
réaction

Définitions - Périmètres

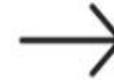


Un **médicament biologique** est un médicament produit à partir d'organismes vivants (bio).

Il faut cependant distinguer **2 types de médicaments d'origine biologique** :

- les médicaments naturels d'**extraction biologique** : les immunoglobulines IV, l'albumine humaine et autres médicaments dérivés du sang
- les médicaments issus des **procédés biotechnologiques** : les **biomédicaments**

Fabrication



MODIFICATION DES CELLULES HÔTES

(bactéries, levures, cellules
mammifères) pour produire
des protéines recombinantes

CROISSANCE DES CELLULES

sous conditions
contrôlées

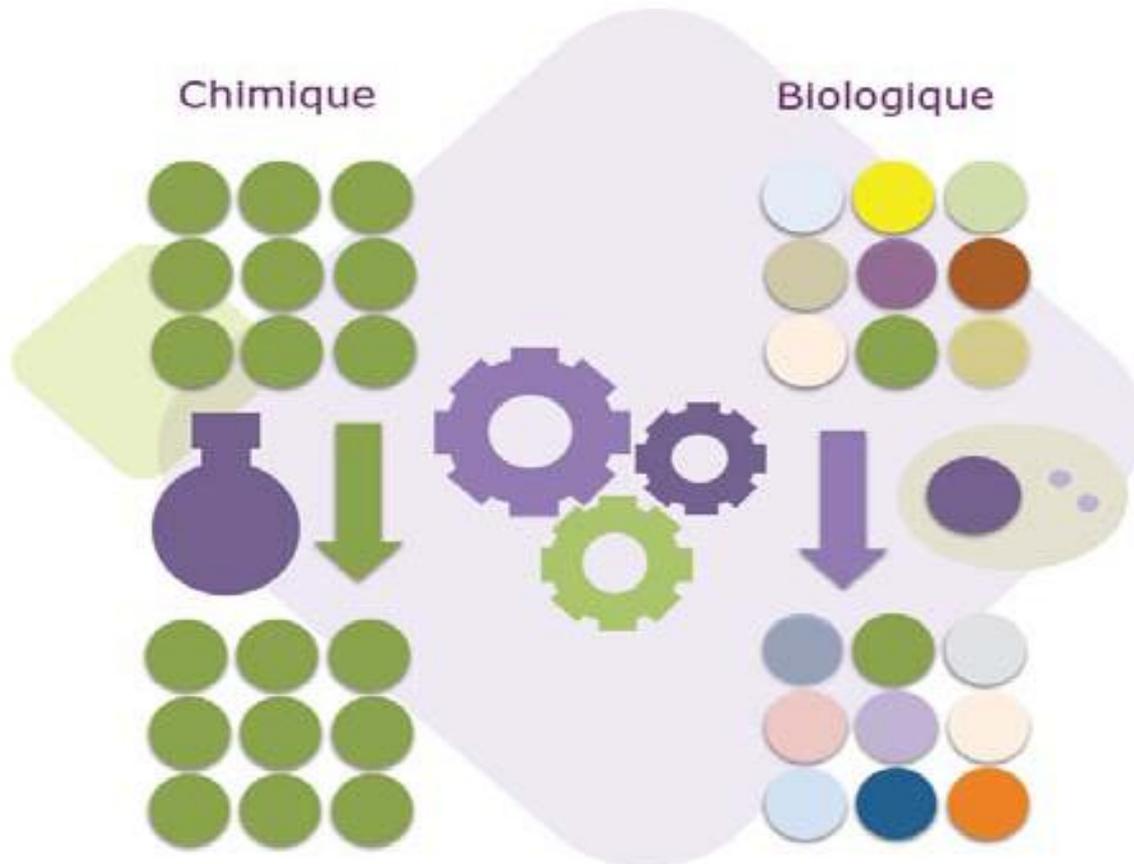
EXTRACTION ET PURIFICATION

de la molécule
biologique
(principe actif)

FORMULATION EN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE STABLE

(flacon, seringue,
cartouche)

