



Hôpitaux de Lyon



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

CIRI

Centre International de
Recherche en *Infectiologie*

L'impression de l'immunologiste et prescripteur

Frédéric Berard, MD, PhD

Université Claude Bernard Lyon I

UFR de Médecine Lyon Sud – Charles Merieux

Service d'Immunologie Clinique et Allergologie - CHU Lyon Sud - Hospices Civils de Lyon

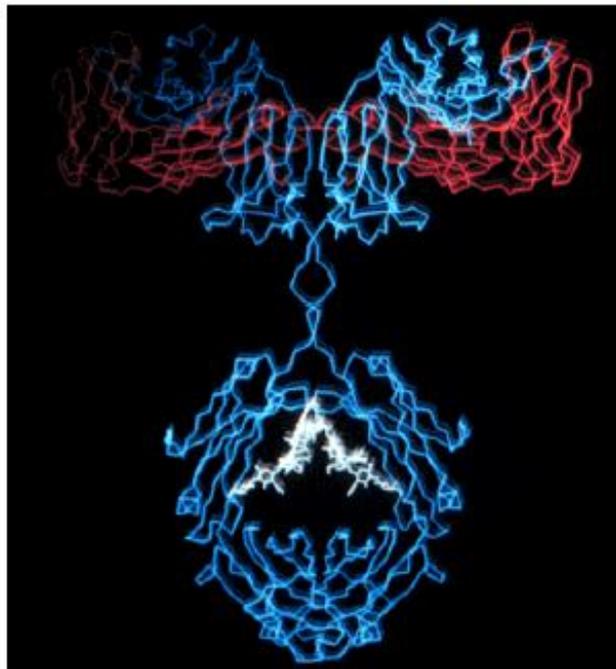
Inserm U1111 – CIRI / UMS3444/US8

frederic.berard@chu-lyon.fr

Définition d'un biosimilaire

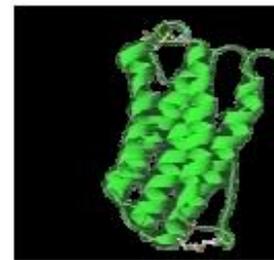
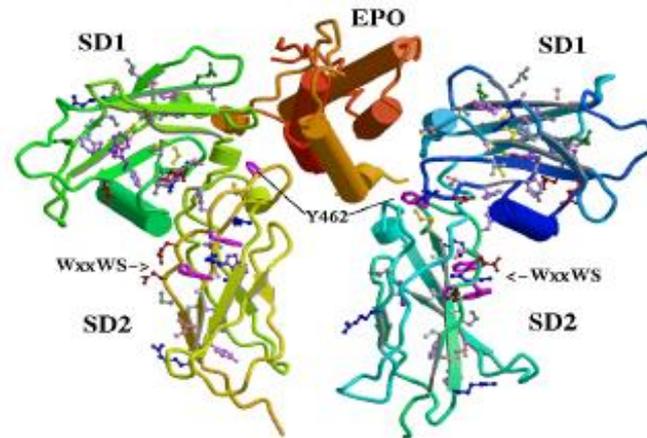
- Directive 2001/83/CE modifiée 2004 pose les bases des médicaments biosimilaires
- Donnée par l'Art L5121-1 :
« *tout médicament biologique de même composition **qualitative** et **quantitative** en **substance active** et de même forme pharmaceutique mais qui ne remplit **pas** les conditions pour être regardé comme une spécialité **générique** en raison de différences liées notamment à la **variabilité** de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données pré-cliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire* »

Complexité des produits d'origine biologique



IgG

~660AA, MW: ~150 000 Da



Interféron alfa,

165AA, MW: 19 625 Da

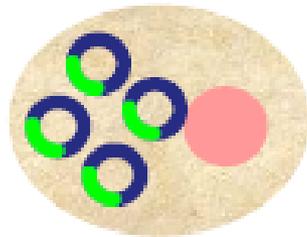


Aspirine,

MW: 180 Da



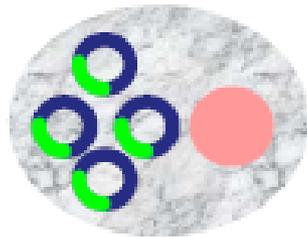
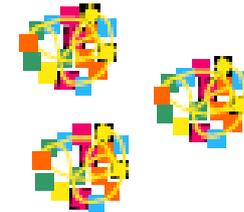
Hétérogénéité du système d'expression : les cellules



