

# BIOSIMILAIRES

## Expériences cliniques en rhumatologie

Pr Hubert Marotte



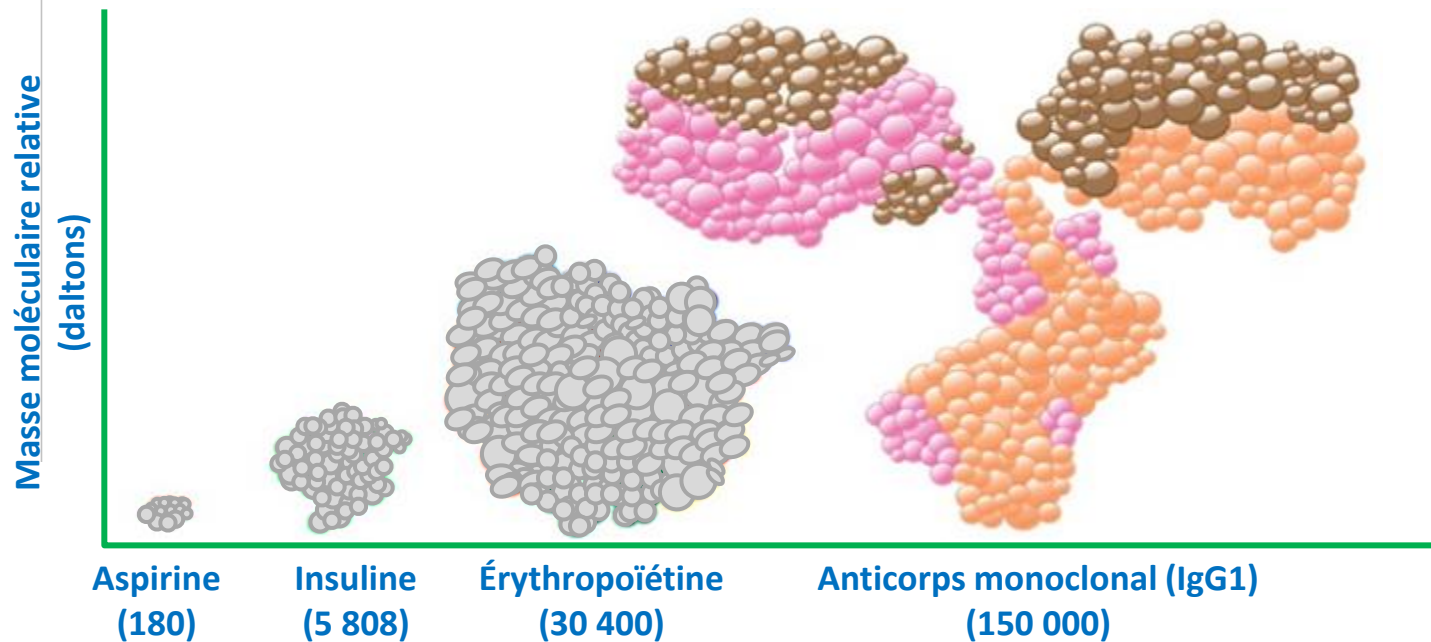
CHU de Saint-Etienne  
Université Jean Monnet



**FACULTÉ  
DE MÉDECINE**  
JACQUES LISFRANC | SAINT-ÉTIENNE



# Complexification des biosimilaires



Les médicaments biosimilaires de biotechnologie avancée ont une masse moléculaire jusqu'à 5 fois plus élevée que celle des médicaments biosimilaires de première génération.

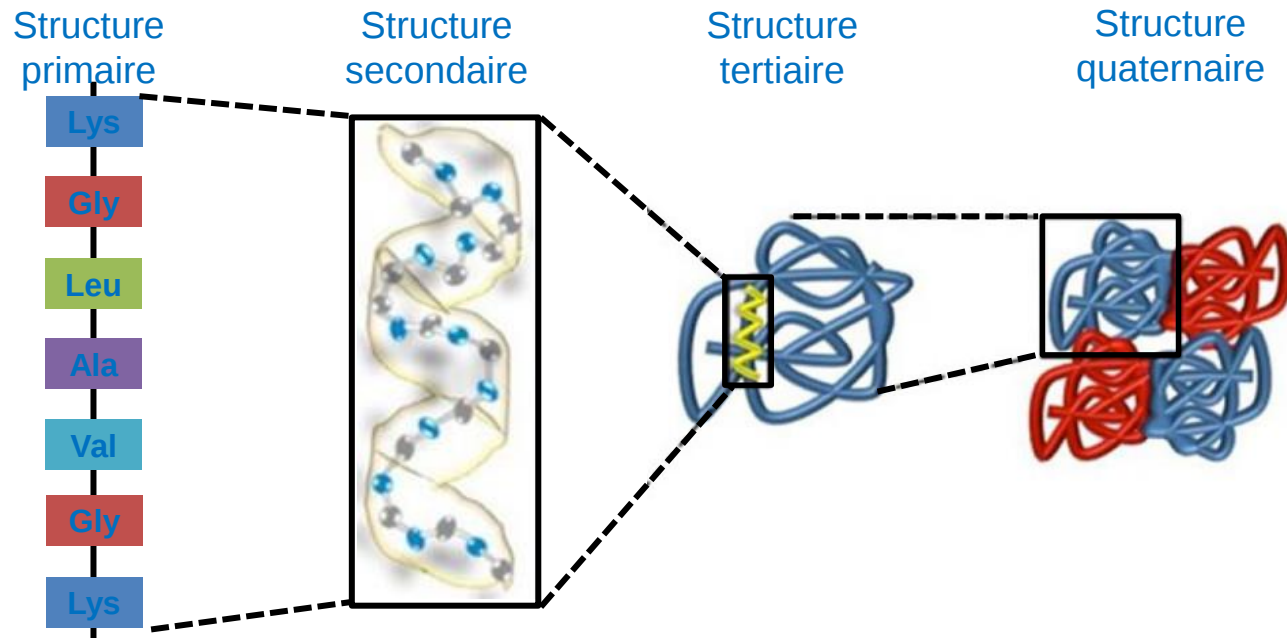
Cette complexité les rend difficiles à caractériser pleinement avec les méthodes analytiques, et plus compliqués à produire.

# Evolution des exigences réglementaires

|                                              | Médicaments biosimilaires de 1 <sup>ère</sup> génération                                                | Médicaments biosimilaires de biotechnologie avancée                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exemples                                     | Somatropine (approuvé), érythropoïétine (approuvé), filgrastim (approuvé), follitropine alfa (approuvé) | Infliximab (approuvé), adalimumab, etanercept, tocilizumab (en développement)                                                                                                                                         |
| 1 <sup>ère</sup> date d'approbation de l'EMA | 2006 (somatropine)                                                                                      | 2013 (infliximab)                                                                                                                                                                                                     |
| Masse moléculaire (kDa)                      | 5,8–30                                                                                                  | ~150                                                                                                                                                                                                                  |
| Structure                                    | Moins complexe                                                                                          | Structure plus complexe comprenant des structures tertiaires et quaternaires uniques fondamentalement difficiles à répliquer.                                                                                         |
| Processus de fabrication                     | Technologie d'ADN recombiné ou techniques hybridomes                                                    | Très complexes et sensibles aux changements – même de petits changements dans les schémas de glycosylation peuvent influencer à la fois sur l'expression des composés antigéniques et sur le risque d'immunogénicité. |

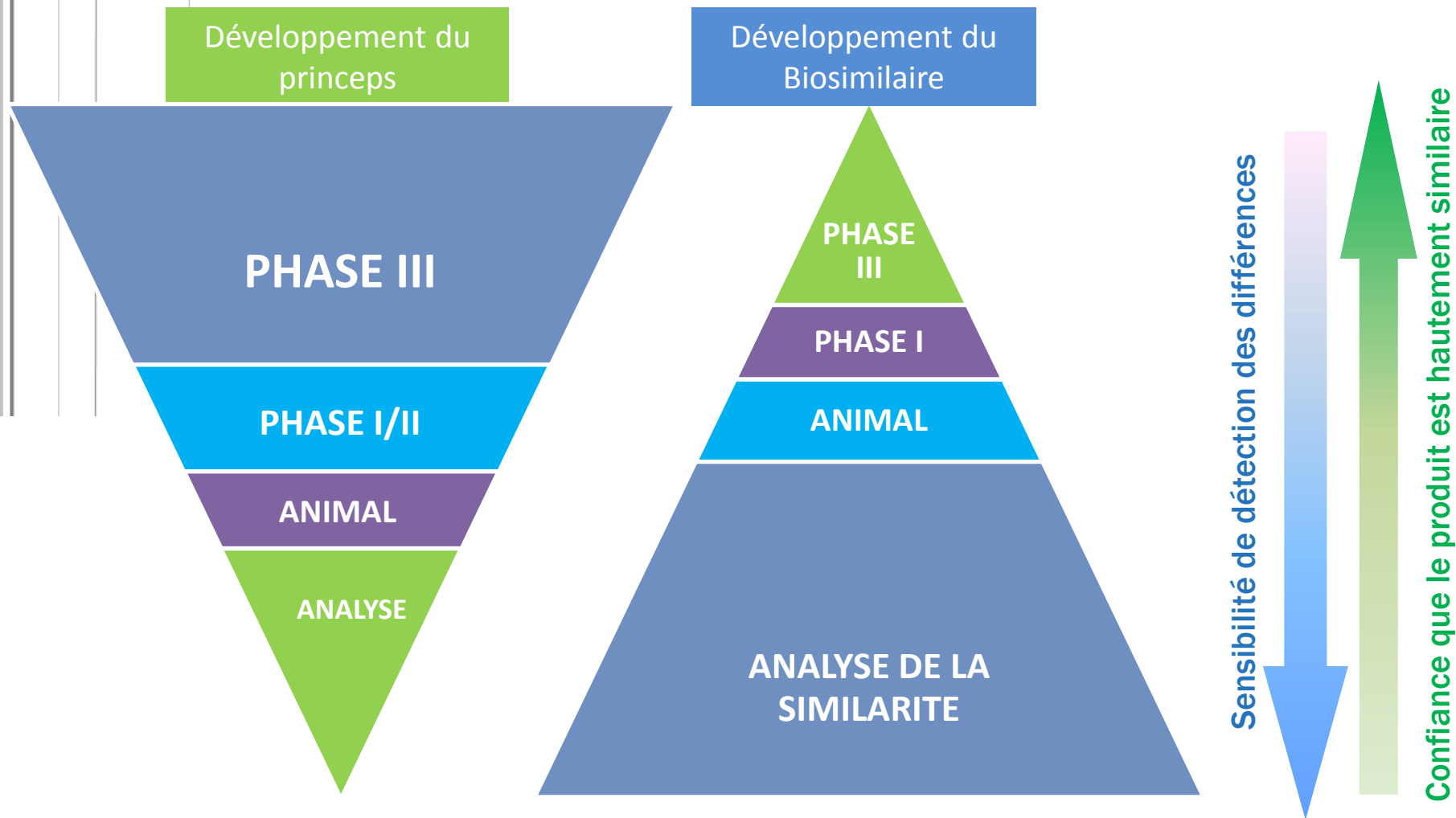
# Biotechnologie avancée pour une structure complexe

Les médicaments biosimilaires de biotechnologie avancée contiennent des structures secondaires et tertiaires complexes qui les rendent difficiles à répliquer.



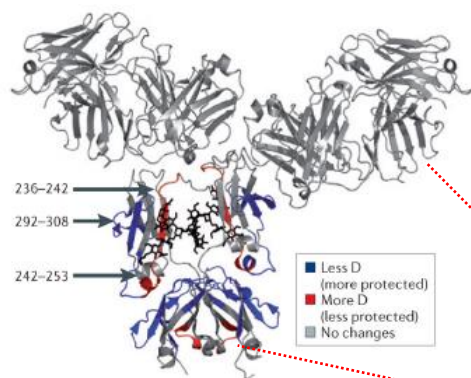
Les fonctions des médicaments biosimilaires peuvent être altérées par des modifications post-traductionnelles, comme la glycosylation, la méthylation, l'acétylation, la phosphorylation et/ou l'hydroxylation.

# Les niveaux de comparabilité

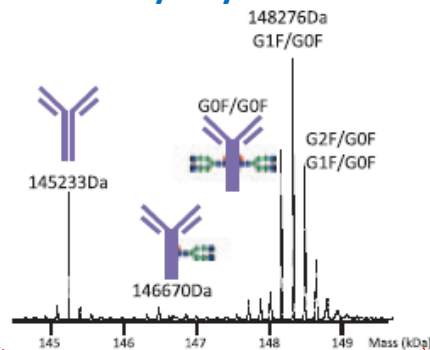


# L'empreinte « digitale »

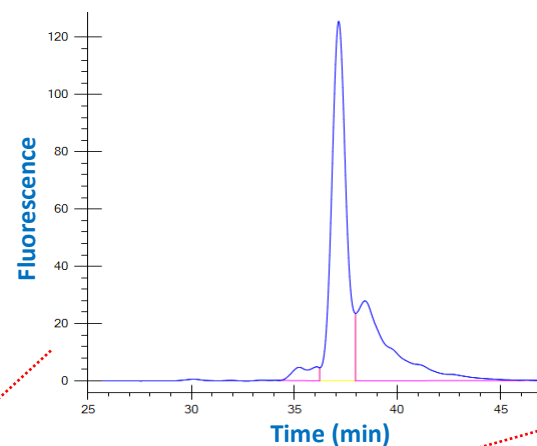
Séquence primaire &  
structure d'ordre supérieur



Glycosylation



Profil des charges



Plus de  $10^8$  variations  
potentielles!