Micro-hétérogénéité des biomédicaments



- Chaque lot de biomédicament est différent
- **Procédé de fabrication particulier et contrôlé**

Médicament chimique ≠ Biomédicament

Médicament chimique	Médicament biologique
Produit par synthèse chimique	Bio-réaction Produit par un organisme vivant
Population homogène et reproductible	Population hétérogène
Bas PM (structure simple)	Haut PM (structure complexe)
Indépendant du procédé	Dépendant du procédé
Immunogénicité faible (petites molécules)	Haute immunogénicité

Médicament chimique ≠ Biomédicament

Aspirine



Petite molécule
chimique

Poids moléculaire : 180 Daltons
Zéro acide aminé

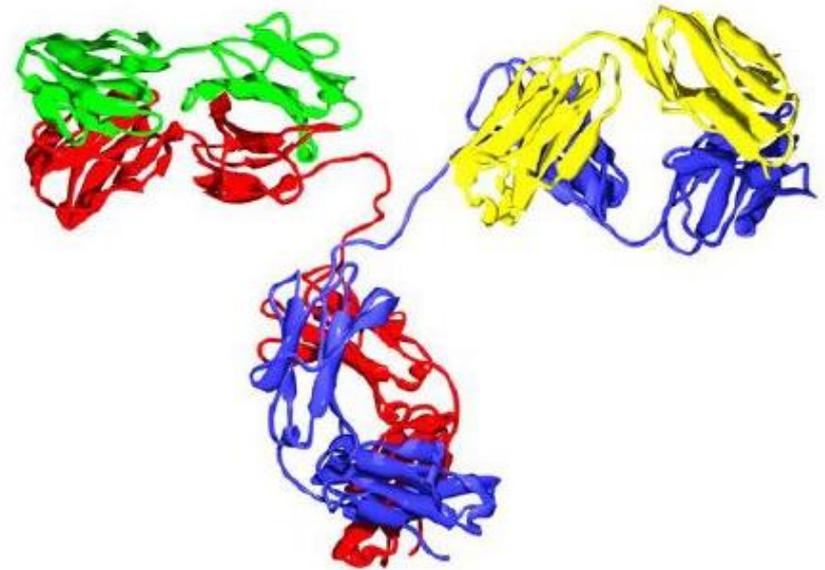
Insuline



Produit biologique
simple

Poids moléculaire : $\approx 5\ 800$ Daltons
51 acides aminés

Anticorps monoclonal



Produit biologique
complexe

Poids moléculaire : $\approx 150\ 000$ Daltons
> 1 000 acides aminés

Médicament chimique ≠ Biomédicament

Médicament chimique	Médicament biologique
Produit par synthèse chimique	Bio-réaction Produit par un organisme vivant
Population homogène et reproductible	Population hétérogène
Bas PM (structure simple)	Haut PM (structure complexe)
Indépendant du procédé	Dépendant du procédé
Immunogénicité faible (petites molécules)	Haute immunogénicité

De la production à la mise sur le marché

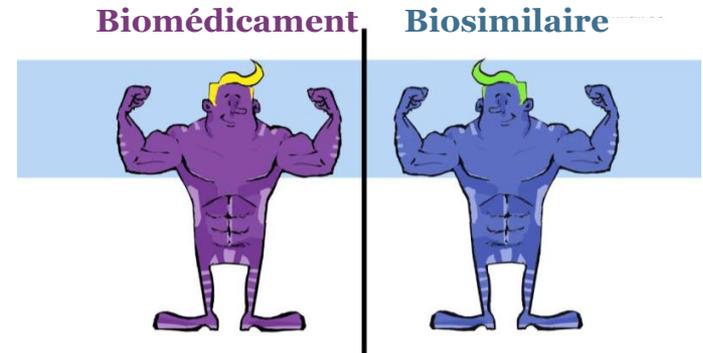
- Contrôle de la chaîne de production :
 - Protéine similaire à celle qui a obtenue l'AMM
 - Activité thérapeutique semblable
 - Profil de tolérance est identique
- Modification du procédé de fabrication post-AMM
 - Etudes de comparabilité

