



Association **Charentes Poitou** des
Pharmaciens **HOSP**italiers

LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Qu'en est-il exactement ?

A. Molinier

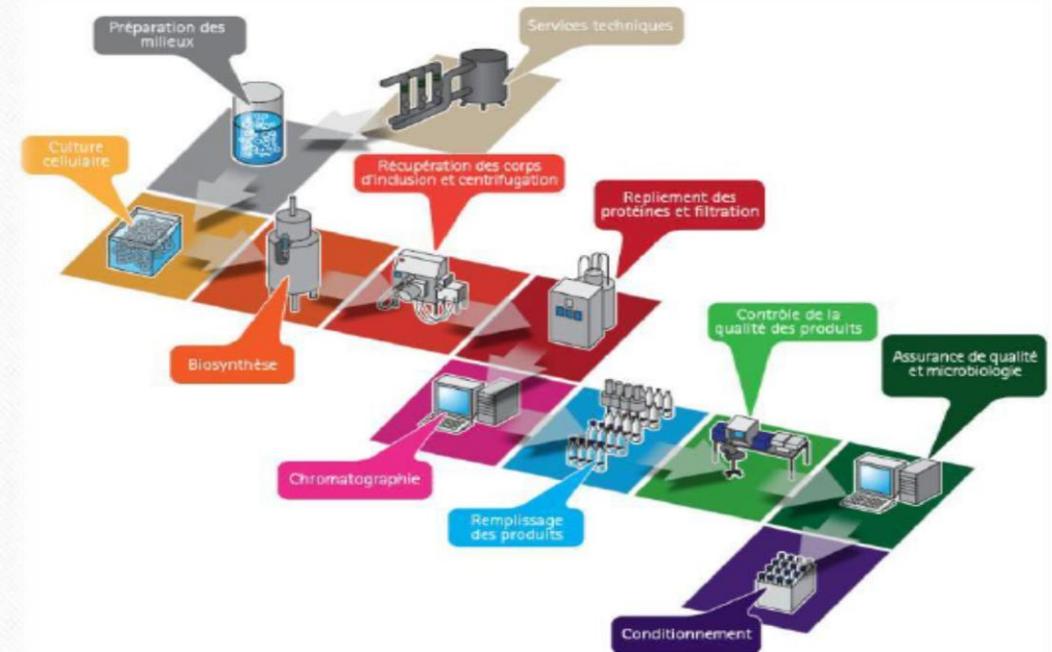
Pharmacien Assistant Spécialiste

CHI du Pays de Cognac

15 novembre 2016

Définition

Un **médicament biosimilaire** est similaire à un **médicament biologique** (substance qui est produite à partir d'une **cellule** ou d'un **organisme vivant** ou dérivée de ceux-ci) de référence qui a déjà été autorisé en Europe



Singh, Sekhon B and Saluja V. *Biosimilars*, 2011;1:1-11
http://www.hospira.fr/fr/about_hospira/biologics/biologics_manufacture

- Différences liées à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication
- Données précliniques et cliniques supplémentaires

Médicaments biologiques

- Les érythropoïétines
- Les hormones de croissance, follitropines
- Les héparines de bas poids moléculaire
- Les insulines
- Les G-CSF
- Les interférons
- Les anticorps monoclonaux

	PRINCEPS	BIOSIMILAIRE	GENERIQUE
Origine	Biologique ou synthèse chimique	Biologique	Synthèse chimique
Procédé de fabrication	Biotechnologie ou chimique	Biotechnologie similaire	Chimique identique
Dossier préclinique	Pharmacodynamie : tests in vitro et in vivo Toxico : études de tolérance	Pharmacodynamie : in vitro et in vivo Toxico : étude de tolérance	
Dossier clinique	Etude de phase I Etude de phase II Etude de phase III	Etude de Phase I (bioéquivalence) Etude de phase III	Etude de bioéquivalence Dossier bibliographique clinique et non clinique
Durée moyenne	8-10 ans	7 à 8 ans	2 à 3 ans

	BIOSIMILAIRE	GENERIQUE
Comparaison au princeps	Similaire à un médicament biologique de référence : même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique que le médicament de référence mais variabilité de la matière première ou des procédés de fabrication	Identique à un médicament chimique de référence : même composition quantitative et qualitative en principe actif, excipients différents possibles, même forme pharmaceutique
Pharmacovigilance	Plan de Gestion des Risques (PGR) obligatoire	PGR dans le cas où le princeps en a un
Prix	Environ -20 % à -30%/médicament de référence	-60% / princeps à la commercialisation du générique

Quelles sont les exigences pour un biosimilaire ?