Gene



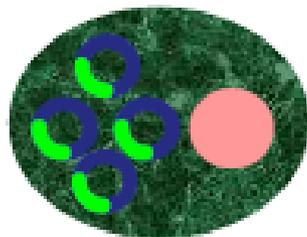
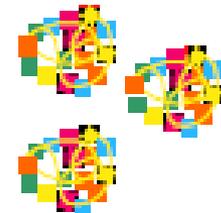
Protein



Gene



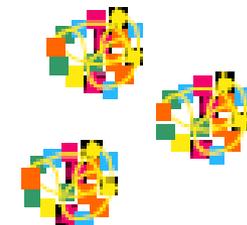
ProTein



Gene



pRotEiN



Différences entre génériques et biosimilaires

1- Génériques : molécules chimiques = reproductibilité garantie / princeps

2- Bio-médicaments = substances biologiques issues du vivant (génie génétique) = substances complexes :

- Difficile à caractériser

- La qualité du produit fini dépend fortement du procédé de fabrication

- Des changements du procédé de fabrication peuvent avoir des conséquences sur la tolérance et l'efficacité

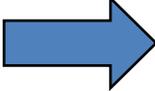
⇒ Le statut et les exigences actuels sur les génériques ne sont pas (suffisants) **pertinents pour les substances d'origine biologique**

Principaux questionnements du prescripteur

Le prescripteur

- Est aujourd'hui un **partenaire** dans la maîtrise des dépenses
- Utilise des bio-médicaments pour soigner des **pathologies chroniques** (très différent des maladies aiguës) : le patient est acteur de la décision.
- Engage sa **responsabilité** dans l'acte de **prescription**
- Veut une efficacité et une tolérance **comparables** au princeps
- En cas **d'effet indésirable** (perte d'efficacité, réaction d'hypersensibilité, autre...) veut disposer des informations pour analyser et prendre une décision