➡ **Mode de production complexe et contrôlé**

➡ **Coût élevé** des biomédicaments

Les biosimilaires

- Les biosimilaires selon Internet
- Définition et périmètre
- Différences avec les génériques
- L'interchangeabilité
- Les enjeux



Les biosimilaires selon internet



Comme l'indique son étymologie, un médicament biosimilaire est issu du vivant (bio) et est équivalent (similaire) à un médicament biologique d'origine qui a déjà une autorisation de mise sur le marché (AMM).

http://www.pfizer.fr/sites/default/files/content_types/les_biosimilaires_en_10_questions.pdf

produit médical biologique similaire [...] à un médicament biologique déjà autorisé, communément nommé « le produit médical de référence ». La substance active d'un médicament biosimilaire est une substance active biologique connue et similaire à celle du médicament de référence.

EMA (European Medicines Agency)

Un biosimilaire est la copie d'un biomédicament de référence. À l'instar du générique, copie du médicament chimique, il ne peut être commercialisé avant que le brevet du médicament qui l'inspire ne soit tombé dans le domaine public. Il doit bien sûr présenter les mêmes propriétés, notamment thérapeutiques.

<http://www.doctissimo.fr/html/medicaments/articles/15282-biosimilaires.htm>

LE CERCLE/POINT DE VUE - Les biosimilaires sont les génériques du vivant, des substances issues du vivant, d'un grand intérêt pour notre système de santé.

<http://www.sechos.com/actualites/lebat/cercle/cercle-177651-coups-accelerateur-sur-le-biosimilaire-2141791.php>

territoire d'un premier médicament "biosimilaire" est-à-dire de l'équivalent d'un générique pour les technologies. Un comité

<http://www.leparisien.fr/les-etats-unis-en-passe-d-autoriser-le-premier-med-copie-biosimilaire-08-01-2015-4428612.php>

sanitaires ont choisi non pas le terme de biogénérique mais celui de **biosimilaire**. "La notion de biosimilarité a été choisie pour éviter toute confusion avec le produit générique. Pour le produit générique, le concept est plus simple, c'est-à-dire que toute réaction chimique est connue à l'avance (...) alors que pour un produit biosimilaire, sa production est réalisée par un système vivant et on ne peut pas garantir qu'une cellule ou une souche cellulaire ou une bactérie pourra produire exactement le même médicament d'un lot à un autre", explique Alexandre Moreau, référent biosimilaires de l'Agence du médicament (ANSM).

https://www.allodocteurs.fr/se-soigner/medicaments/les-medicaments-biosimilaires-loin-d-etre-de-simples-generiques_14092.html

Définitions - Périmètres



- **Biosimilaire** : biomédicament **équivalent** à un **médicament biologique de référence** qui a déjà obtenu son AMM par les autorités de santé et dont le brevet est tombé dans le domaine public
- **Générique** : médicament qui possède la même composition qualitative et quantitative en substance(s) active(s) et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la **bioéquivalence** avec le médicament de référence a été démontré

Biosimilaire ≠ Générique

Biosimilaire	Générique
Analyse physico-chimique et biologique	Analyse physico-chimique
Bioéquivalence	Bioéquivalence
Analyse pharmacodynamique et toxicologique	
Etudes cliniques	Pas d'étude clinique



Coût de développement plus important et plus long

L'interchangeabilité

- **Substitution** : « droit du pharmacien d'officine de dispenser le générique du médicament chimique prescrit (autorisé par la loi sous certaines conditions) »
- **Interchangeabilité** : « décision médicale de passer à un biosimilaire, de changer de biosimilaire ou de changer de médicament biologique de référence »

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.

Les enjeux des biosimilaires

LesEchos.fr

J.F Bergmann

Les médicaments biosimilaires : source d'économies au service des patients

| 15/11/17 |

En France, parmi les 10 médicaments les plus coûteux, 8 sont des médicaments biologiques

Dépenses actuelles = **1,5 Milliards €**
Economie estimée = **680 millions €**
(Selon la Cour des Comptes)

Exemple de l'AP-HP :

Économie annuelle = 13 millions €
Réinvestissement dans thérapeutiques innovantes

Source d'économie doit être une opportunité pour le patient et pour le système de santé français.