- Décrire

- Le processus de fabrication
- La bioéquivalence du produit/princeps
- Les évaluations de stabilité du produit

Qualité

- Dossier toxicologique : une étude de tolérance

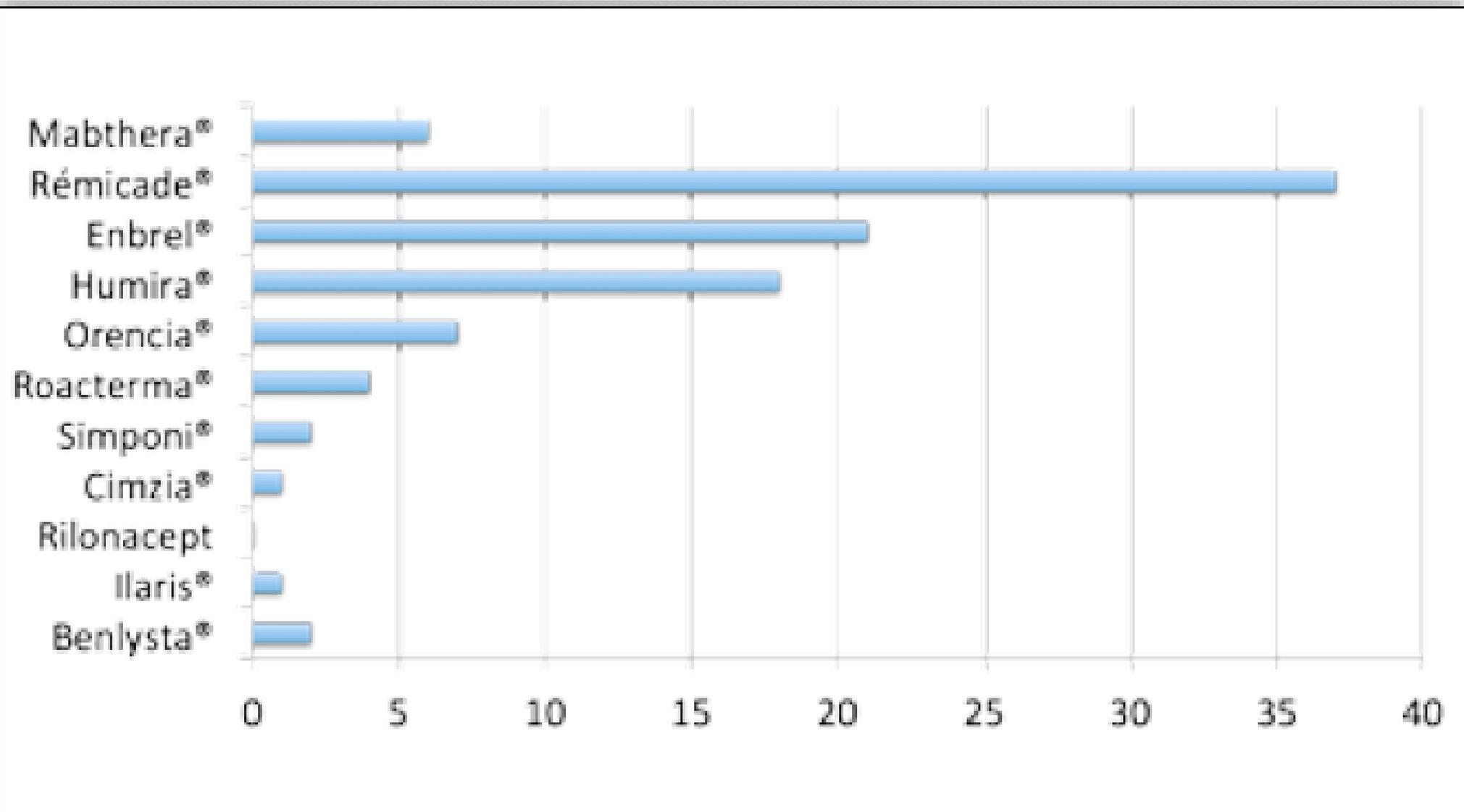
- **Produire des essais cliniques**

- Phase 1
- Phase 3 : une **étude de non-infériorité** (comparateur : médicament biologique de référence) **dans au moins une indication**

Sécurité
et
efficacité
clinique

- Mettre en place une surveillance avec un Plan de Gestion des Risques

Nombre de modifications du processus de fabrication déclarées à la FDA



Les biosimilaires commercialisés en France

Spécialités de référence	Biosimilaires
EPREX®	BINOCRIT®
NEUPOGEN®	ACCOFIL®, NIVESTIM®, RATIOGRASTIM®, TEVAGRASTIM®, ZARZIO®
GENOTONORM®	OMNITROPE®
REMICADE®	INFLECTRA®, REMSIMA®
GONAL-F®	BEMFOLA®
LANTUS®	ABASAGLAR®
ENBREL®	BENEPALI®