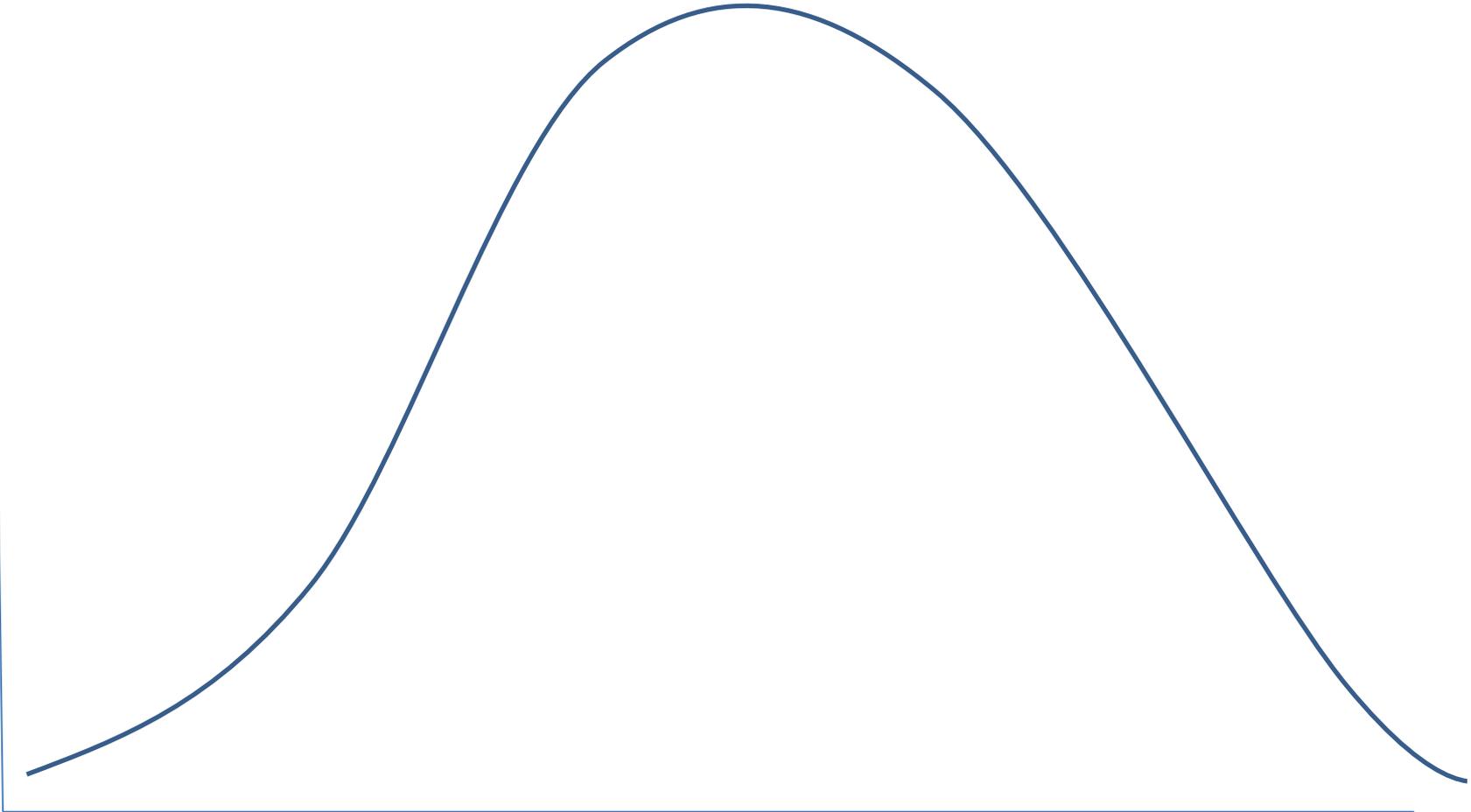
Immunogénicité

- **Anticorps (Ac.)**
 - Taux variables (extrêmement rares à +50% des patients)
 - Neutralisants  ~~efficacité~~
 - Principaux facteurs
 - Taille et complexité de la molécule
 - Impuretés (cellule hôte, variants, agrégats, ...)
 - Excipients
 - Stabilité du produit
 - Population cible
 - Voie , rythme et durée d'administration

Génétique de l'individu (et maladie)
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I
M
M
U
N
O
G
E
N
I
C
I
T
E



CONCENTRATION RESIDUELLE

Génétique de l'individu (et maladie)
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I
M
M
U
N
O
G
E
N
I
C
I
T
E