Intérêt des économies :

Financement des dernières innovations thérapeutiques,
Disposer de nouvelles ressources humaines ou matériels

Intérêt de développer les biosimilaires :

Limiter les tensions d'approvisionnement (accident de production...) et prévenir les risques de rupture
Stimuler la concurrence et la performance et tendre à faire baisser les prix
Enjeux important pour notre système de santé

Patients sous biosimilaires



- Pourquoi ?
- Modalités d'administration et effets indésirables
- Biosimilaires au CHU
- À qui ?
- Informer et accompagner
- Répondre aux patients

Pourquoi un biosimilaire ?



- Médicament similaire au biomédicament de référence
- **Ne modifie pas les pratiques médicales**
- **Médicaments fiables**, ayant fait l'objet de contrôle et d'études approfondies
- **Coût inférieur** à celui du bio-médicament de référence

Modalité d'administration et effets indésirables

- Les biomédicaments et leur biosimilaires ont les mêmes :
 - Modalités d'administration
 - Posologies
 - Modalités de conservation
 - Effets indésirables

 **Modalités d'utilisation identiques**

Les biosimilaires pour qui ?



- **À toute initiation de traitement :**
 - Privilégier les initiations par biosimilaires
- **Aux patients recevant déjà le biomédicament de référence**

Remplacement du biomédicament de référence par un biosimilaire à tout moment du traitement.

La prescription peut être faite à l'ensemble des patients.
Décision médicale partagée.

Interrogations des patients



C'est quoi ce nouveau traitement ?

Il s'agit d'un nouveau médicament similaire à celui que vous aviez avant.

- Ne pas introduire le terme de **génériques**

Interrogations des patients



Pourquoi avoir changé mon traitement ?

C'est une **décision de votre médecin.**

Ce nouveau traitement a montré toute son efficacité.

Ce nouveau médicament a remplacé votre ancien traitement au Centre hospitalier.

Interrogations des patients



Quel est l'impact de ce changement de médicament sur mon traitement ou ma prise en charge ?

AUCUN, il s'agit d'un nouveau médicament similaire à celui que vous aviez avant. Ce nouveau médicament a la même efficacité, les mêmes modalités d'administration et de conservation, et s'utilise à la même posologie que le médicament de référence.

Interrogations des patients



S'agit-il d'un générique ?

NON, son mode de fabrication est différent, les génériques sont issus de la chimie tandis que les biosimilaires sont fabriqués à partir d'organismes vivants. A la différence des génériques, seul votre médecin peut décider de modifier votre traitement.

Interrogations des patients



Si le patient veut arrêter ce nouveau traitement pour reprendre l'ancien ?

Lui dire d'en **parler à son médecin** qui va en évaluer la cause.

Comment accompagner le patient dans le changement de spécialité ?

- Il est important d'expliquer au patient pourquoi son traitement a été modifié :
 - **Nouveau** médicament sur le marché
 - **Similaire** au médicament actuel
 - **Etudes cliniques ont prouvé son efficacité**
 - **Impact économique**
 - **Décision médicale partagée**
 - **Choix des médecins de l'hôpital** de référencer les biosimilaires

Comment informer le patient sur la notion de biomédicament et biosimilaire

- 3 types de médicaments existent :
 - Médicament de découverte empirique (phytothérapie)
 - Médicament issu de la synthèse chimique (industrie)
 - Médicament fabriqué à partir d'organismes vivants (bactérie ou cellule) = **Biomédicament**
- Lorsque le brevet des médicaments biologiques expire, des biomédicaments similaires peuvent être produits par des laboratoires concurrents = **Biosimilaires**

Information des autres acteurs de santé

- Pérennisation du changement important pour le patient
 - ➔ **Interchangeabilité contrôlée**
- Mention dans le courrier :
 - Le nom commercial du médicament initialement prescrit
 - Le nom commercial du médicament biosimilaire nouvellement prescrit
 - Les informations fournies au patient sur ce changement