Les médicaments biologiques dont le brevet est tombé ou va tomber prochainement en Europe

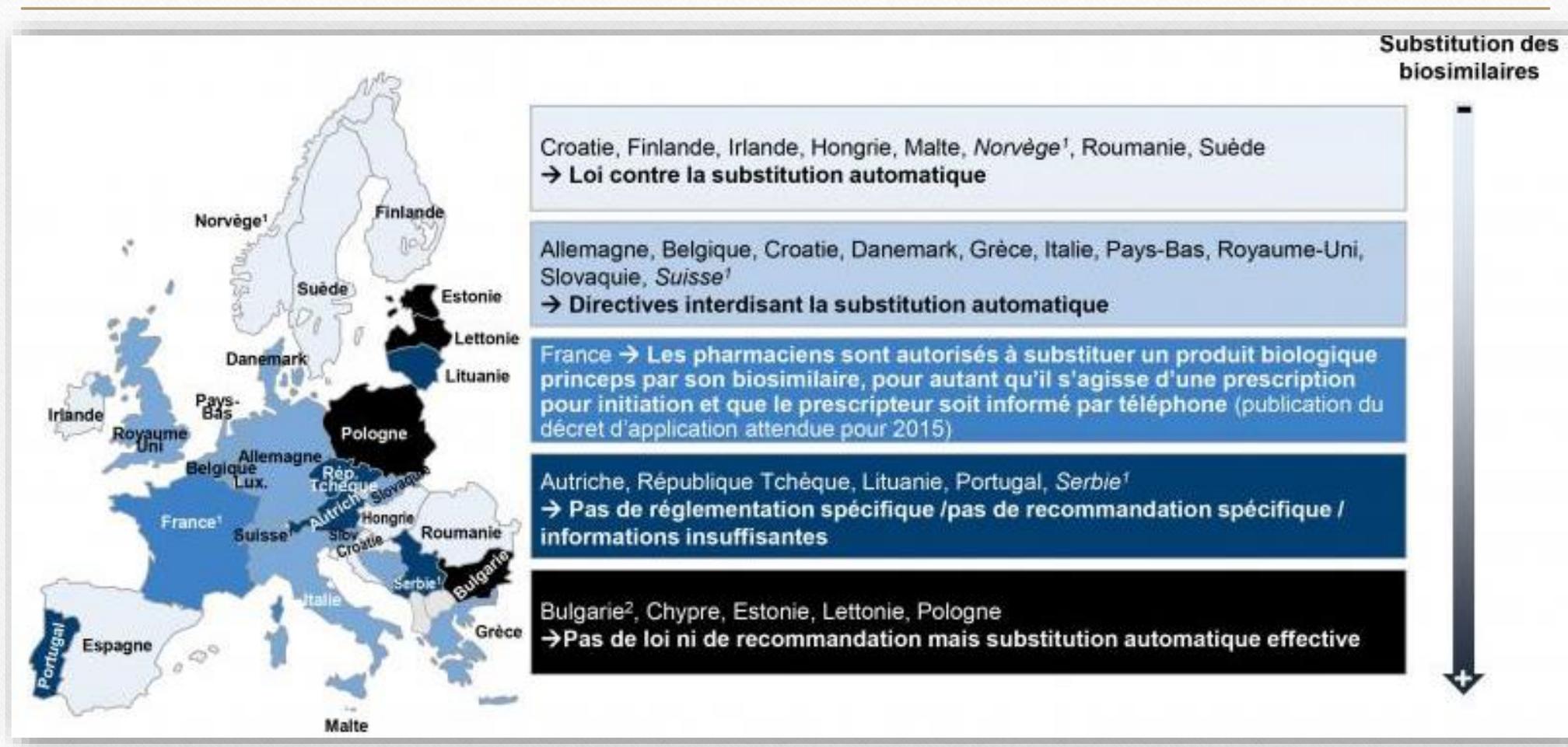
Molécule	Produit de référence	Année d'expiration
Rituximab	MABTHERA	2013
Trastuzumab	HERCEPTIN	2014
Cetuximab	ERBITUX	2014
Palivizumab	SYNAGIS	2015
Natalizumab	TYSABRI	2015
Pegfilgrastim	NEULASTA	2017
Omalizumab	XOLAIR	2017
Tocilizumab	ROACTEMRA	2017
Adalimumab	HUMIRA	2018
Panitumumab	VECTIBIX	2018
Alemtuzumab	LEMTRADA	2021
Ipilimumab	YERVOY	2021
Bevacizumab	AVASTIN	2022
Ranibizumab	LUCENTIS	2022

Point de vue du juriste ?