Proteine

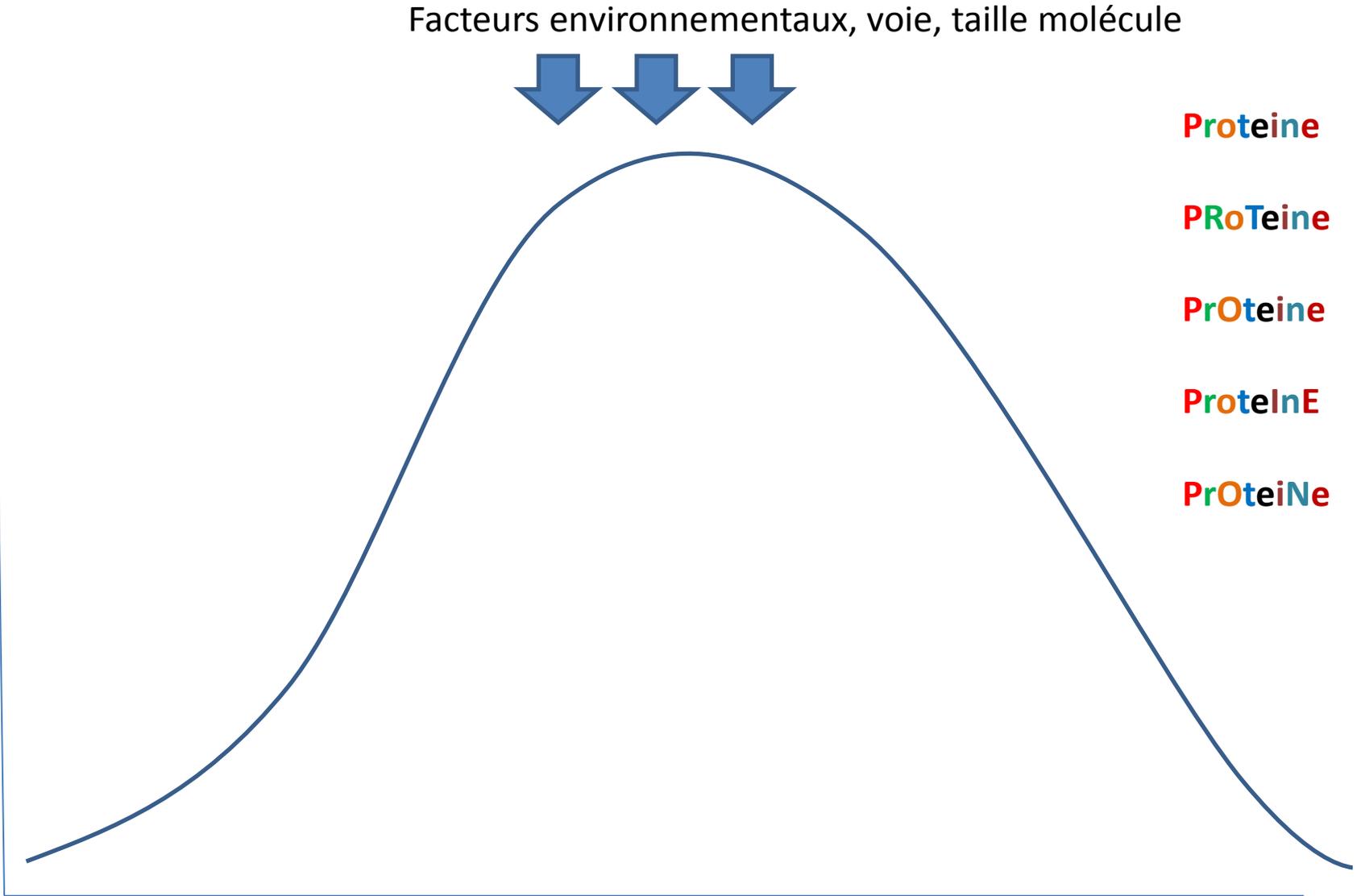
PRoTeine

PrOteine

ProteinE

PrOteiNe

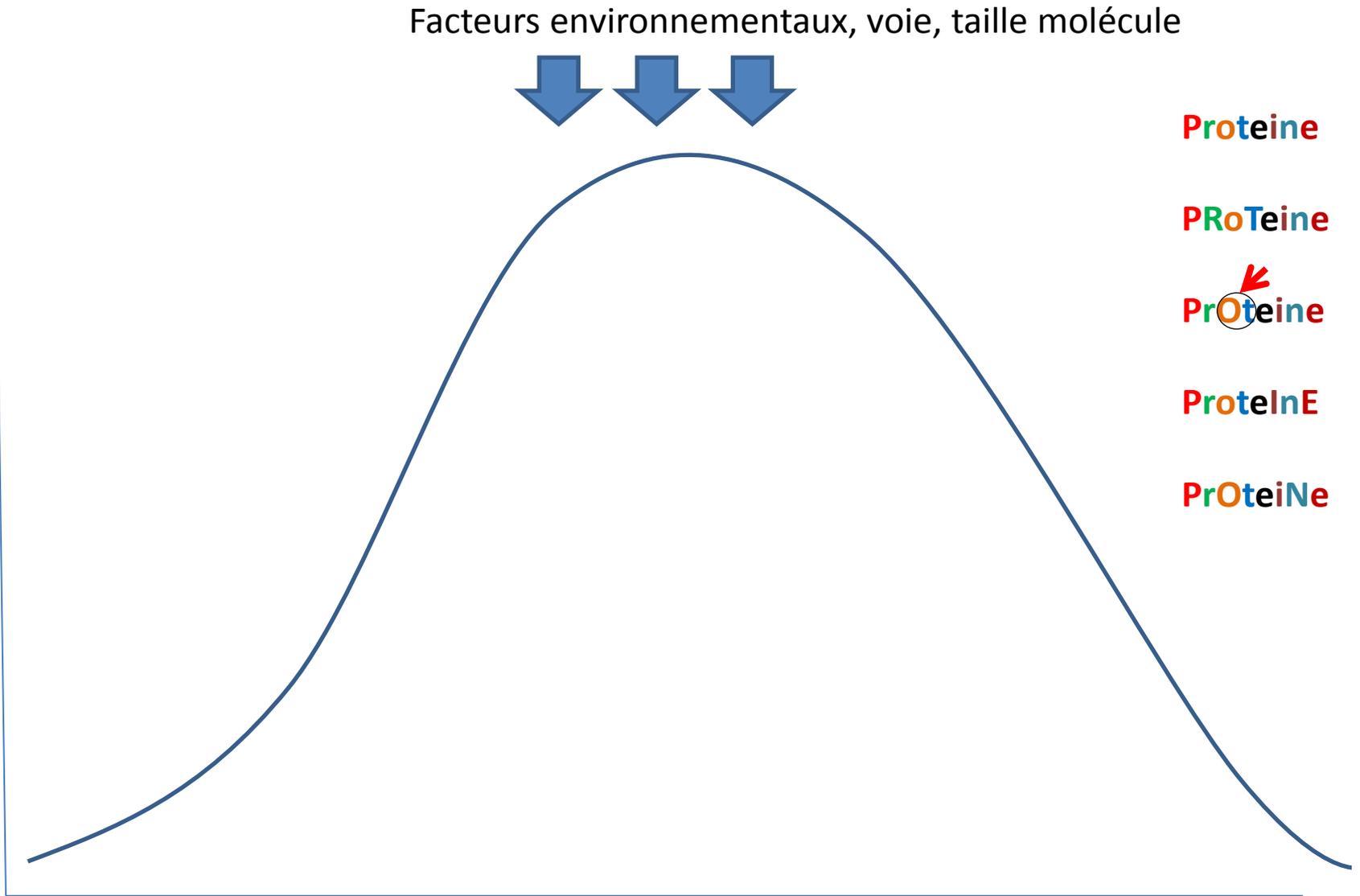
CONCENTRATION RESIDUELLE



Génétique de l'individu (et maladie)
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I
M
M
U
N
O
G
E
N
I
C
I
T
E