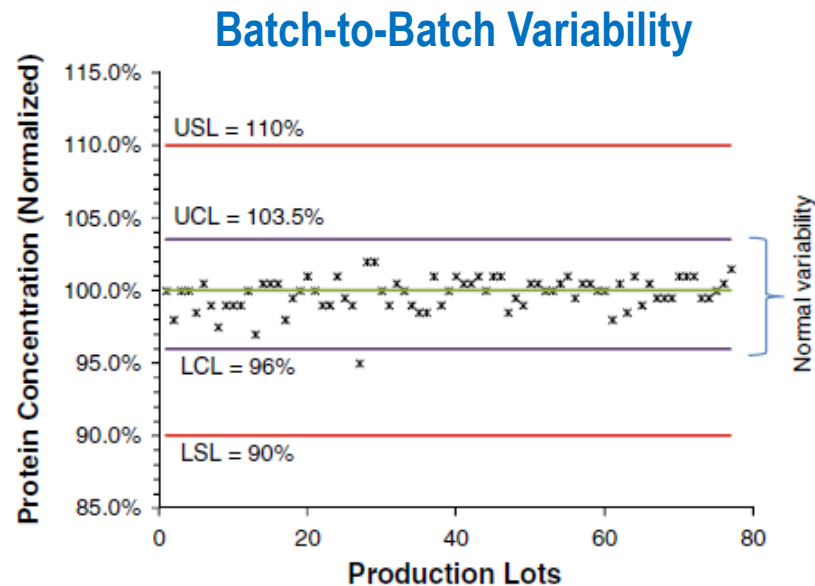
Beck A, et al. J Mass Spectrom. 2015;50:285-97.

Berkowitz SA, et al. Nat Rev Drug Discov. 2012;11:527-40.

Kozłowski S, et al. N Engl J Med. 2011;365:385-8.

Ritter A. Pharm Tech. 2012;36(6). Available from: <http://www.pharmtech.com/looking-fingerprints-bioanalytical-characterization-biosimilars>.

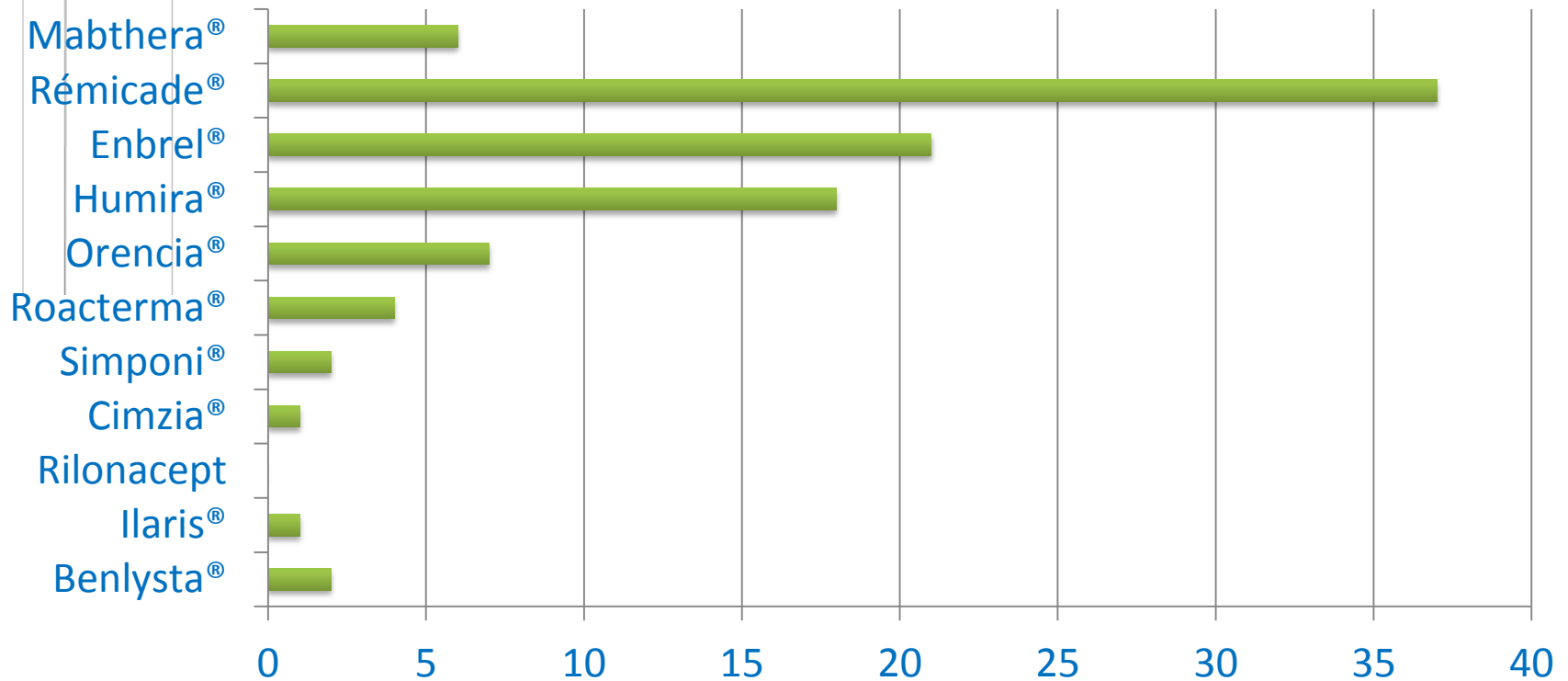
# Control strict de cette empreinte



L'empreinte analytique d'un Biosimilaire devra être monitorée et contrôlée de manière rapprochée pour la variabilité lot à lot et pour tous les changements de procédés de fabrication

# «Biosimilarité intrinsèque» des principes

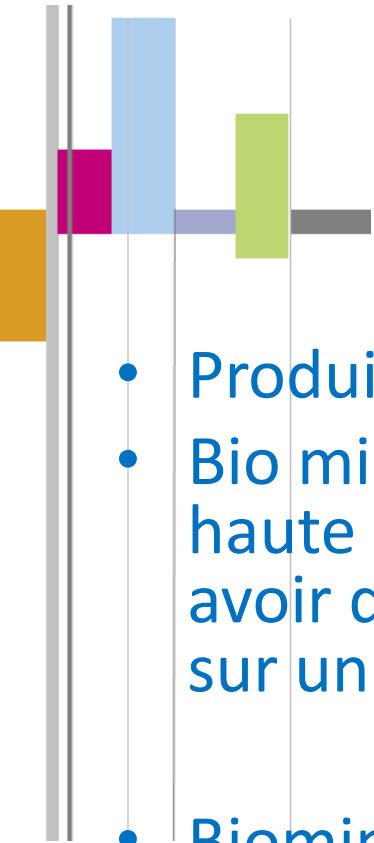
**Nombre de modification du procédé de fabrication  
depuis l'enregistrement**





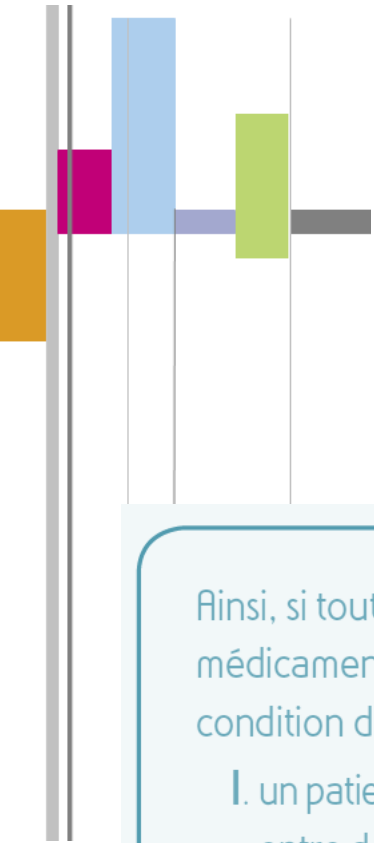
# Le cas des bio mimiques

- Produits de référence
- Bio mimique (=bio copie) : biomédicament avec une haute similarité avec le biomédicament princeps sans avoir démontré son équivalence sur des tests in vitro et sur un essai clinique



# Le cas des bio mimiques

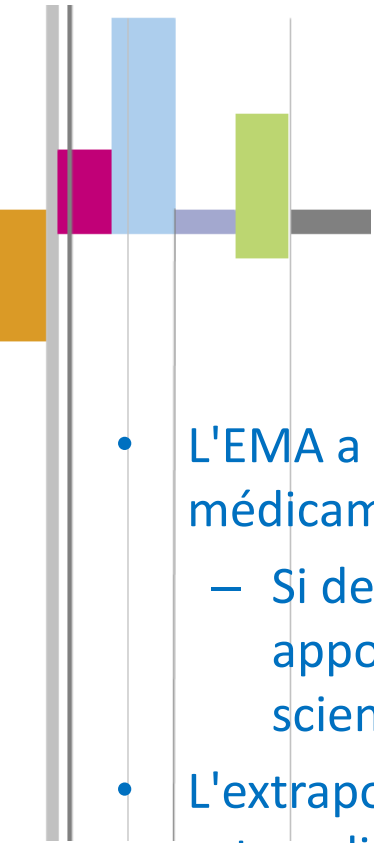
- Produits de référence
- Bio mimique (=bio copie) : biomédicament avec une haute similarité avec le biomédicament princeps sans avoir démontré son équivalence sur des tests in vitro et sur un essai clinique
- Biomimique ou copie : Chine, Mexique : effets secondaires :
  - IFX : troubles neurologiques
  - ETA : infection, réaction locale liée à l'injection, diarrhée
  - RTX : réaction cutanée "rash", prurit et réaction anaphylactique si switch



# Nouveautés ANSM mai 2016

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.

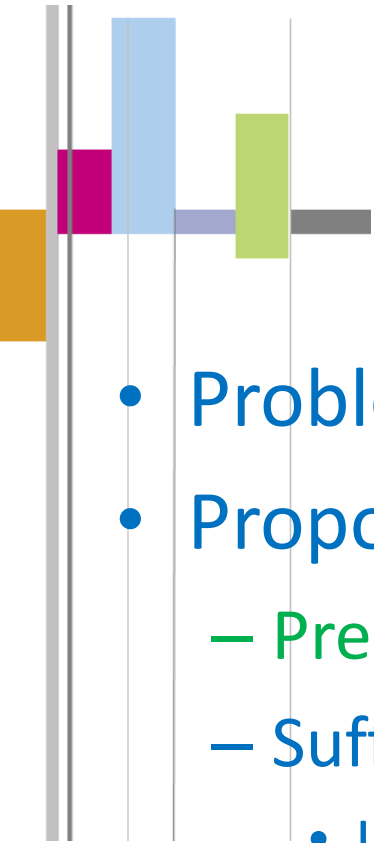


# L'extrapolation des données est un principe scientifique et réglementaire établi

- L'EMA a déclaré que l'extrapolation des indications est autorisée pour les médicaments biosimilaires.<sup>1</sup>
  - Si des preuves cliniques appropriées de biosimilarité ont été apportées, il existe alors suffisamment de justifications cliniques et scientifiques pour l'extrapolation.
- L'extrapolation est un principe scientifique et réglementaire déjà établi qui est appliqué depuis de nombreuses années, par exemple<sup>2</sup> :
  - dans le cas de changements majeurs survenus dans le processus de fabrication des médicaments biologiques d'origine;
  - suite à l'introduction de nouvelles formulations sous-cutanées d'un produit utilisé en intraveineuse (ex. anti-Her2 mAb).

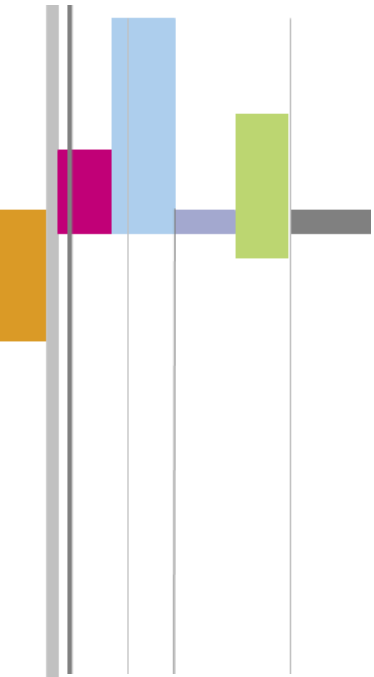
1. Consensus Information Paper 2013. What you need to know about biosimilar medicinal products. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf). Accessed May 2015.

2. Weise M, et al. Blood. 2014;124:3191-6.



# Pharmaco-vigilance

- Problème de garder la même DCI
- Proposition de la FDA d'ajouter 4 lettres
  - Premicamab-abcd
  - Suffixe
    - Unique
    - Pas de référence à la pharma
- Infliximab-dyyb : le 5 avril 2016