Décret attendu !!!

- Prescription (article L.5125-23-2 du CSP non soumis à décret)
 - Initiation : mentionner « **En initiation de traitement** »
 - Renouvellement : ANSM, rapport mai 2016, envisage l'« **interchangeabilité** »
- Délivrance (article L.5125-23-3 du CSP décret non publié à ce jour)
 - **Initiation** : le pharmacien peut délivrer par **substitution** un biosimilaire et inscrit le nom du médicament délivré et informe le prescripteur
 - Renouvellement : dispensation du même médicament biologique déjà dispensé

Et dans les autres pays ? Chacun sa méthode...



Point de vue du clinicien ?

Interchangeabilité (switch) ?

- E. Nikiphorou, H. Kautiainen, P. Hannonen, J. Asikainen, A. Kokko, T. Rannio, et al. **Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data.** Expert Opin Biol Ther. 2015;15:1677-83
- Ebbers HC, Muenzberg M, Schellekens H. **The safety of switching between therapeutic proteins.** Expert Opin Biol Ther. 2012;12:1473–85
- L.L. Ilag, et al. **Evaluation of immunogenicity of LY2963016 insulin glargine compared with Lantus® insulin glargine in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus.** Diabetes Obes Metab. 2016;18:159-68

→ aucun problème de sécurité n'a été signalé en lien avec un switch

Extrapolation des indications ?

➤ INFLIXIMAB

Etude CT-P13 3.1 : AMM

L. Martelli, L. Peyrin-Biroulet. **Efficacy, safety and immunogenicity of biosimilars in inflammatory bowel diseases: A systematic review.** Curr Med Chem. 2016 Oct 14. [Epub ahead of print]

➤ INSULINE GLARGINE

ELEMENT-1 → diabète de type 1 (ouvert)

ELEMENT-2 → diabète de type 2 (double insu)

} AMM

➤ ETANERCEPT

Etude SB4-G31-RA : AMM

L'immunogénicité, risque plus élevé ?

S. Ben-Horin, M. Yavzori, I. Benhar, E. Fudim, O. Picard, B. Ungar, et al. **Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima.** *Gut*. 2016 Jul;65(7):1132-8. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309290. Epub 2015 Apr 20.

K.B. Gecse, B.D. Lovász, K. Farkas, J. Banai, L. Bene, B. Gasztonyi, et al. **Efficacy and Safety of the Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment in Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort.** *J Crohns Colitis*. 2016;10:133-40.

→ Les Ac anti REMICADE[®] reconnaissent aussi le biosimilaire →
actuellement, pas plus de problèmes avec les biosimilaires qu'avec le
REMICADE[®]

Le point sur l'Infliximab (REMICADE®)

- Expérience de l'APHP en 2015
 - Appel d'offre pour les patients en initiation de traitement. INFLECTRA®
 - Pour les patients déjà traités par REMICADE® le marché en cours a été maintenu avec une renégociation du prix
 - 2015 : décroissance du REMICADE® de - 7,3 % (- 3M€)
 - Hôpital Cochin : étude clinique indépendante en cours : 100 % d'INFLECTRA®
(*Evaluation du passage de l'Infliximab (REMICADE®) au biosimilaire (INFLECTRA®) en pratique courante à l'hôpital Cochin*) Pr. DOUGADOS

Attention aux stratégies marketing !!

- Faire circuler des informations fausses sur la qualité et l'efficacité des labo princeps
- Commercialiser une forme retard, des concentrations différentes (TOUJEO®)
- Obtenir une AMM pour une autre voie (IV → SC)
- Aligner les prix
- Remporter les marchés publics pour ensuite avoir des prescriptions en ville

Les biosimilaires, un véritable enjeu !

- Mieux traiter nos patients par un accès plus « facile » à l'innovation
- Permettre des marges financières aux établissements et à notre système de soins, pour d'autres innovations (immunothérapies...)
- Mieux informer : éviter de reproduire l'erreur des génériques