Proteine

PRoTeine

PrOteine

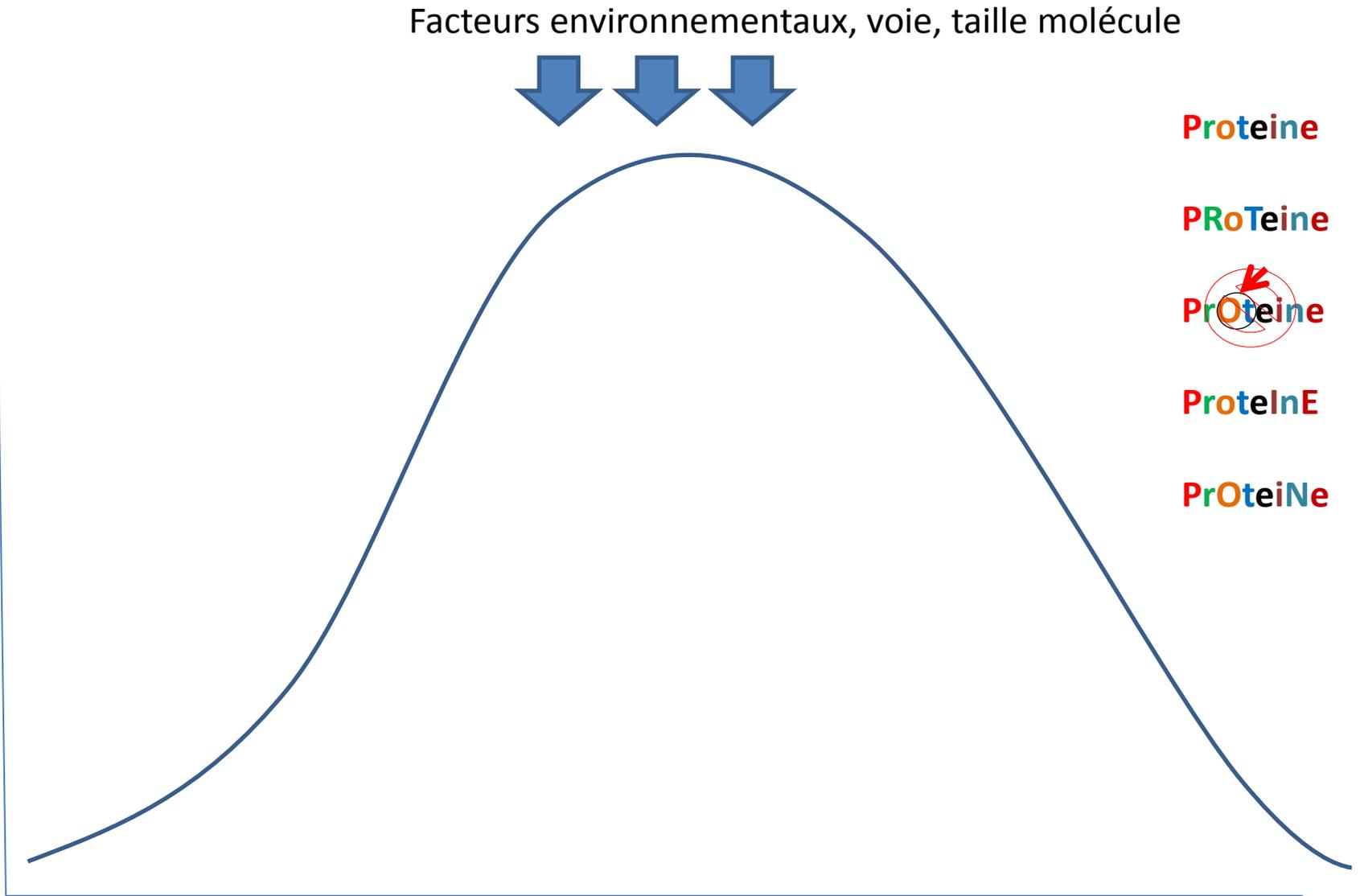
ProteinE

PrOteiNe

Génétique de l'individu (et maladie)
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I
M
M
U
N
O
G
E
N
I
C
I
T
E