# Remsima/Inflectra

## 1<sup>er</sup> monoclonal

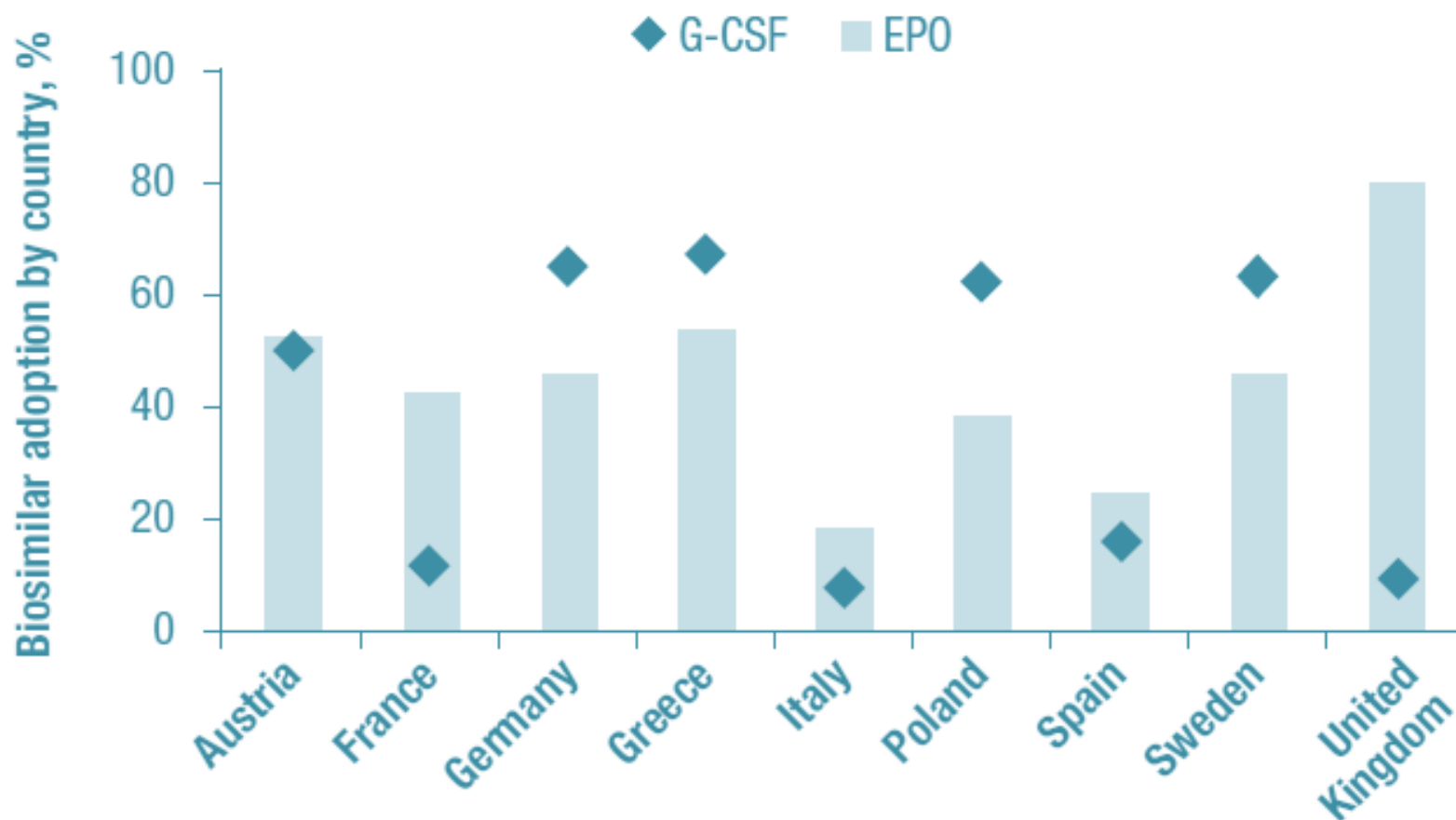
| Nom                      | Substance active | Comparateur | Date d'autorisation |
|--------------------------|------------------|-------------|---------------------|
| <b>Omnitrope</b>         | Somatropine      |             | 12 04 2006          |
| <b>Binocrit</b>          | Epoetine alfa    | Eprex       | 28 08 2007          |
| <b>Retacrit</b>          | Epoetine alfa    | Eprex       | 18 12 2007          |
| <b>Ratiograstim</b>      | Filgrastim       | Neupogen    | 15 09 2008          |
| <b>Tevagrastim</b>       | Filgrastim       | Neupogen    | 15 09 2008          |
| <b>Zarzio</b>            | Filgrastim       | Neupogen    | 06 02 2009          |
| <b>Nivestim</b>          | Filgrastim       | Neupogen    | 08 06 2010          |
| <b>Remsima/Inflectra</b> | Infliximab       | Remicade    | 28 06 2013          |

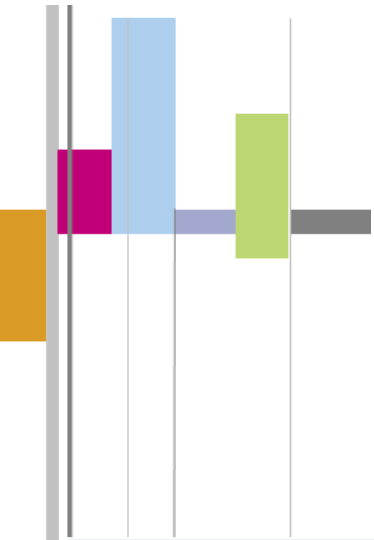
# Marché potentiel des bsmAb

| Nom commercial | Substance active | Ligand      | Aire thérapeutique | Date d'expiration des brevets |
|----------------|------------------|-------------|--------------------|-------------------------------|
| Orencia        | Abatacept        | CD 80/CD 86 | R                  | 2019                          |
| Humira         | Adalimumab       | TNFα        | R, G, D            | 2016                          |
| Avastin        | Bevacizumab      | VEGF        | O                  | 2018                          |
| Erbitux        | Cetuximab        | EGFR        | O                  | 2016                          |
| Enbrel         | Etanercept       | TNFα        | R, D               | 2011                          |
| Remicade       | Infliximab       | TNFα        | R, G, D            | 2014                          |
| Tysabri        | Natalizumab      | 4-intégrine | N                  | 2018                          |
| Xolair         | Omalizumab       | IgE         | P                  | 2017                          |
| Synagis        | Palivizumab      | VRS         | I                  | 2012                          |
| Mabthera       | Rituximab        | CD 20       | O, R               | 2015                          |
| Herceptin      | trastuzumab      | HER2        | O                  | 2014                          |

R : Rhumatologie ; G : Gastroentérologie ; D : Dermatologie ; O : Oncologie ; N : Neurologie ; P : Pneumologie ; I : Infectiologie

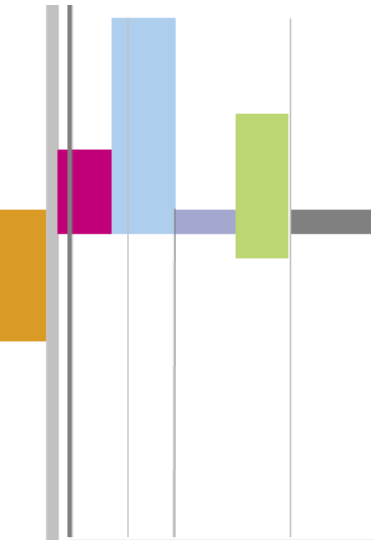
# Part de marché en Europe





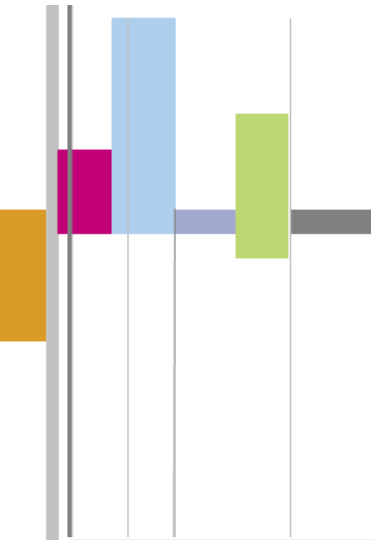
# Intérêts et points de vue des différents « acteurs »

| Payeur | Médecin | Patient |
|--------|---------|---------|
|        |         |         |
|        |         |         |
|        |         |         |



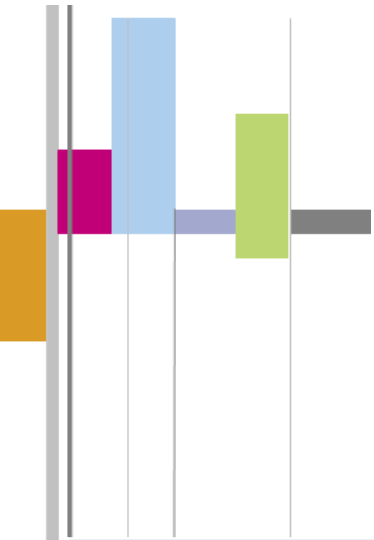
# Intérêts et points de vue des différents « acteurs »

| Payeur                    | Médecin | Patient |
|---------------------------|---------|---------|
| bsDMARD acceptable        |         |         |
| Prix réduit – compétition |         |         |
| Interchangabilité         |         |         |



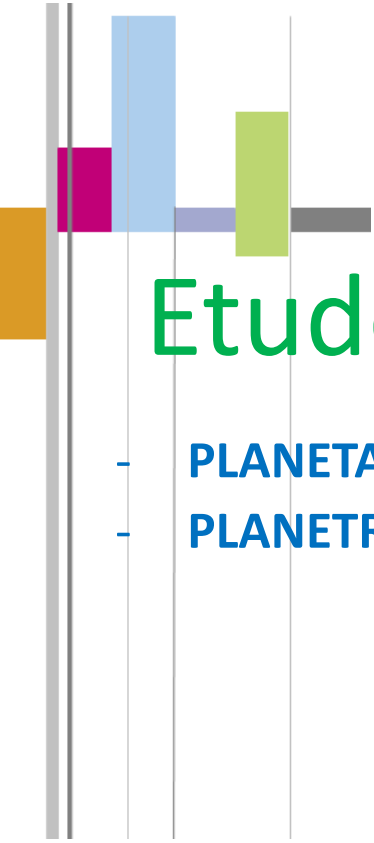
# Intérêts et points de vue des différents « acteurs »

| Payeur                    | Médecin                  | Patient |
|---------------------------|--------------------------|---------|
| bsDMARD acceptable        | Non-infériorité/sécurité |         |
| Prix réduit – compétition | Switch?                  |         |
| Interchangabilité         | Pharmacovigilance        |         |



# Intérêts et points de vue des différents « acteurs »

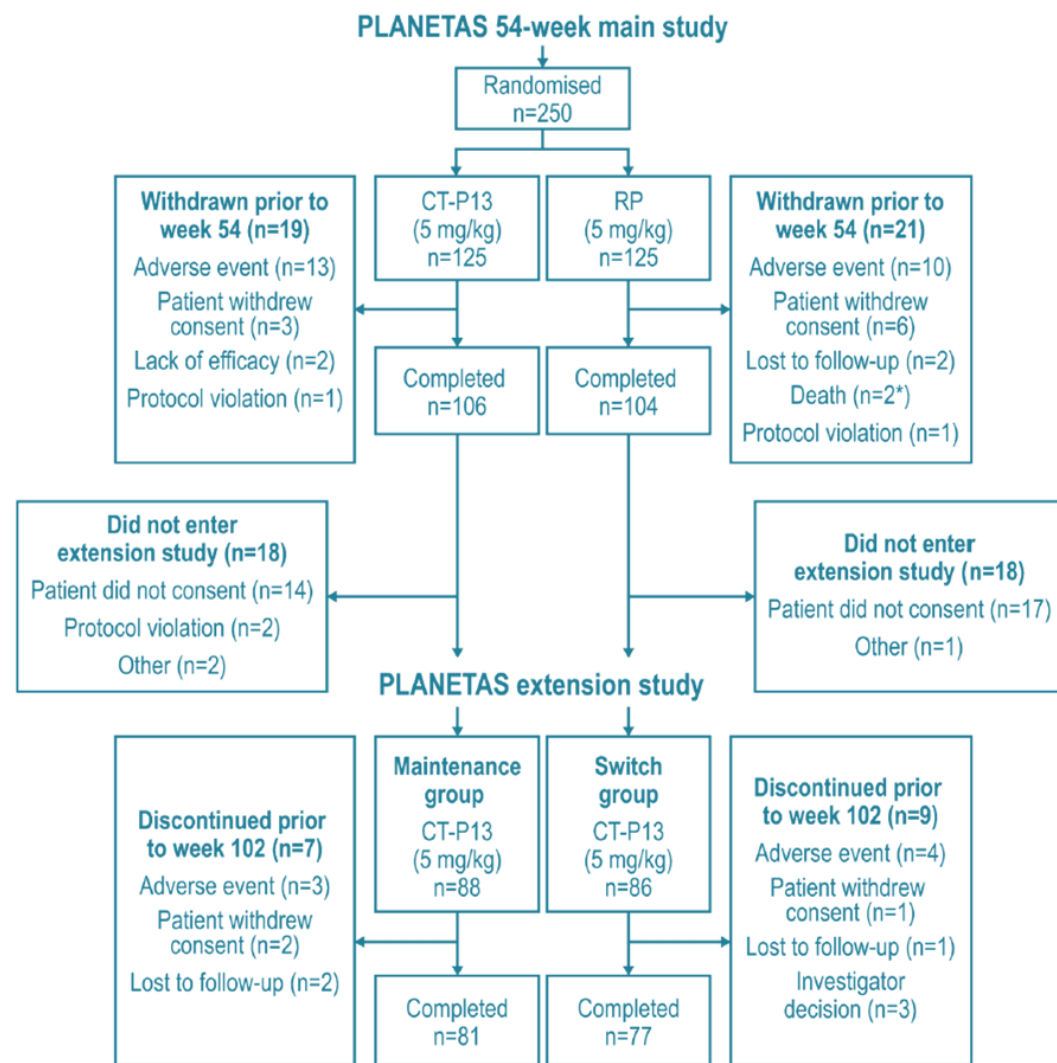
| Payeur                    | Médecin                  | Patient                                         |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------|
| bsDMARD acceptable        | Non-infériorité/sécurité | Qualité de la fabrication                       |
| Prix réduit – compétition | Switch?                  | Sécurité à long terme                           |
| Interchangabilité         | Pharmacovigilance        | Pb de communication :<br>Interchangeabilité,... |