Conclusion



- **Biotechnologies** = mode de production particulier et coûteux
- Réglementation stricte = biosimilaires sont des **médicaments sûrs**
- Il faut **accompagner le patient** pour permettre un changement durable de thérapie.
- **Communication et harmonisation entre les acteurs de santé** +++ pour la pérennisation des changements

À retenir



- **Biomédicaments** = 3^{ème} génération de médicaments
≠ **Médicaments chimiques**
- **Biosimilaires** = biomédicament **équivalent** à un médicament biologique de référence
≠ **Médicaments génériques**
- Modalités d'utilisation identiques
- **Importance de l'accompagnement du patient**



Concrètement, quels médicaments sont des biosimilaires ?

Deux types de biosimilaires

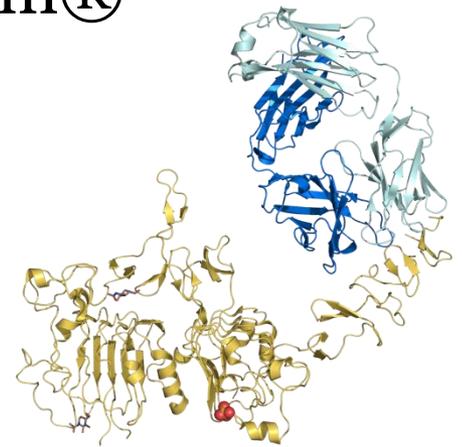
- Impact intra hospitalier
 - Initié à l'hôpital
 - Dispensé à l'hôpital
- Impact extra hospitalier
 - Initié à l'hôpital ou en ville
 - Disponible en ville

Les biosimilaires à impact intra-hospitalier



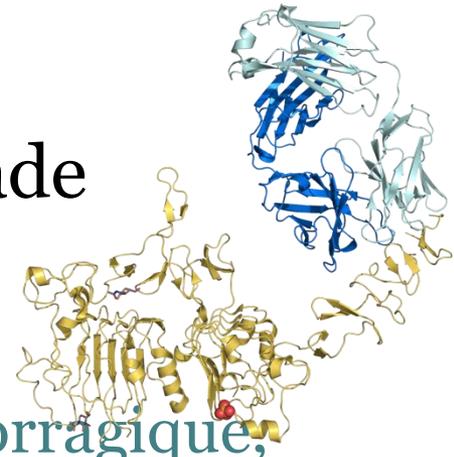
Ontruzant® , Kanjinti® , Herzuma®

- DCI : Trastuzumab
- Biomédicament de référence : Herceptin®
- Indications :
 - Cancer du sein
 - Cancer gastrique
- Mode d'action :
 - Anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur HER2



Inflectra® , Remsima® , Flixabi®

- DCI : Infliximab
- Biomédicament de référence : Remicade
- Indications :
 - Polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique, maladie de Crohn, Spondylarthrite ankylosante, psoriasis...etc.
- Mécanisme d'action :
 - Anticorps monoclonal anti-TNF- α



Les biosimilaires à impact extra-hospitalier



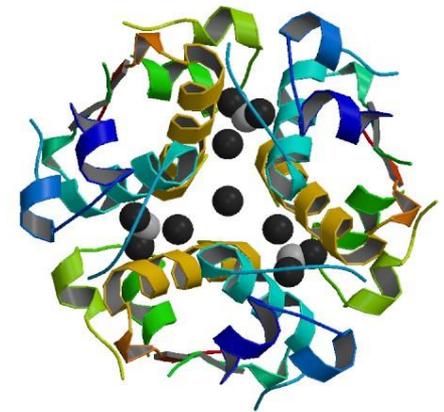
Prescriptions hospitalières médicamenteuses exécutées en ville (PHMEV)

- Part importante des **médicaments remboursés en ville** (**37 millions** pour le 1^{er} semestre 2018)
- Régulation de **l'évolution des dépenses** liées à ces prescriptions depuis 2012 (LFSS 2010)