Proteine

PRoTeine

~~PrOteine~~

ProteinE

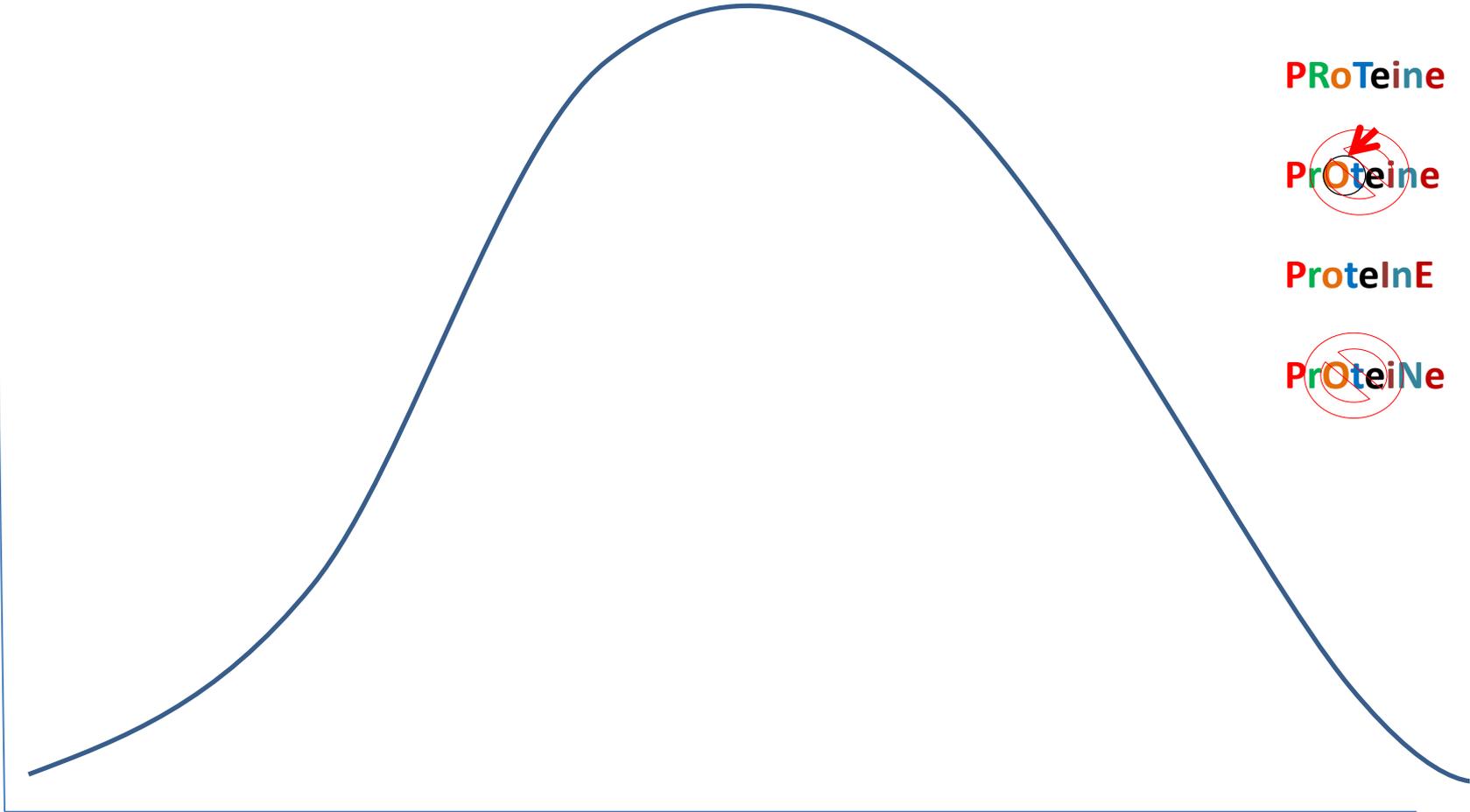
PrOteiNe

CONCENTRATION RESIDUELLE

Génétique de l'individu (et maladie)
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I
M
M
U
N
O
G
E
N
I
C
I
T
E