# Etudes princeps en Rhumatologie

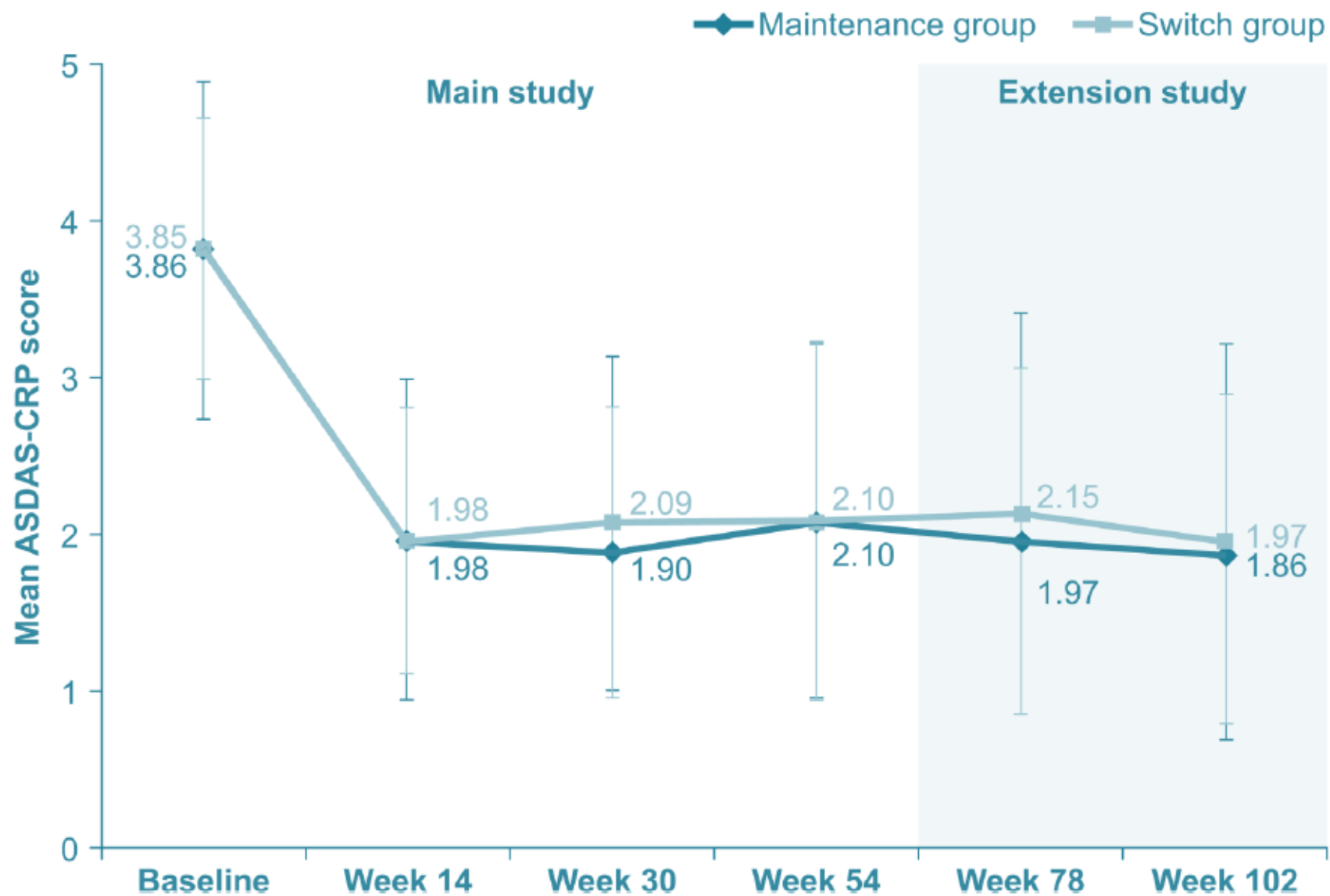
- PLANETAS : étude de phase I dans la sponlyarthrite ankylosante (SA)
- PLANETRA : étude de phase III dans la polyarthrite rhumatoïde (PR)

# PLANETAS

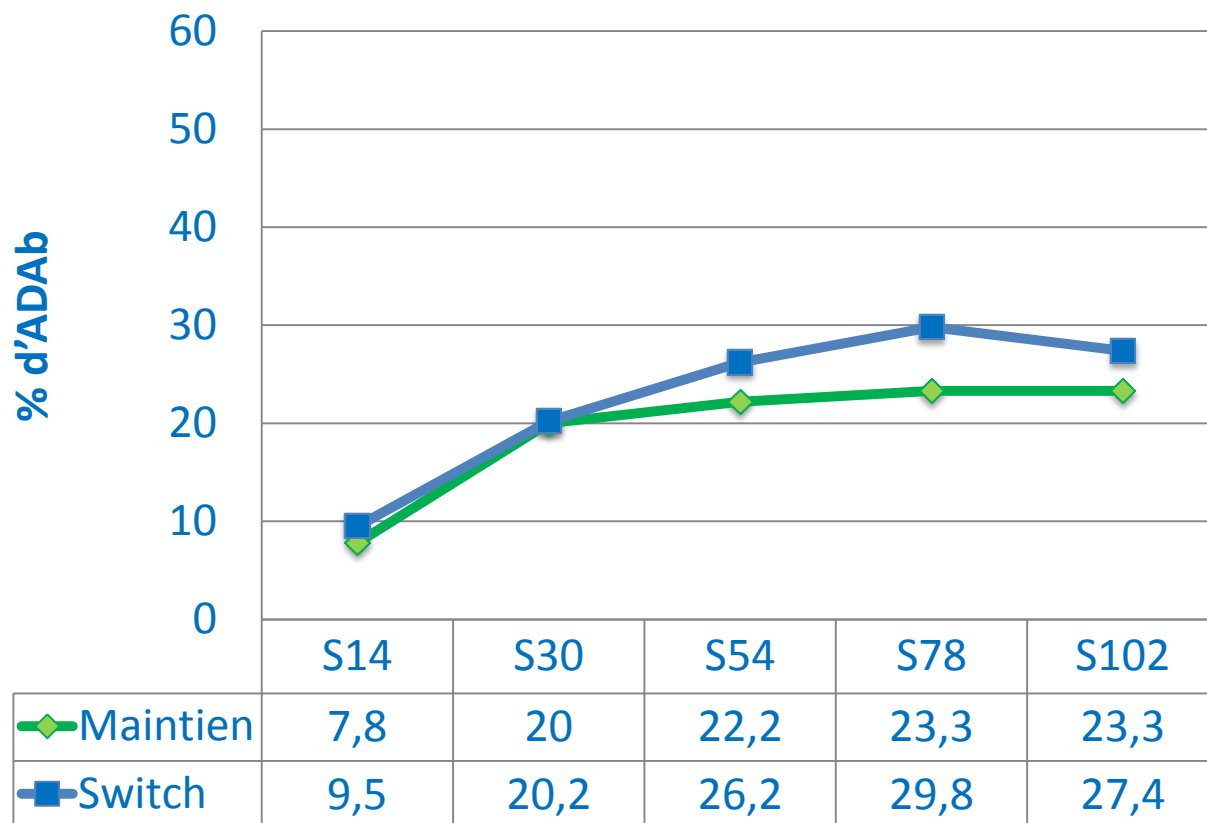


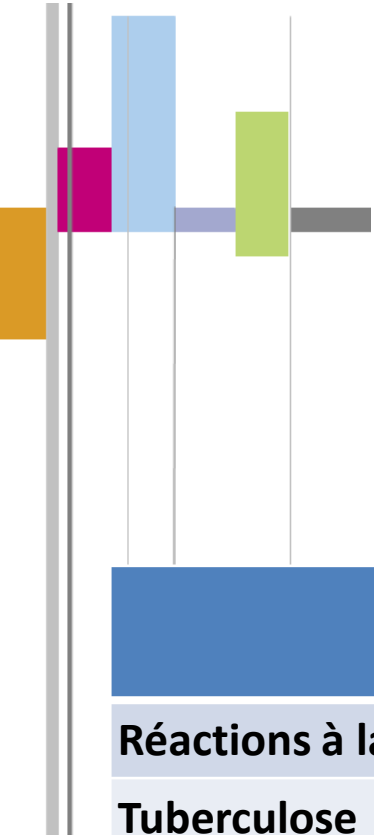
**Table 1** Patient demographics and baseline characteristics in the PLANETAS extension study (ITT population)

| Variable*                          | Maintenance group† (n=88) | Switch group‡ (n=86) |
|------------------------------------|---------------------------|----------------------|
| Age, years                         | 35.5 (18–69)              | 39.0 (18–66)         |
| Gender, n (%)                      |                           |                      |
| Male                               | 68 (77.3)                 | 74 (86.0)            |
| Female                             | 20 (22.7)                 | 12 (14.0)            |
| Ethnicity, n (%)                   |                           |                      |
| Caucasian                          | 70 (79.5)                 | 61 (70.9)            |
| Asian                              | 10 (11.4)                 | 11 (12.8)            |
| Other                              | 8 (9.1)                   | 14 (16.3)            |
| Height, cm                         | 172.3 (148.0–198.0)       | 172.2 (147.0–191.0)  |
| Weight, kg                         | 72.0 (45.0–120.0)         | 76.8 (45.5–122.7)    |
| Body mass index, kg/m <sup>2</sup> | 24.4 (18.0–38.7)          | 26.3 (18.2–42.0)     |
| ASDAS-CRP, mean (SD)               | 3.86 (0.84)               | 3.85 (1.09)          |
| BASDAI score, n (%)                |                           |                      |
| <8                                 | 65 (73.9)                 | 69 (80.2)            |
| ≥8                                 | 23 (26.1)                 | 17 (19.8)            |



# Pourcentage d'ADAb

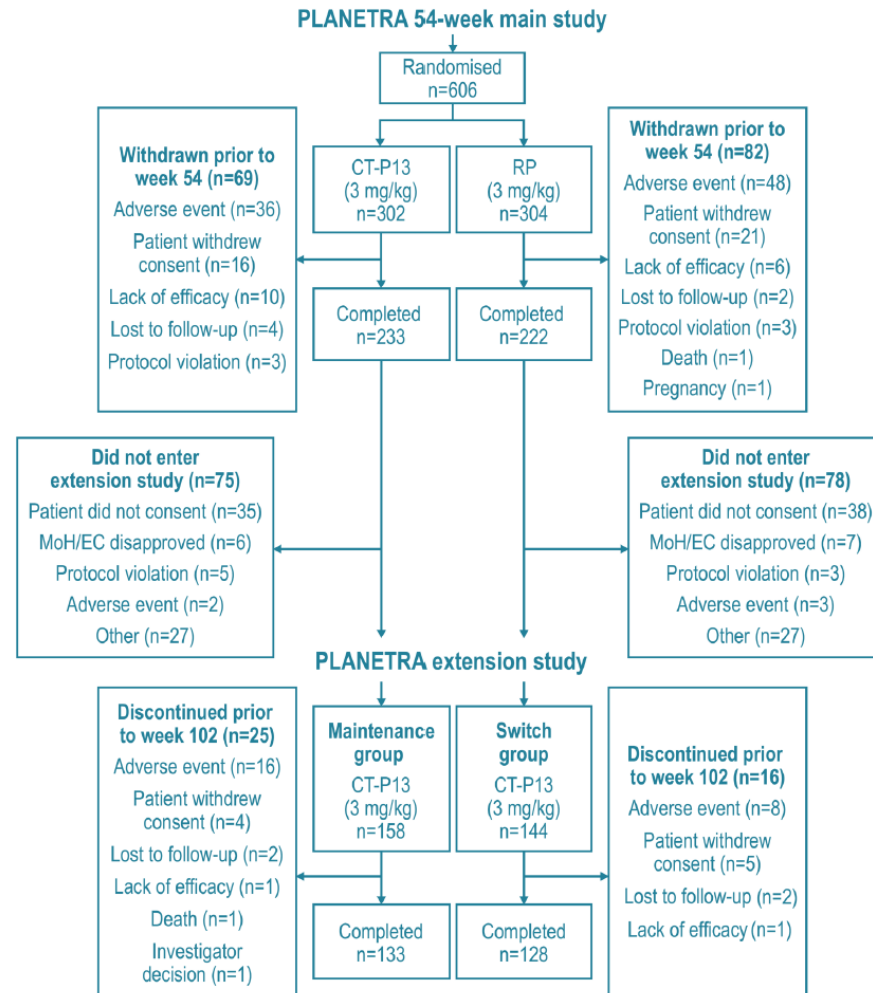




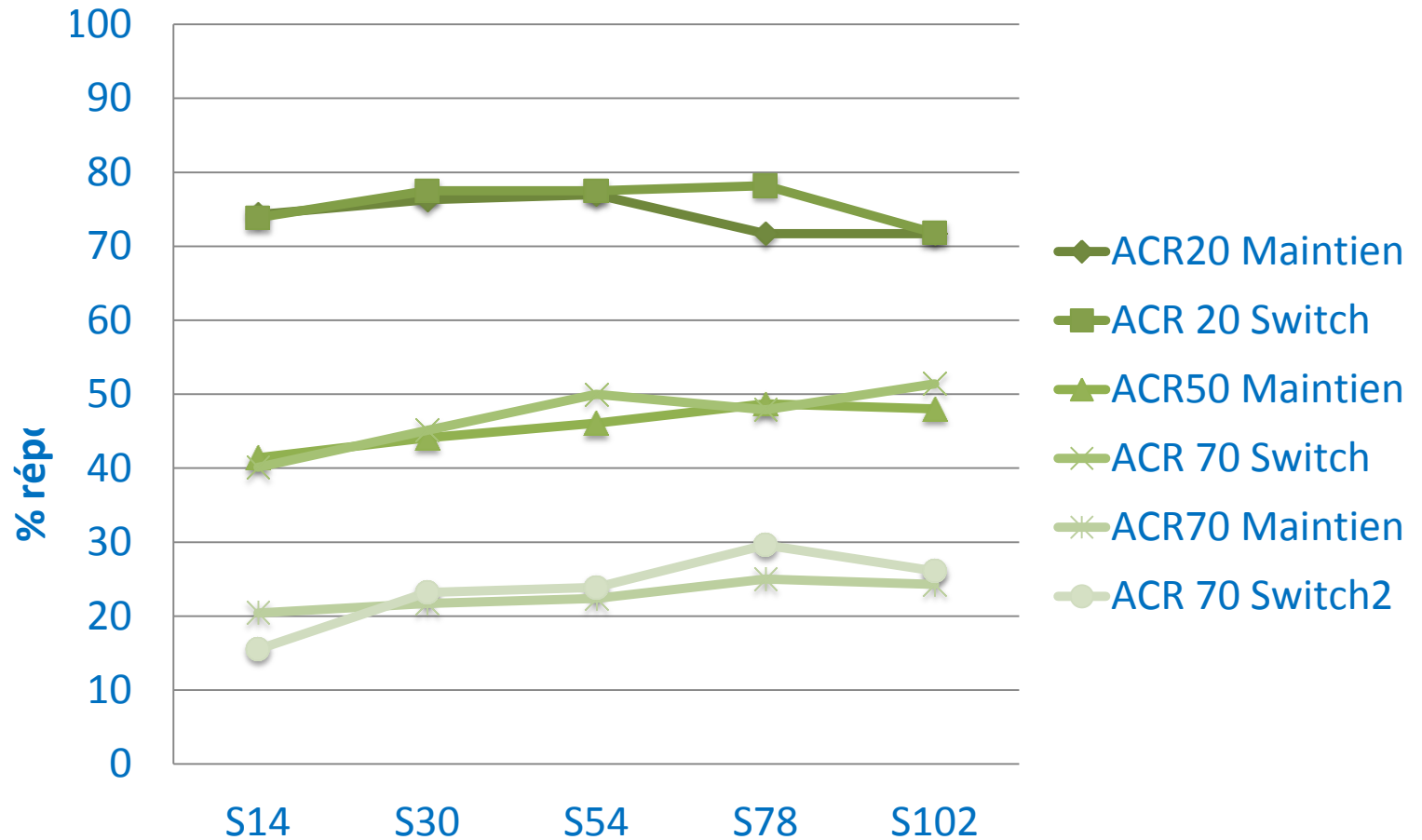
# Tolérance lors de la phase d'extension

|                          | Maintien CT-P13<br>(n=90) | Switch IFX → CT-P13<br>(n=84) |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Réactions à la perfusion | 7 (7,8%)                  | 6 (7,1%)                      |
| Tuberculose              | 1 (1,1%)                  | 1 (1,2%)                      |
| Infections sévères       | 5 (5,6%)                  | 7 (8,3%)                      |
| Pneumonie                | 0                         | 0                             |
| Troubles vasculaires     | 3 (3,3%)                  | 2 (2,4%)                      |
| Cancers                  | 1 (1,1%)                  | 0                             |