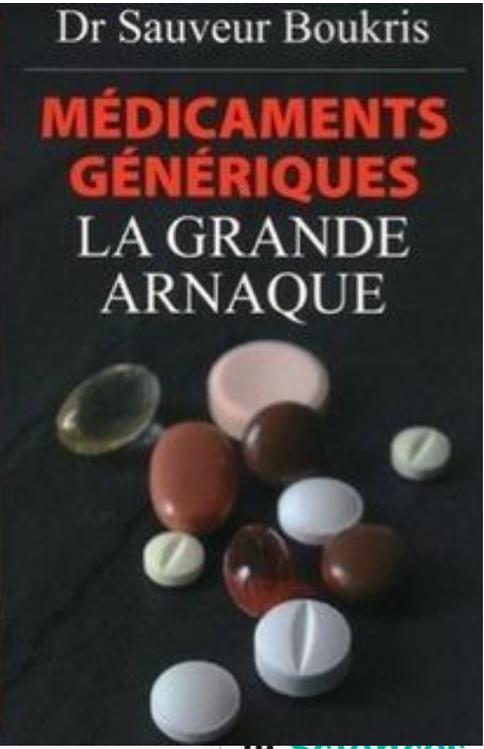
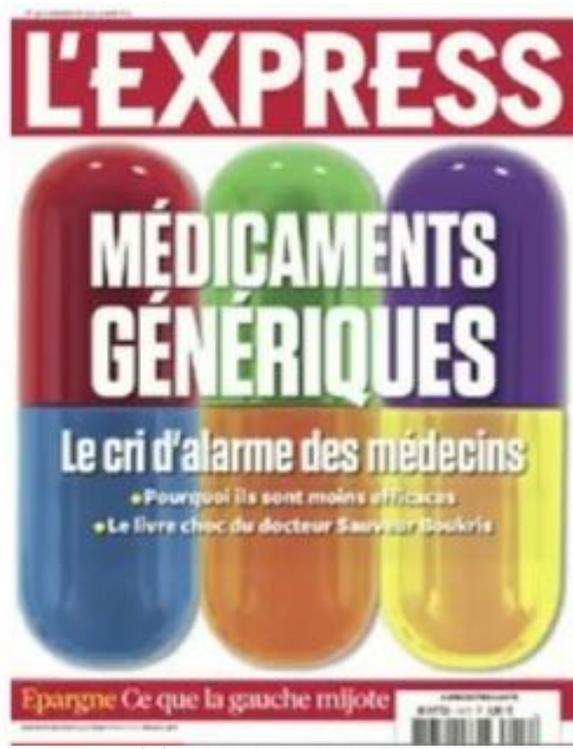
Faites vous confiance aux génériques ?



Médicaments génériques : plus dangereux que originaux ?

Certains disent que les médicaments génériques sont plus dangereux que originaux. D'autres les défendent. Olivier Toma avait tout pour être...

MIDLIBRE.FR



Caterpillar : premier pas vers une sortie de crise



Faut-il faire confiance aux médicaments génériques ?

Dix ans après leur lancement, les génériques, copies meilleur marché de médicaments originaux, remportent un succès croissant en France. Pourtant, le doute subsiste chez certains patients. Notre enquête.

Navigation bar with categories: INTERNATIONAL, POLITIQUE, SOCIÉTÉ, ÉCO, CULTURE, IDÉES, PLANÈTE, SPORT, SCIENCES, PIXEL.

Les médicaments génériques suscitent toujours la méfiance

La confiance des Français dans les génériques a continué à baisser l'an dernier, selon un sondage IFOP publié mardi.

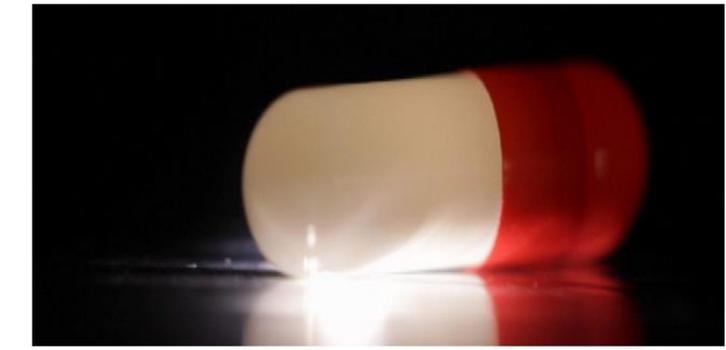
Share buttons: Abonnez vous à partir de 1 €, Réagir, Ajouter, Partager (118), Tweeter

Malgré les assurances fournies par les autorités sanitaires sur leur sécurité ou leur efficacité, la confiance des Français dans les médicaments génériques a continué à baisser l'an dernier...

Selon cette enquête, réalisée pour le groupe de pharmaciens PHR qui rassemble 11 % des pharmacies françaises, 40 % des personnes interrogées estimaient que les génériques n'étaient « pas aussi sûrs »...

Les inquiétudes des Français portent également sur l'efficacité de ces médicaments, 31 % affirmant qu'ils ne sont pas « aussi efficaces » que ceux...

TÉLÉOBS article header: Médicaments génériques: peut-on leur faire confiance ?



Ce mardi à 20h35 sur France 5.

Sciences article header: Générique = même une tromperie



La prescription plus large de médicaments génériques est un des moyens envisagés pour diminuer les dépenses de santé...