Proteine

PRoTeine

PrOteine

ProteinE

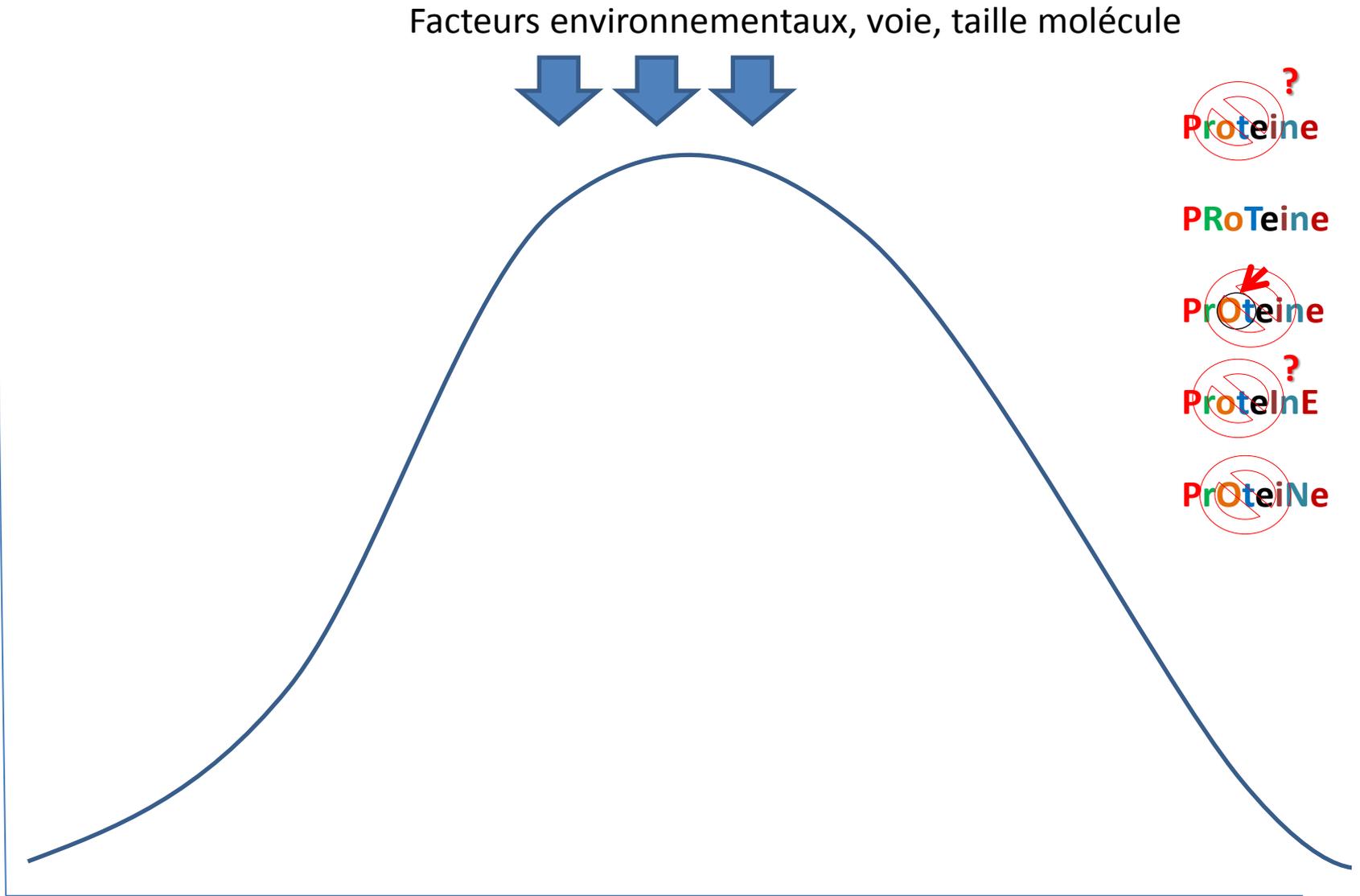
PrOteiNe

CONCENTRATION RESIDUELLE

Génétique de l'individu (et maladie)
Facteurs environnementaux, voie, taille molécule



I
M
M
U
N
O
G
E
N
I
C
I
T
E



- ~~Proteine~~ ?
- PRoTeine
- PrOteine ↖
- ~~ProteinE~~ ?
- ~~ProteiNe~~

CONCENTRATION RESIDUELLE

Interchangeabilité des biosimilaires

- **Interchangeabilité**

- Acte thérapeutique : **prescripteur**
 - Risque potentiel immunogénique
 - Ajustement des doses au patient
 - Pré-exposition à d'autres thérapeutiques biologiques
- Suivi de pharmacovigilance adapté
 - Plan de gestion des risques
- Suivi du COMEDIMS particulier
- Traçabilité
 - Princeps et biosimilaires

- **Substitution**

- Possibilité réglementaire donnée au **pharmacien** de substituer un médicament princeps par un médicament générique

En pratique

- Le biomédicament **n'est pas « génériquable »** : le biosimilaire n'est pas une copie exacte du princeps (le princeps X fabriqué aujourd'hui n'est pas non plus une copie exacte du princeps X fabriqué qq années plus tôt)
- Le biosimilaire est **très pertinent** pour les malades (analyse pré-clinique puis essais confirmatifs) et c'est une réponse au financement par la société
- Il est nécessaire pour le **prescripteur** de conserver les **outils** lui permettant de décider de la **meilleure stratégie** thérapeutique (les questions actuelles ne sont pas forcément si différentes de celles d'hier / remplacement d'un princeps par un autre).
- Il est **indispensable que le patient reste partenaire** : répondre à ses questions implique que le prescripteur a les réponses
- Donc :
 - Risque à changer de molécule d'une injection à l'autre : bénéfice < questionnements : interchangeabilité vs substitution
 - Dans tous les cas : traçabilité de l'information (Pharmacovigilance, COMEDIMS, pharmacie en ville)



URCI - LS



Inserm U1111 – CIRI