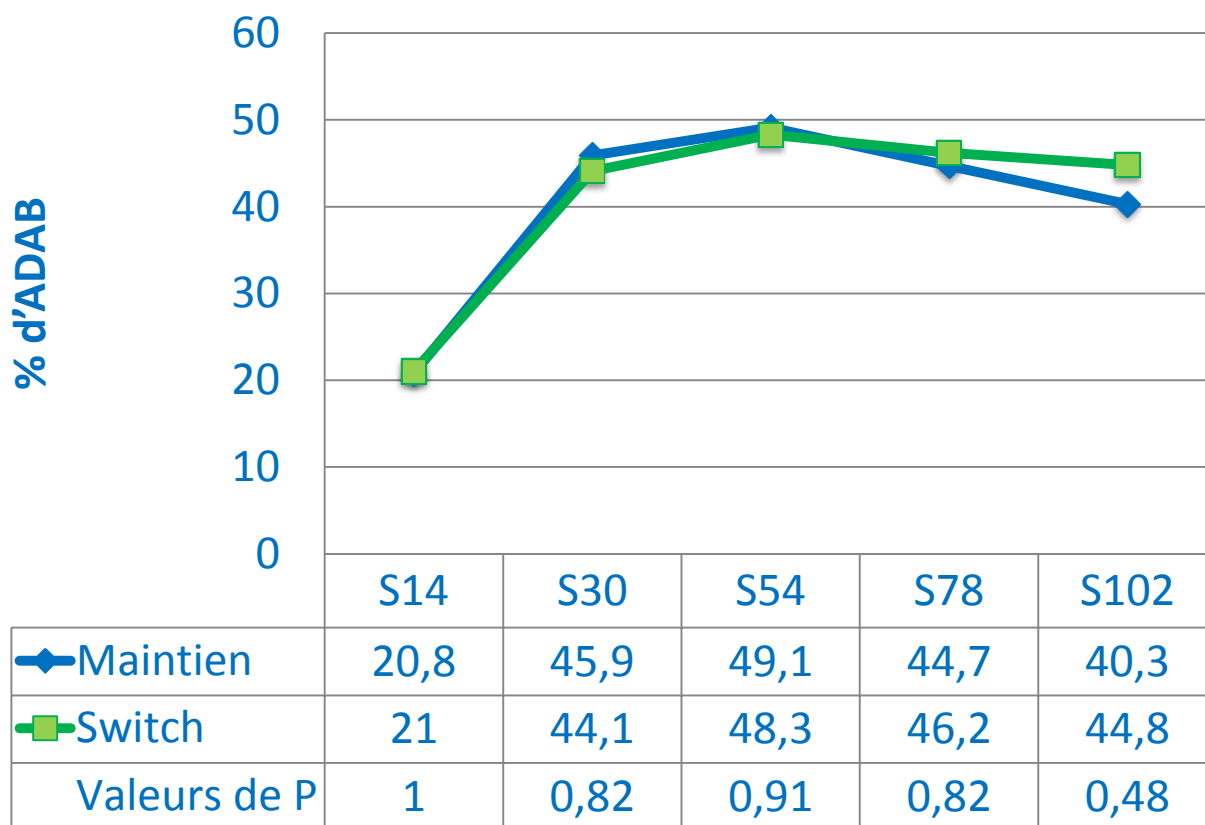
# PLANETRA

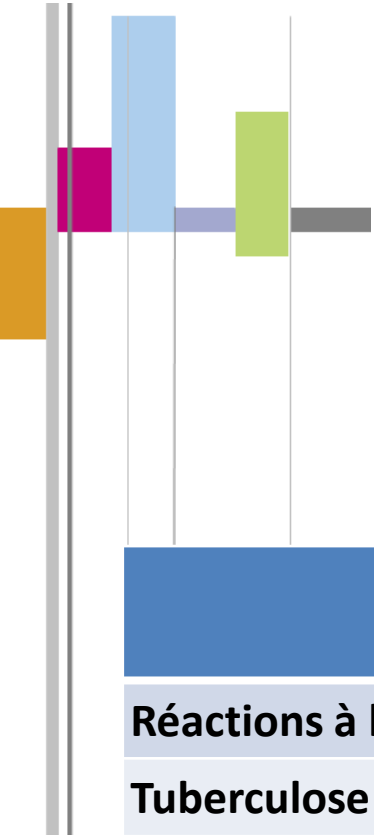


# Réponses ACR



# PLANETRA





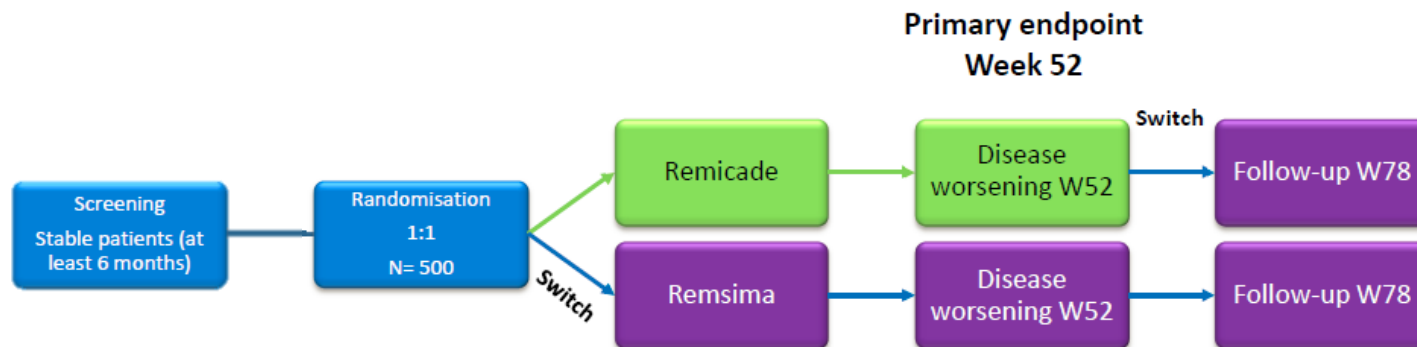
# Tolérance lors de la phase d'extension

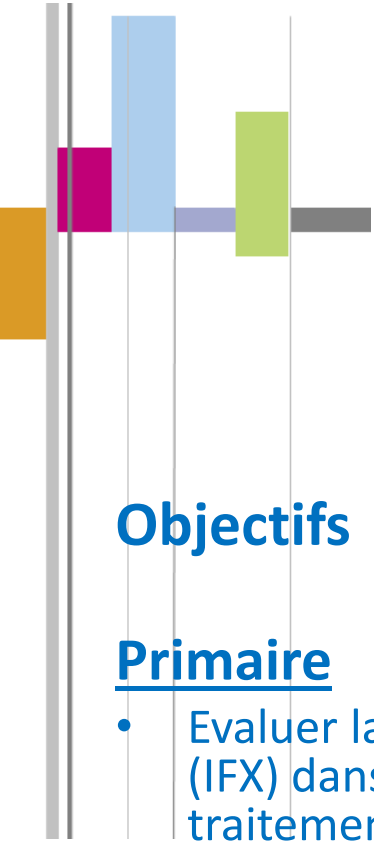
|                          | Maintien CT-P13<br>(n=90) | Switch IFX → CT-P13<br>(n=84) |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| Réactions à la perfusion | 11 (6,9%)                 | 4 (2,8%)                      |
| Tuberculose              | 0                         | 0                             |
| Infections sévères       | 4 (2,5%)                  | 3 (2,1%)                      |
| Pneumonies               | 1 ( 0,6%)                 | 0                             |
| Troubles vasculaires     | 4 (2,5%)                  | 3 (2,1%)                      |
| Cancers                  | 2 (1,3%)                  | 3 (2,1%)                      |

# Etude NOR-SWITCH

## Design

- Etude randomisée en double aveugle, en groupes parallèles comparant l'efficacité et la sécurité du switch de l'infliximab de référence vers son biosimilaire par rapport au maintien d'un traitement par l'infliximab de référence chez les patients atteints de PR, SPA, RPs, RCH, MC ou psoriasis.





# Etude NOR-SWITCH

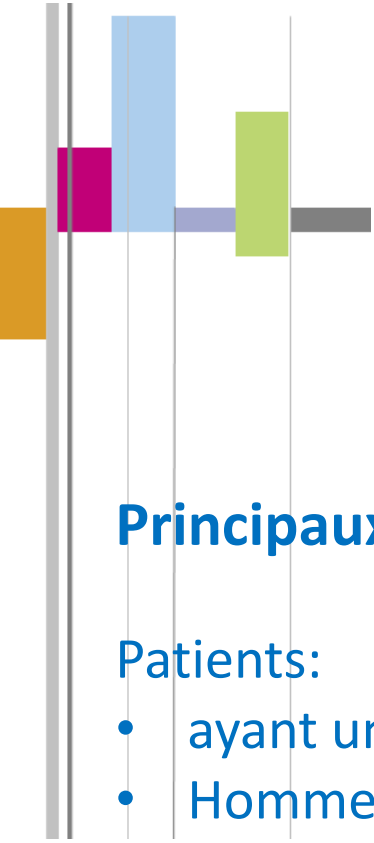
## Objectifs

### Primaire

- Evaluer la non-infériorité du CT-P13 par rapport l'infliximab de référence (IFX) dans l'aggravation de la pathologie chez les patients stables sous traitement par IFX depuis au moins 6 mois

### Secondaires

- Evaluer la tolérance et l'immunogénicité d'un switch vers le CT-P13 par rapport au maintien d'un traitement par INX chez les patients stables sous traitement par IFX pendant au moins 6 mois.
- Comparer l'efficacité du switch vers CT-P13 chez les patients stables sous traitement IFX pendant au moins 6 mois sur la base de l'évaluation des scores spécifiques à chaque pathologie



# Etude NOR-SWITCH

## Principaux critères d'inclusion

### Patients:

- ayant un diagnostic soit PR, SPA, RPs, RCH, MC ou psoriasis.
- Homme ou femme non enceinte et non allaitante
- Age > 18 ans à l'inclusion
- Stables sous traitement par infliximab de référence (Remicade®) au cours des 6 derniers mois
- Capable de comprendre et de signer un formulaire de consentement éclairé
- Ayant signé le consentement éclairé



# Etude NOR-SWITCH

## Critères d'évaluation

### Critère principal :

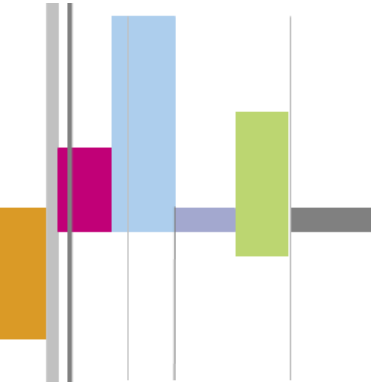
Aggravation de la maladie pendant la période d'étude de 52 semaines basée sur l'évaluation de scores spécifiques à la pathologie

### Les critères secondaires :

#### ➤ **Générique :**

- Temps entre la randomisation et aggravation de la maladie
- Evaluation globale des patients et des médecins de l'activité de la maladie
- Arrêt du médicament
- Temps entre la randomisation et l'arrêt du traitement

#### ➤ **Paramètres exploratoires :** EQ-5D, SF-36, analyse médico économique

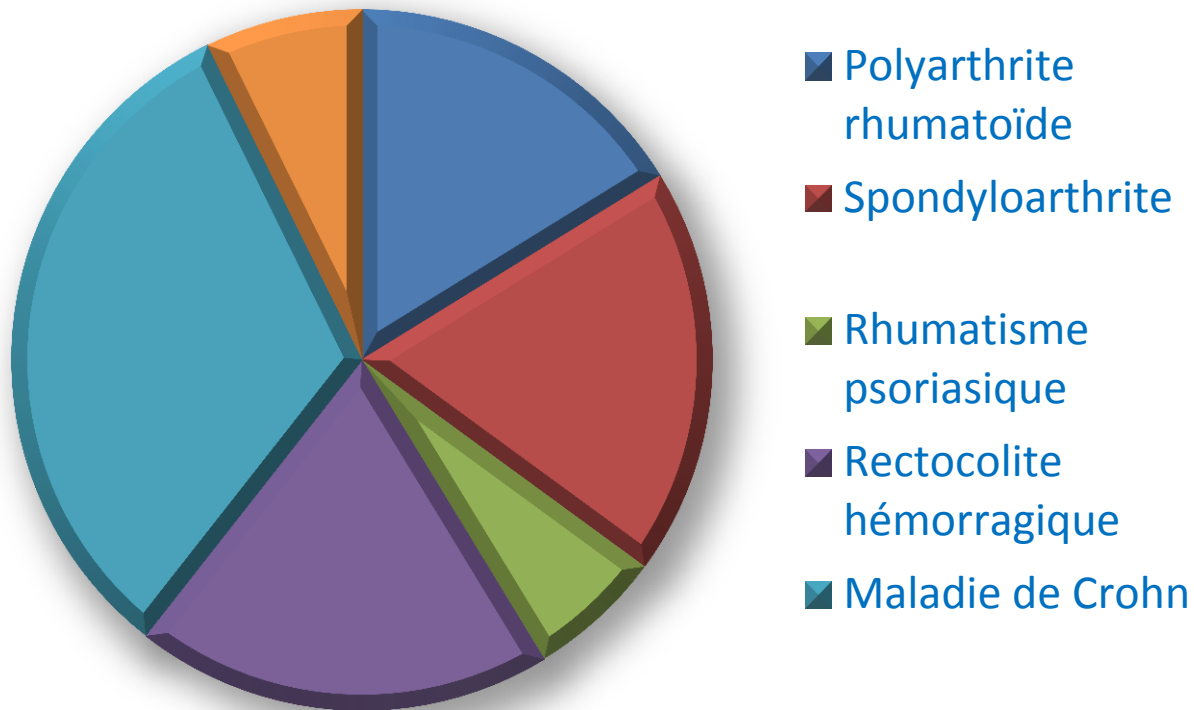


# Etude NOR-SWITCH

|                                                                         | IFX princeps (n=241) | CT-P13 (n=240) |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|
| Age (années)                                                            | 47,5 ± 14,8          | 48,2 ± 14,9    |
| Femme                                                                   | 99 (41,1)            | 87 (36,2)      |
| Duré <b>d'évolution</b> de la maladie (années)                          | 16,7 ± 10,9          | 17,5 ± 10,5    |
| Duré du traitement (années)                                             | 6,7 ± 3,6            | 6,9 ± 3,8      |
| Traitements biologiques antérieurs n (%)                                |                      |                |
| Anti-TNF                                                                |                      |                |
| aucun                                                                   | 188 (78,0)           | 188 (78,3)     |
| un                                                                      | 43 (17,8)            | 40 (16,7)      |
| deux                                                                    | 10 (4,1)             | 9 (3,8)        |
| trois ou plus                                                           | 0 (0)                | 3 (1,2)        |
| Autres biologiques                                                      | 2 (0,8)              | 1 (0,4)        |
| Traitements de fonds classiques<br>(MTX, AZA, 6-MP, SASAP, leflunomide) | 113 (46,9)           | 129 (53,8)     |