Sports article header: Paris reste en course, Bordeaux double Lyon

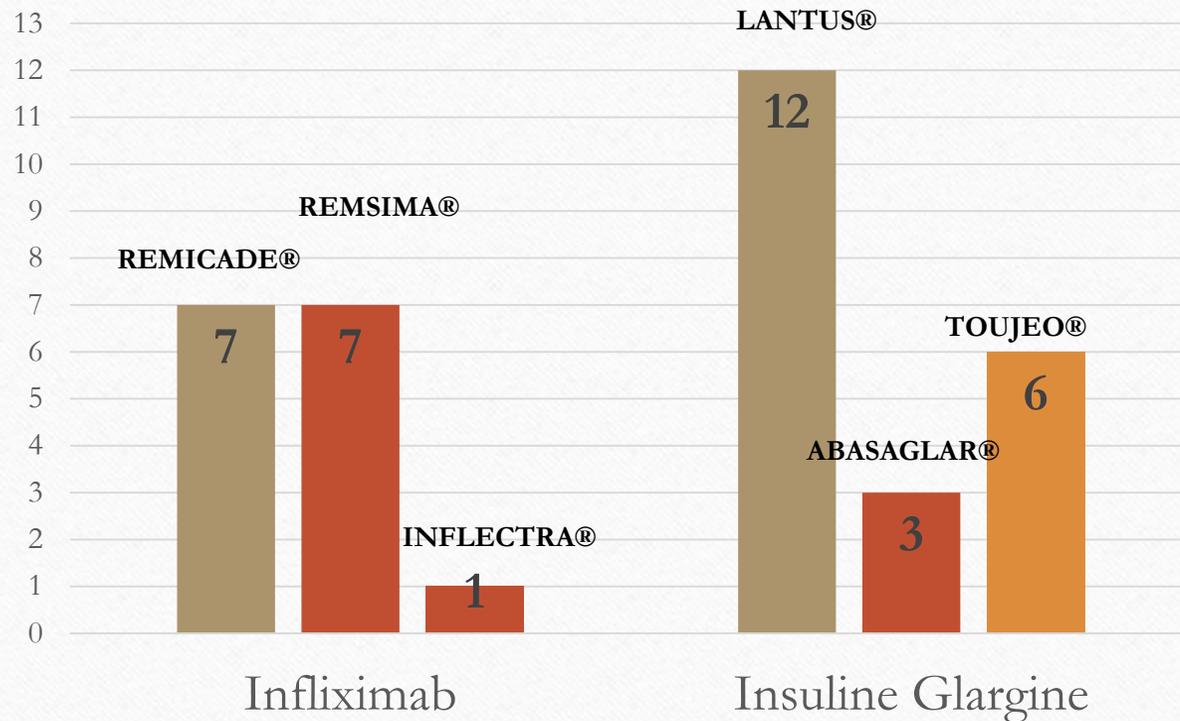
Mais...



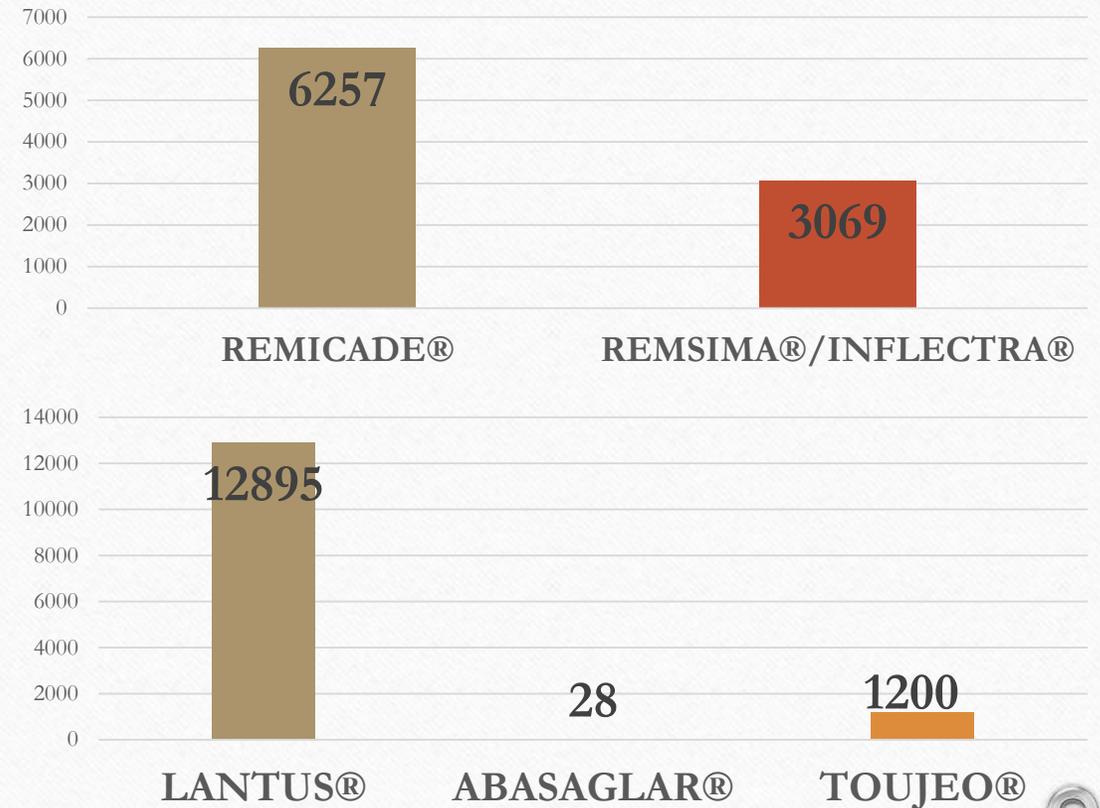
- **Réglementaire : interchangeabilité / substitution automatique / substitution initiale**
- **Clinique : extrapolation des indications**
- **Pharmacovigilance**
- **Traçabilité : DCI ? → lien ville /hôpital et hôpital / hôpital**
- **Fiabilité de l'approvisionnement : rupture ?**