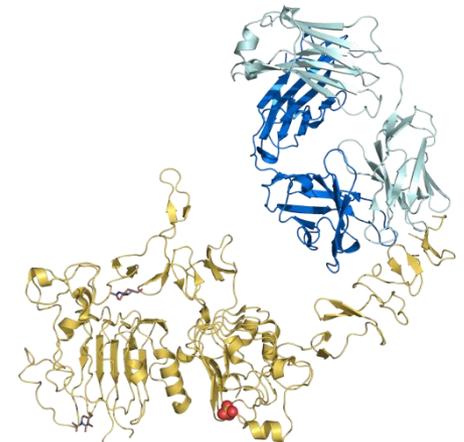
Abasaglar®

- DCI : Insuline Glargine
- Biomédicament de référence : Lantus®
- Indication :
 - Traitement du diabète de type 1 et 2
- Mode d'action :
 - Analogue de l'insuline



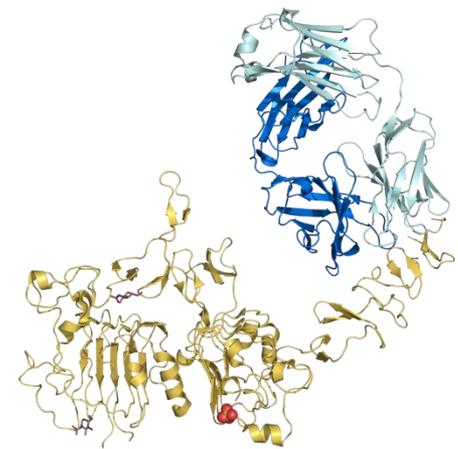
Amgevita®, Solymbic®, Imraldi®, Cyltezo®

- DCI : Adalimumab
- Biomédicament de référence : Humira ®
- Indications :
 - PR, Arthrite juvénile idiopathique, Rhumatisme psoriasique, spondylarthrite ankylosante, maladie de Crohn
- Mode d'action :
 - Anticorps monoclonal anti-TNF



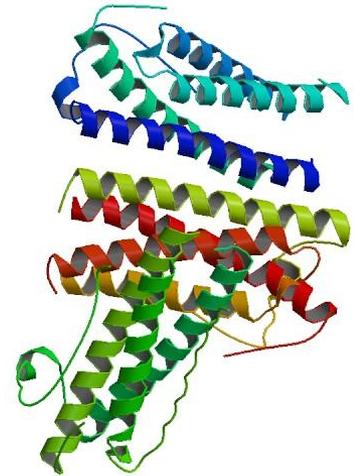
Benepali® , Erelzi®

- DCI : Etanercept
- Biomédicament de référence : Enbrel ®
- Indications :
 - Polyarthrite
 - Rhumatisme psoriasique
 - Spondylarthrite ankylosante
- Mode d'action :
 - Inhibiteur compétitif de la liaison du TNF



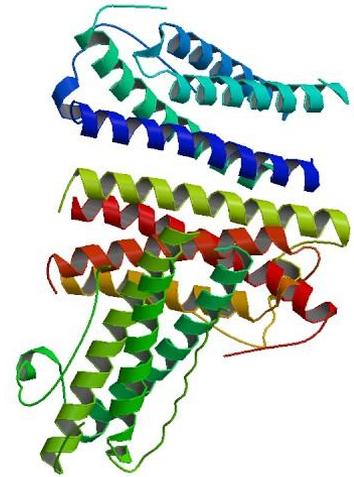
Pelgraz® , Ristempa®

- DCI : Pelfilgrastim
- Biomédicament de référence : Neulasta ®
- Indication :
 - Réduction du temps des neutropénies fébriles chez les patients traités par chimiothérapie
- Mode d'action :
 - G-CSF humain recombinant pegylé



Crusia®, Inhixa®

- DCI : Enoxaparine
- Biomédicament de référence : Lovenox
- Indication :
 - Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse
 - Traitement des TVP et EP
 - Traitement de l'angor et de l'infarctus du myocarde
- Mode d'action :
 - Héparine de bas poids moléculaire avec activité anti-Xa



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