# Etude NOR-SWITCH

**Distribution par pathologies**





# Etude NOR-SWITCH

## Critère principal

|                              | IFX princeps<br>(n=202) | CT-P13<br>(n=206) | Différence<br>IC 95% |
|------------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------|
| Aggravation de la<br>maladie | 53 (26,2%)              | 61 (29,6%)        | -4,4 (-12,7 – 3,9)   |

- Pour la PR et Rhum pso :  
augmentation du DAS28  $\geq 1,2$  depuis la randomisation et un DAS28  $\geq 3,2$
- Pour la SA et SpA :  
augmentation de l'ASDAS  $\geq 1,1$  depuis la randomisation et un ASDAS2  $\geq 2,1$



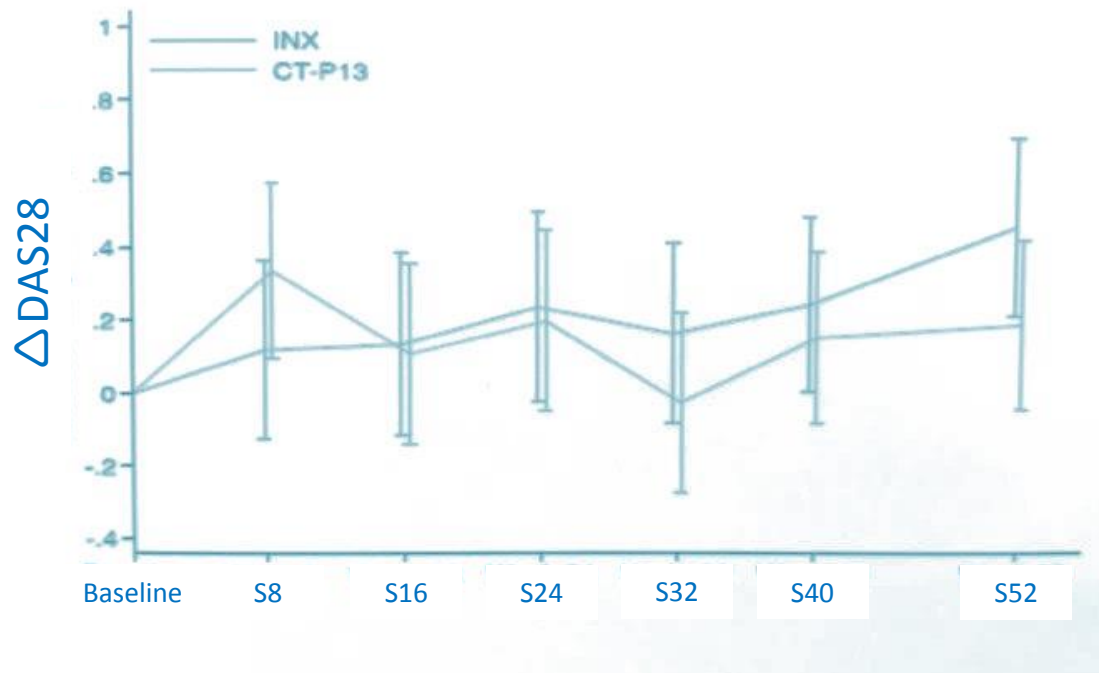
# Etude NOR-SWITCH

## Critères secondaires : rechute par pathologie

|          | IFX princeps<br>(n=202) | CT-P13<br>(n=206) | Différence<br>IC 95% |
|----------|-------------------------|-------------------|----------------------|
| SpA      | 17 (39,5%)              | 14 (33,3%)        | -6,3 (-14,5 – 27,2)  |
| Rhum Pso | 171(36,7%)              | 14 (30,0%)        | -4,5 (-20,3 – 29,3)  |
| PR       | 7 (53,8%)               | 8 (61,5%)         | -8,7 (-45,5 – 28,1)  |
| Global   | 53 (26,2%)              | 61 (29,6%)        | -4,4 (-12,7 – 3,9)   |

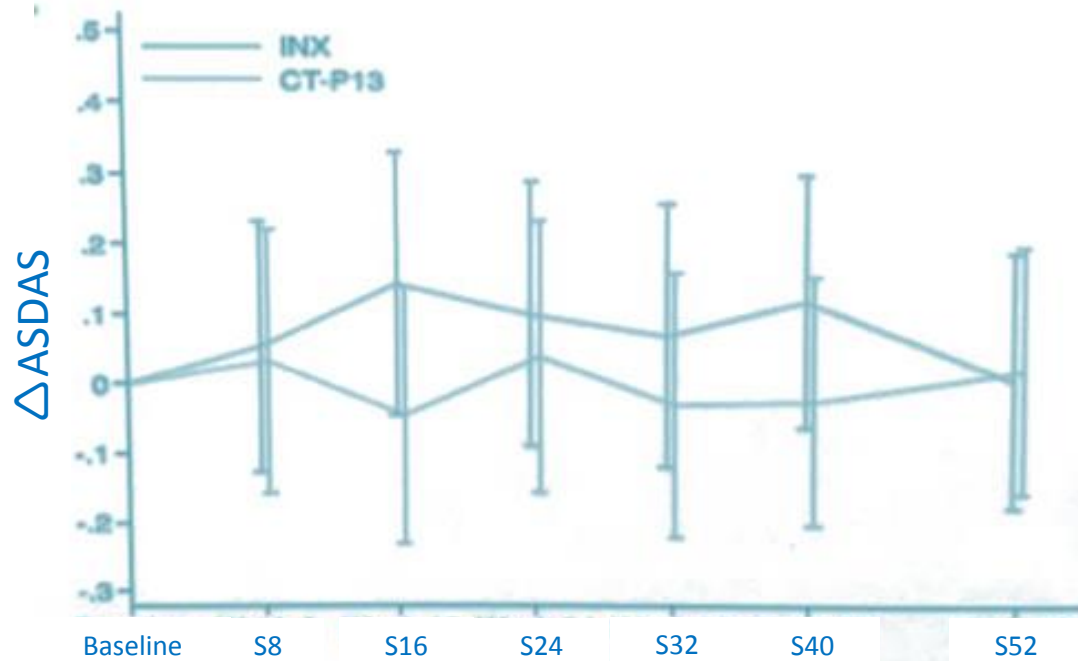
# Etude NOR-SWITCH

Critères secondaires : évolution du DAS28 dans la PR



# Etude NOR-SWITCH

Critères secondaires : évolution de l'ASDAS dans la SpA

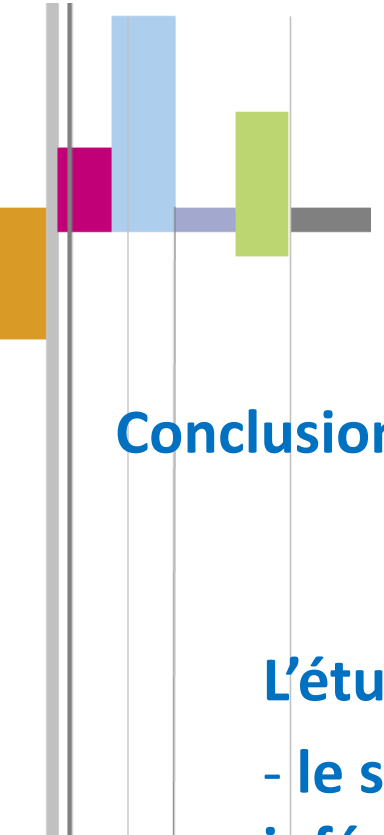




# Etude NOR-SWITCH

## Effets secondaires

|                                                       | IFX princeps<br>(n=241) | CT-P13<br>(n=240) |
|-------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|
| Effets secondaires inattendus                         | 0                       | 0                 |
| Effets secondaires sévères                            | 24 (10,0%)              | 21 (8,8%)         |
| Effets secondaires                                    | 168 (69,7%)             | 164 (68,3%)       |
| Effets secondaires obligeant<br>l'arrêt du traitement | 9 (3,7%)                | 8 (3,3%)          |

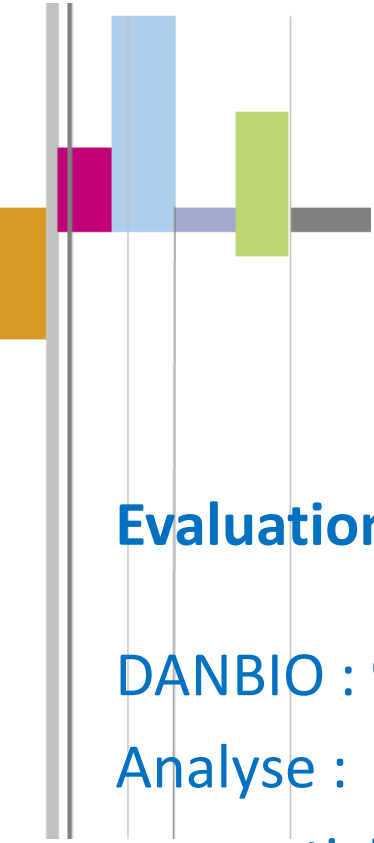


# Etude NOR-SWITCH

## Conclusion

L'étude NOR-SWITCH a démontré que :

- le switch de l'IFX princeps vers le CT-P13 n'a pas été inférieur au maintien de l'IFX princeps,
- le même profil de sécurité.



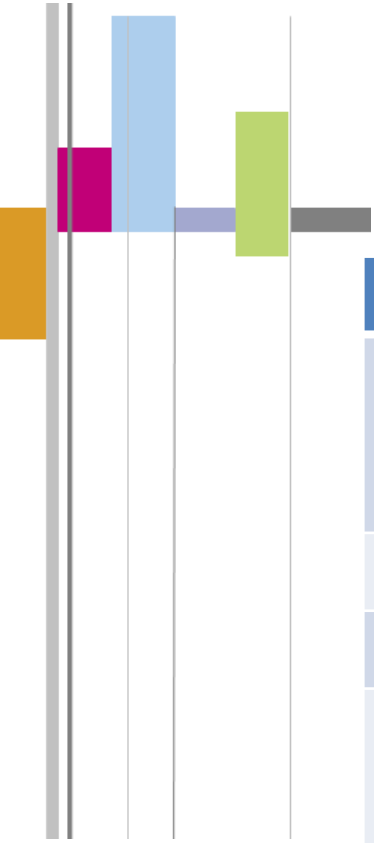
# Switch dans DANBIO

## Evaluation à 3 mois du devenir des patients après le switch

DANBIO : 95% des patients sous bDMARDs (>30 000 patients)

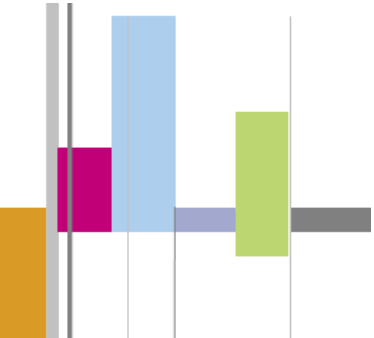
Analyse :

- activité de la maladie à 3 mois avant, lors et suivant le switch
- changement d'activité en pré- versus post-switch
- poussée de la maladie ( $\Delta$ DAS28 >1,2 ou  $\Delta$ ASDSAS >1,3)
- taux de maintien à 1 an



# Switch dans DANBIO

| Caractéristiques lors du switch             | Total (n=647) |
|---------------------------------------------|---------------|
| Diagnostic, n                               |               |
| PR                                          | 403           |
| Rhum Pso                                    | 120           |
| SA                                          | 279           |
| Femmes, %                                   | 51            |
| Age, ans                                    | 55 (47-63)    |
| Année de début                              |               |
| 2000-2004                                   | 15%           |
| 2005-2009                                   | 49%           |
| 2010-2015                                   | 36%           |
| Durée du traitement par infliximab princeps | 6,8           |
| Dose d'infliximab                           |               |
| PR                                          | 3,4           |
| Rhum Pso                                    | 4,6           |
| SA                                          | 4,8           |
| Méthotrexate                                |               |
| PR                                          | 82%           |
| Rhum Pso                                    | 69%           |
| SA                                          | 32%           |