Enquête régionale 2016 (1)

REFERENCEMENT 2016 /
ETABLISSEMENT

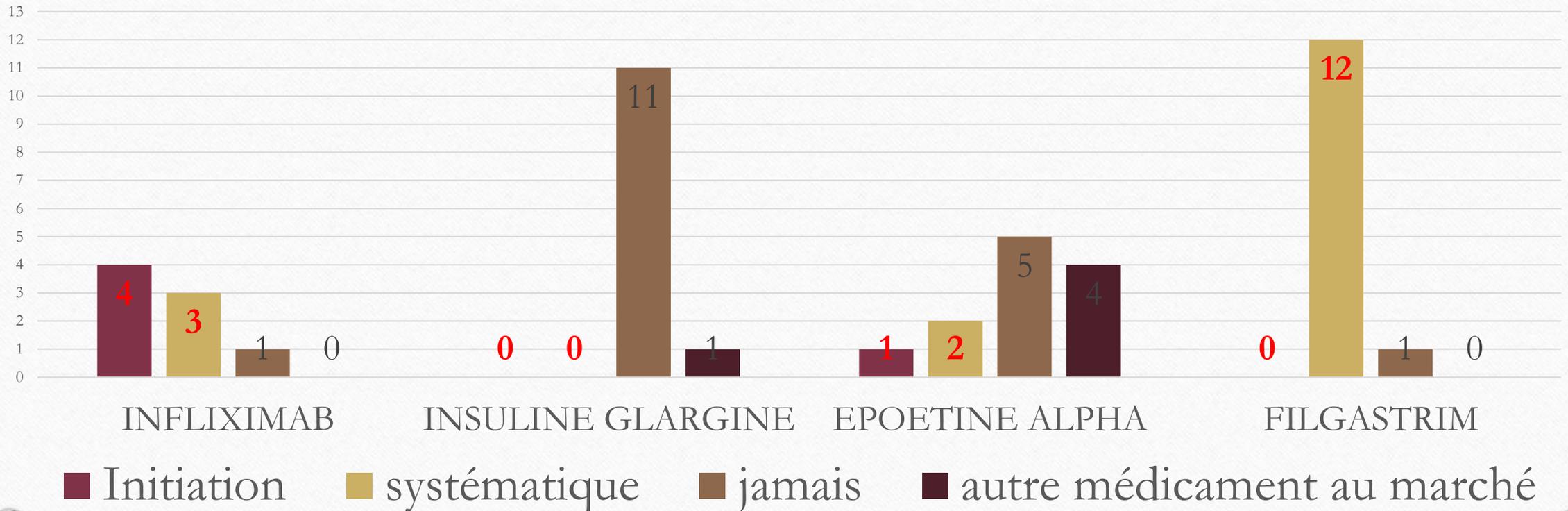


Nombre de flacons 2016



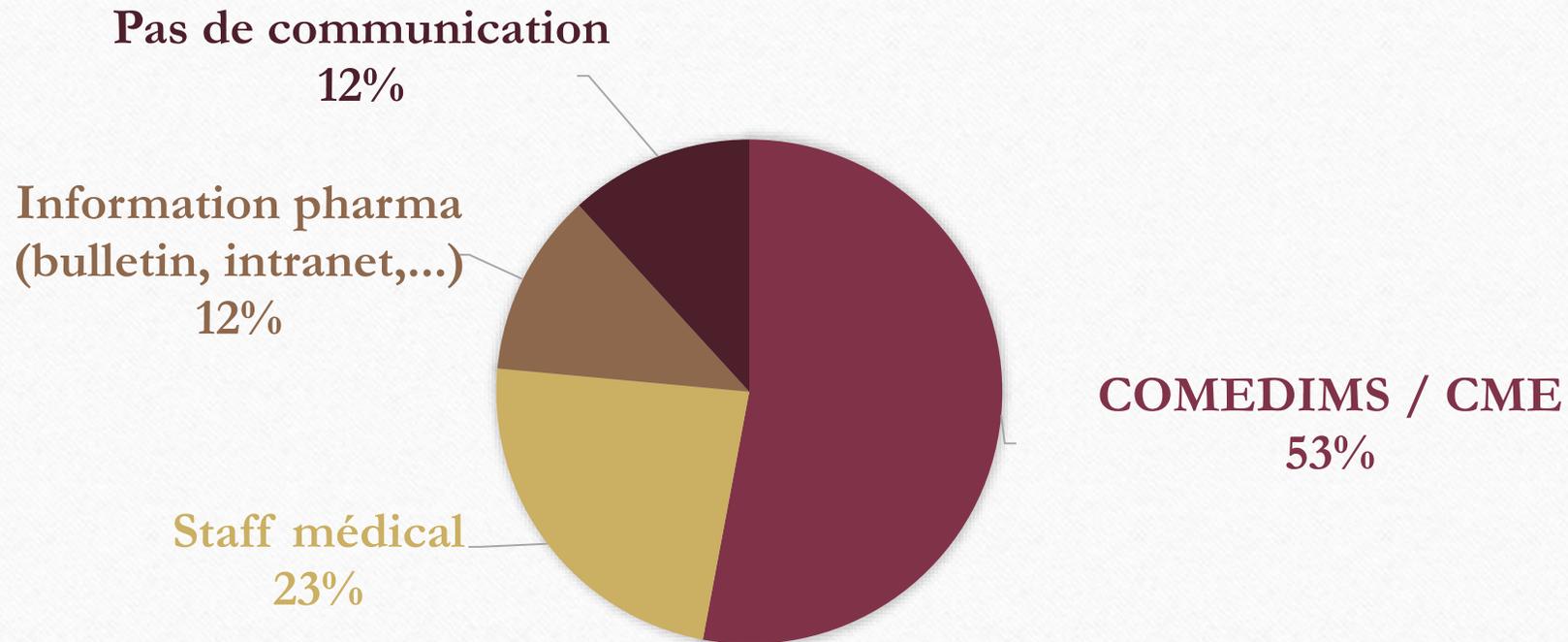
Enquête régionale 2016 (2)

SUBSTITUTION



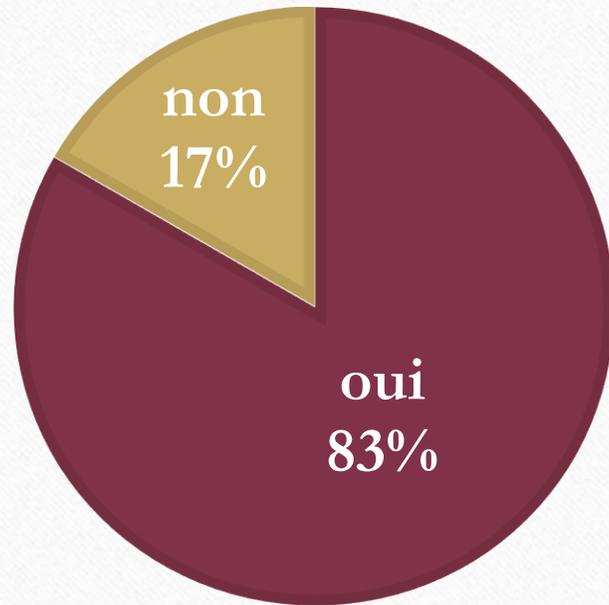
Enquête régionale 2016 (3)

COMMENT AVEZ-VOUS PHARMACIENS, COMMUNIQUÉS EN INTERNE SUR LES BIOSIMILAIRES ?



Enquête régionale 2016 (4)

LA SUBSTITUTION EST-ELLE
DÉCIDÉE EN ACCORD AVEC
LE MÉDECIN ?



- Avez-vous une fiche information patient ?

→ 100 % Non

- Êtes-vous en mesure de retrouver la traçabilité du biosimilaire administré à un patient dans un autre centre ?

→ 100 % Non