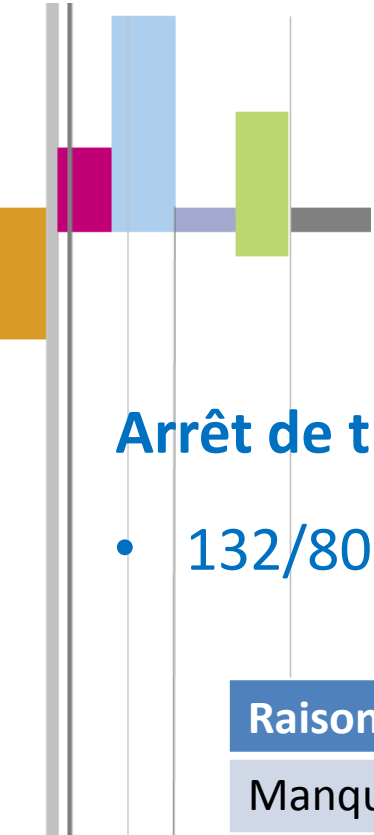


# Switch dans DANBIO

## Activité de la maladie

| PR<br>(n=403)   | 3 mois<br>pré-switch<br>(n=319) | switch<br>(n=310) | 3 mois<br>post-switch<br>(n=309) | Delta<br>pré-switch<br>(n=276) | Delta<br>post-switch<br>(n=265) | P   |
|-----------------|---------------------------------|-------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----|
| DAS28           | 2,2                             | 2,2               | 2,2                              | 0,1                            | 0                               | 0,8 |
| HAQ (0-3)       | 0,6                             | 0,6               | 0,6                              | 0                              | 0,1                             | 0,3 |
| CRP, mg/L       | 4                               | 4                 | 3                                | 0                              | 0                               | 0,2 |
| EVA patient, mm | 26                              | 25                | 26                               | 0                              | 0                               | 0,5 |

- Pas de différence d'activité
- Résultats idem dans le Rhum Pso ou l'axSpA



# Switch dans DANBIO

## Arrêt de traitement

- 132/802 patients (16%) ont arrêtés du CT-P13 à 1 an

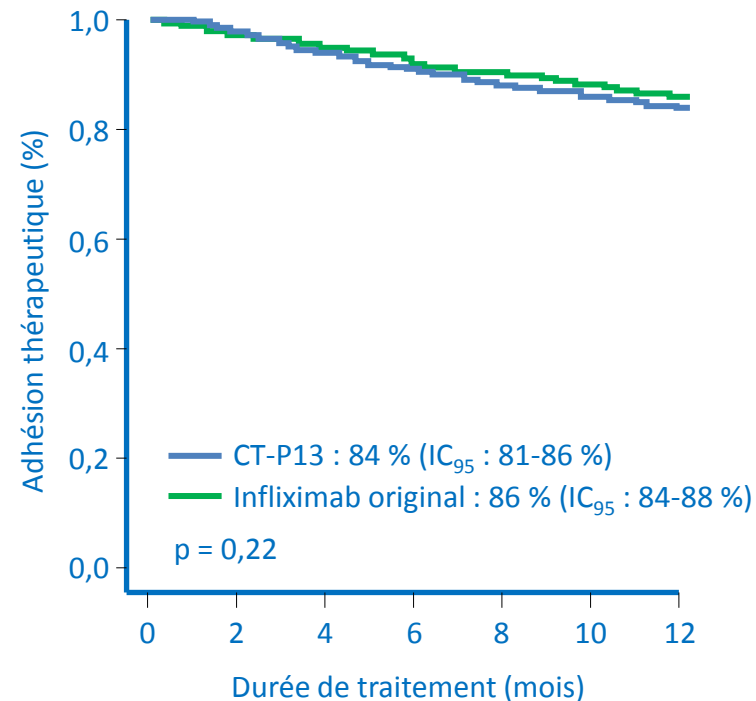
| Raisons de l'arrêt | Nombre de patients, n (%) |
|--------------------|---------------------------|
| Manque d'effet     | 71 (54)                   |
| Effets secondaires | 37 (28)                   |
| Rémission          | 5 (4)                     |
| Cancer             | 5 (4)                     |
| Décès              | 2 (2)                     |
| Autres raisons     | 8 (6)                     |

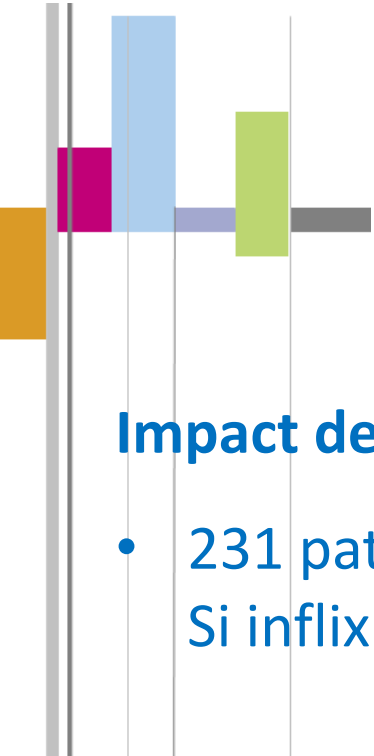
# Switch dans DANBIO

## Arrêt de traitement

- Facteurs associés à l'adhésion thérapeutique
  - Utilisation du MTX (HR = 2,17 [1,27-3,68] )
  - EVA globale patient (HR = 1,01 [1,00-1,02])

## Maintien dans la PR à 1 an du biosimilaire et de l'infliximab





# Switch dans DANBIO

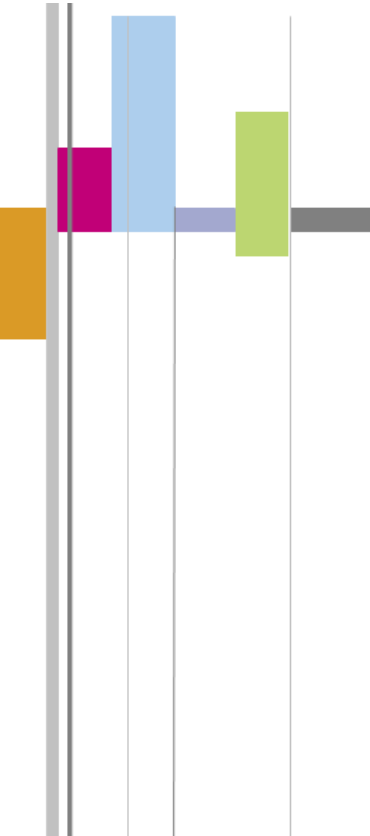
## Impact de l'infliximabémie et des ATI

- 231 patients ont eu un dosage d'infliximabémie  
Si infliximabémie négatifs → ADA<sub>b</sub> mesurés

| Infliximabémie | Haute/modérée | Basse/négative | Total |
|----------------|---------------|----------------|-------|
| Haute/modérée  | 90            | 6              | 96    |
| Basse/négative | 18            | 76             | 94    |
| Total          | 108           | 82             | 190   |

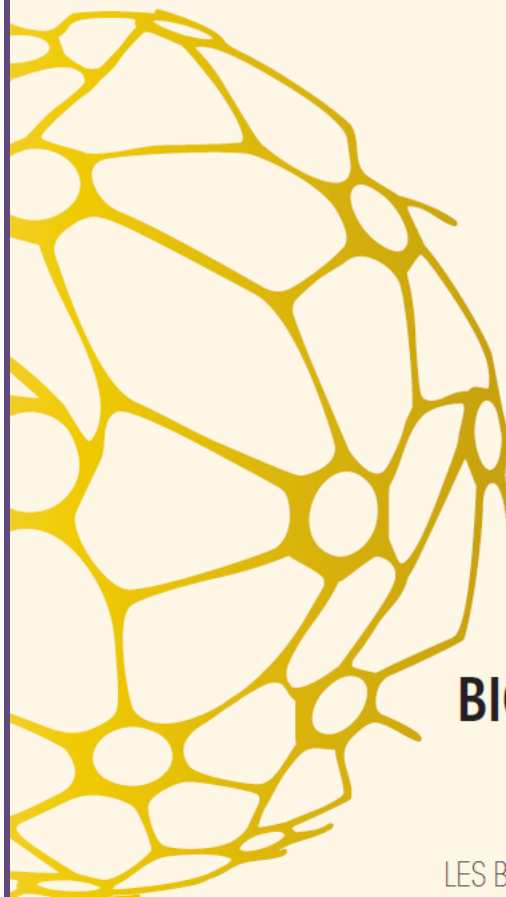
| ADA <sub>b</sub> | Négatif | Modéré | Haut | Total |
|------------------|---------|--------|------|-------|
| Négatif          | 91      | 3      | 0    | 94    |
| Modéré           | 4       | 19     | 0    | 23    |
| Haut             | 0       | 2      | 4    | 6     |
| Total            | 95      | 24     | 4    | 123   |

- Pas de modifications des dosages après le switch



**BIOMÉDICAMENTS**

*La dynamique Innovation Santé  
EN CENTRE VAL DE LOIRE*

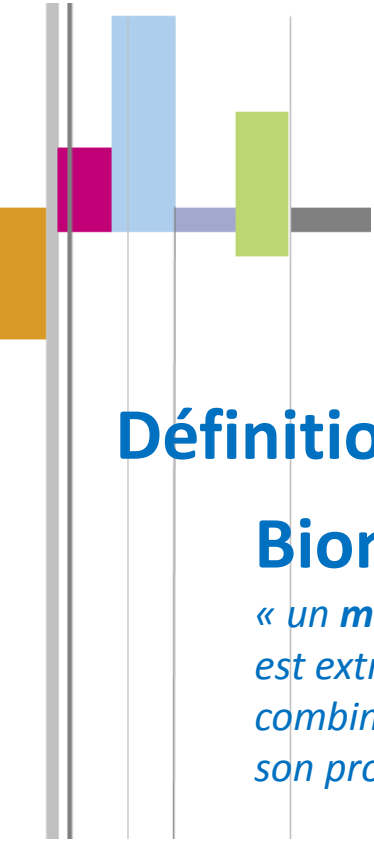


Livre Blanc des

# **1<sup>ERS</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS**

Réunion du 26 novembre 2015  
et restitution du 3 mai 2016

LES BIOSIMILAIRES DANS LA SOCIÉTÉ :  
COMMENT FAUDRAIT-IL EN PARLER ?

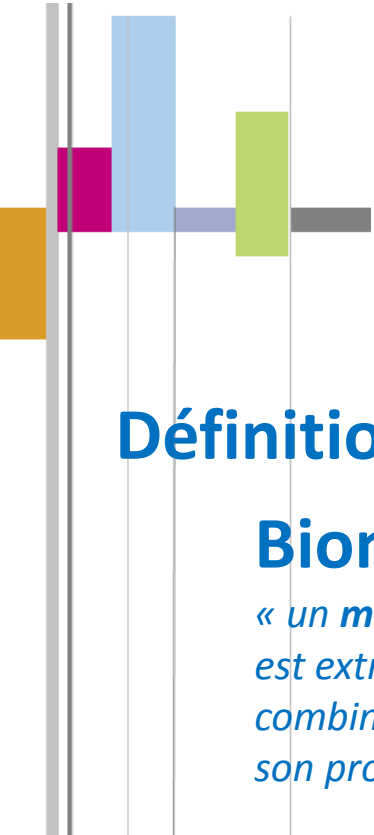


# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## Définitions

**Biomédicaments :** selon le Code de la Santé Publique (article L.5 121-1 modifié)

*« un **médicament** dont la substance 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 physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et son contrôle ».*



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

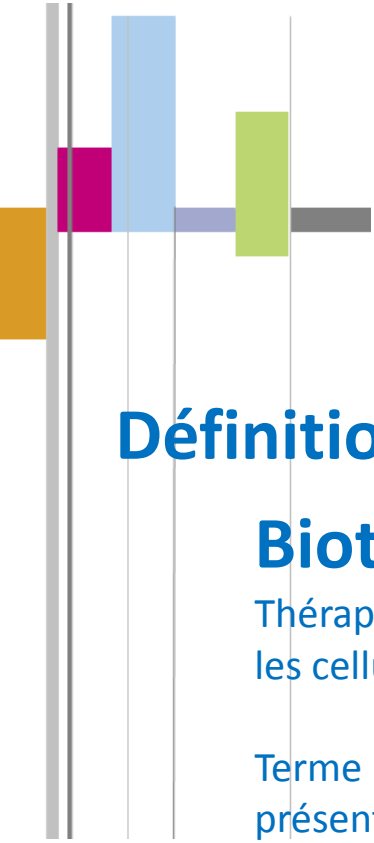
## Définitions

**Biomédicaments :** selon le Code de la Santé Publique (article L.5 121-1 modifié)

*« un **médicament** dont la substance 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 physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et son contrôle ».*

En pratique,

- les vaccins,
- les protéines recombinantes de substitution (insuline, hormone de croissance) ou modificatives (interférons, anticorps monoclonaux) -produites en bactéries, levures ou cellules de mammifères-,
- les glycosaminoglycannes (héparine)
- et les acides nucléiques.



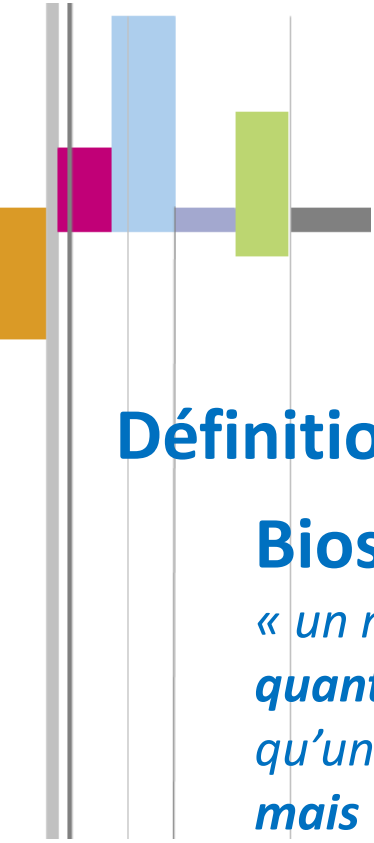
# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## Définitions

### Biothérapies :

Thérapie **par le vivant** telles que les greffes, les transfusions, les cellules souches, les cellules génétiquement modifiées...

Terme utilisé abusivement par les médecins et les industries pharmaceutiques pour présenter les protéines recombinantes comme des biothérapies, car issues du vivant, à l'origine en rhumatologie avec l'arrivée des anticorps monoclonaux anti-TNF.



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## Définitions

**Biosimilaires :** selon le Code de la Santé Publique (article L.5 121-1 15)

*« un médicament biologique de même **composition qualitative et quantitative** en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence  
**mais***

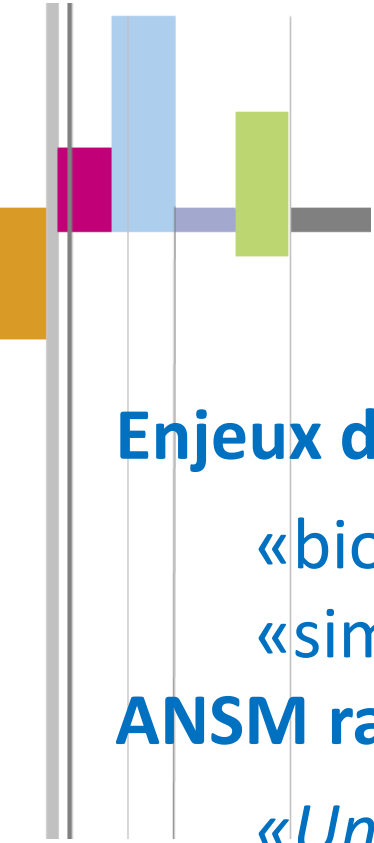
*qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison des différences liées notamment à la **variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication** et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire ».*



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## Enjeux des biosimilaires pour les patients et les médecins

- 200 biomédicaments commercialisés dans le monde en 2016
- 800 sont en développement avec une croissance importante dans le domaine des anticorps monoclonaux
- les vaccins représentent toujours la plus grande proportion de biomédicaments prescrits



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## Enjeux des biosimilaires pour les patients

«bio» ↔ chimie  
«similaire»

## ANSM rapport de mai 2016

*«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... »*

1<sup>er</sup>

X DES  
TS

Enjeux des bi

«bio»

«similaire

ANSM rappor

«Un patie

doit être

entre deu

de référe

donner s



**BIOMÉDICAMENTS**  
LE QUANTIFIABLE INNOVATION-SANTÉ  
DE L'ÉCONOMIE DE LA SANTÉ

# 1<sup>ERS</sup> ETATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

LES BIOSIMILAIRES DANS LA SOCIÉTÉ  
COMMENT FAUDRAIT-IL EN PARLER ?

**Judi 26 novembre 2015**  
Hotel l'Univers, place Jean-Jaurès à Tours

**INTRODUCTION**  
par Anne Buisson, Association François Aupetit, responsable de la communication et de la recherche

**LES BIOMÉDICAMENTS, QU'EST-CE QUE C'EST ?**  
Audrey Munos, Docteur en Biologie, ARD 2020 Biomédicaments

**LES GÉNÉRIQUES EN PRATIQUE**  
Arnaud Daguet, pharmacien

**TABLE RONDE 1 - ENJEUX DES BIOSIMILAIRES, ENJEUX DES ÉTATS GÉNÉRAUX**  
Angélique Dacheux, Ipfor,  
Pr Thierry Lecomte, CHRU de Tours,  
Fabrice Gillas, Abbvie,  
Arnaud Daguet, pharmacien  
Emmanuel Rusch, CHRU de Tours,  
Anne Buisson, afa.

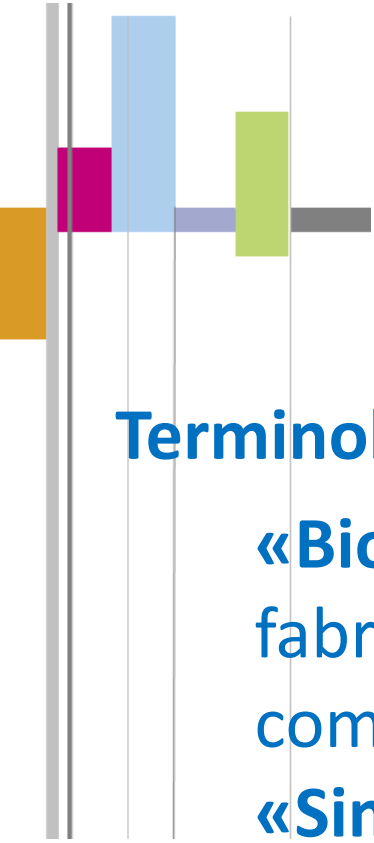
**ATELIERS DE RÉFLEXION - COMMENT FAUDRAIT-IL PARLER DES BIOSIMILAIRES ?**  
> Sous l'angle des économies de santé, en comparaison avec les génériques  
> Sous l'angle de la sécurité d'utilisation et de la réglementation  
> Sous l'angle de molécules participant à l'innovation thérapeutique

**RESTITUTION DES ATELIERS**

**TABLE RONDE 2 - ÉTABLISSONS ENSEMBLE LES MESSAGES PERTINENTS POUR PARLER DES BIOSIMILAIRES AU GRAND PUBLIC**  
Pr Hervé Watier, CHRU de Tours,  
Marine Diviné, AMGEN,  
Mary-Christine Lanoue, OMEDIT,  
Sonia Tropé, ANDAR.

**CONCLUSION DE LA JOURNÉE**  
par Mme Desclerc Dulac, président du CISS

biologique  
changeabilité  
médicament  
nilaire) et



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

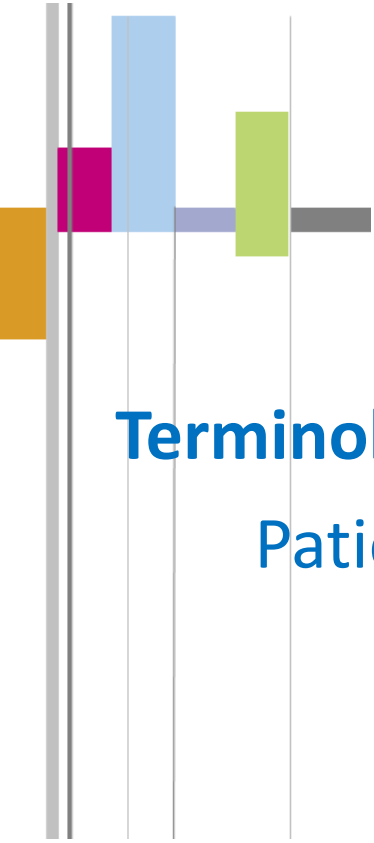
## Terminologie à utiliser

«**Bio**» : signe de vie, mais en référence au mode de fabrication par du vivant et non aux conséquences comme pour l'alimentation « bio ».

«**Similaire**» : en trois groupes de synonymes :

- identique, pareil, indiscernable
- équivalent, synonyme, comparable, proche de
- ressemble, approximatif.

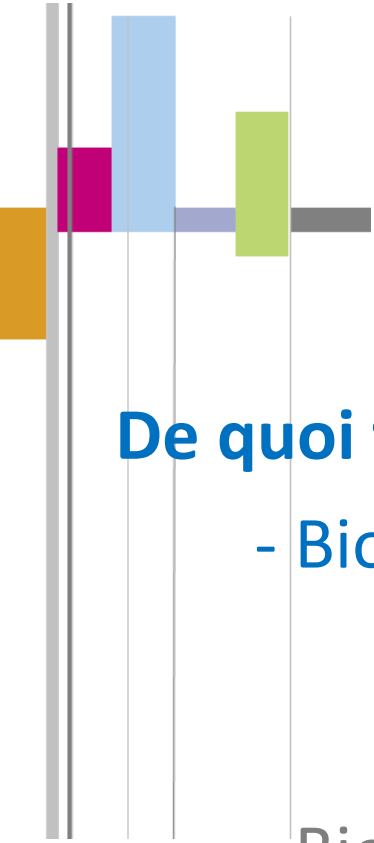
« C'est du pareils mais du pas pareils »



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

Terminologie à éviter

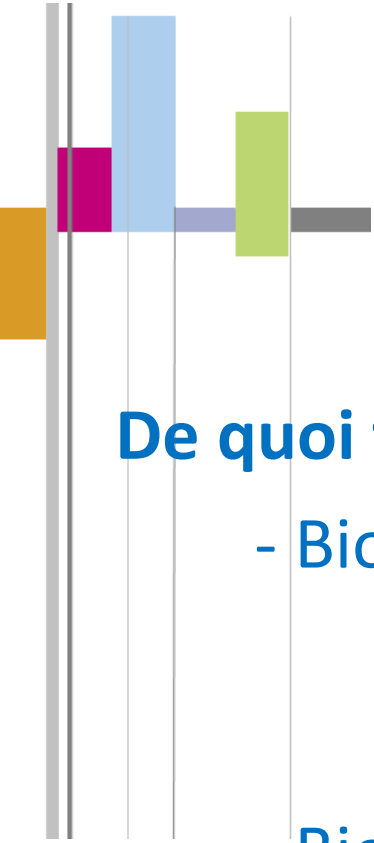
Patients «naïfs»



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## De quoi faut-il parler?

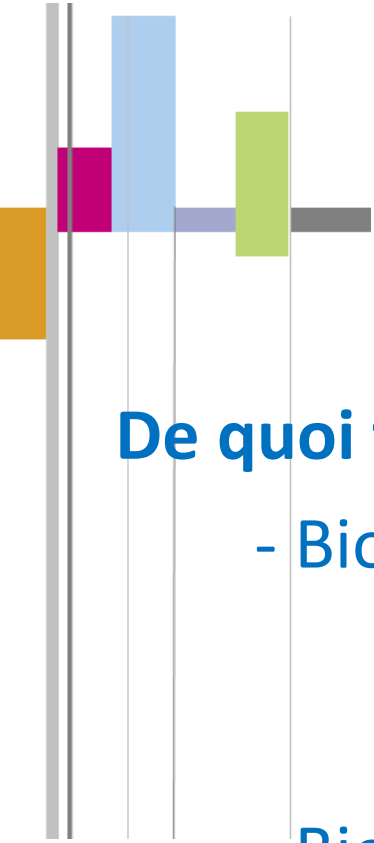
- Biosimilaires : similitude de
  - l'efficacité
  - la tolérance
  - la qualité
- Biomédicaments de 2016 = biosimilaire de 1999
- Moins cher  $\neq$  moins efficace
  - évaluation par une étude de phase III
- Rôle des agences (EMA, ANSM, FDA)



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## De quoi faut-il parler?

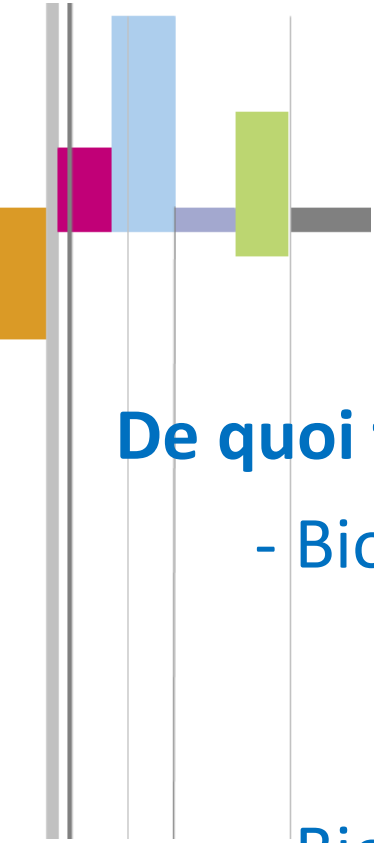
- Biosimilaires : similitude de
  - l'efficacité
  - la tolérance
  - la qualité
- Biomédicaments de 2016 = biosimilaire de 1999
- Moins cher  $\neq$  moins efficace  
évaluation par une étude de phase III
- Rôle des agences (EMA, ANSM, FDA)



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## De quoi faut-il parler?

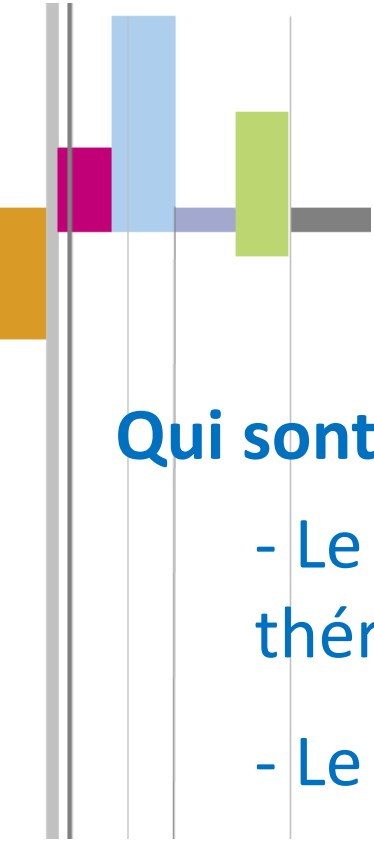
- Biosimilaires : similitude de
  - l'efficacité
  - la tolérance
  - la qualité
- Biomédicaments de 2016 = biosimilaire de 1999
- Moins cher ≠ moins efficace
  - évaluation par une étude de phase III
- Rôle des agences (EMA, ANSM, FDA)



# 1<sup>ers</sup> ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## De quoi faut-il parler?

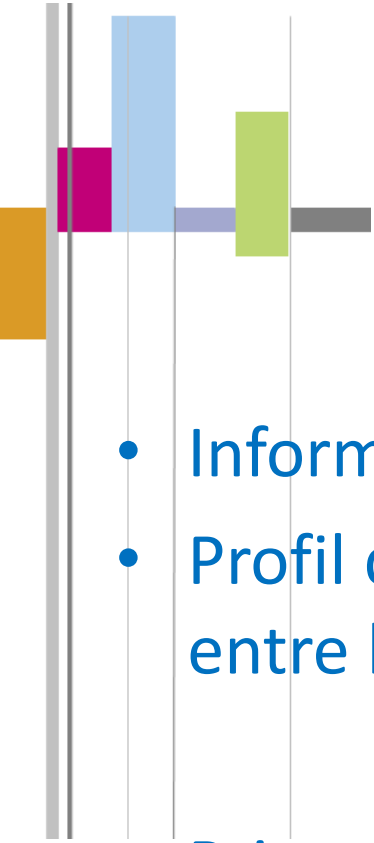
- Biosimilaires : similitude de
  - l'efficacité
  - la tolérance
  - la qualité
- Biomédicaments de 2016 = biosimilaire de 1999
- Moins cher ≠ moins efficace
  - évaluation par une étude de phase III
- Rôle des agences (EMA, ANSM, FDA)



# 1ers ÉTATS GÉNÉRAUX DES BIOMÉDICAMENTS

## Qui sont les porteurs de messages?

- Le spécialiste et son équipe (éducation thérapeutique,...)
- Le pharmacien
- Les associations des patients
- L'ANSM : Etat des Lieux sur le bon usage des biosimilaires révisé (2 Mai 2016).



# Conclusions

- Information du patient adaptée
- Profil de sécurité et de tolérance comparable entre l'infliximab princeps et le CT-P13
- Primo prescription possible
- Switch possible