



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

# LES MEDICAMENTS BIOSIMILAIRES

---

Qu'en est-il exactement ?

A. Molinier

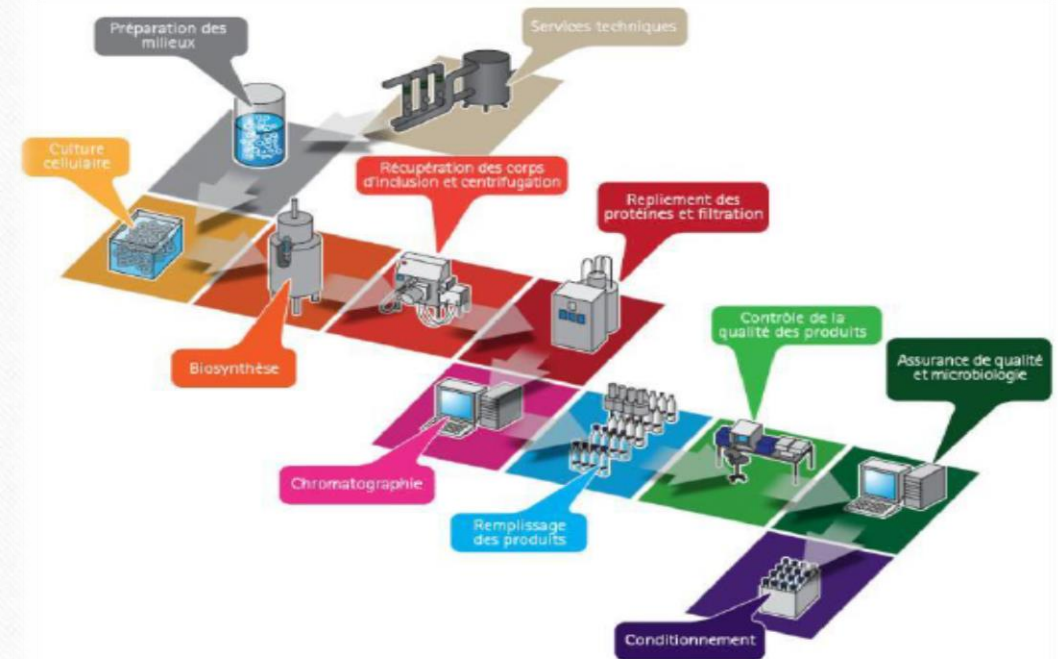
Pharmacien Assistant Spécialiste

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

	<b>BIOSIMILAIRE</b>	<b>GENERIQUE</b>
<b>Comparaison au princeps</b>	<b>Similaire</b> 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	<b>Identique</b> à un médicament chimique de référence : même composition quantitative et qualitative en principe actif, excipients différents possibles, même forme pharmaceutique
<b>Pharmacovigilance</b>	<b>Plan de Gestion des Risques (PGR)</b> obligatoire	PGR dans le cas où le princeps en a un
<b>Prix</b>	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

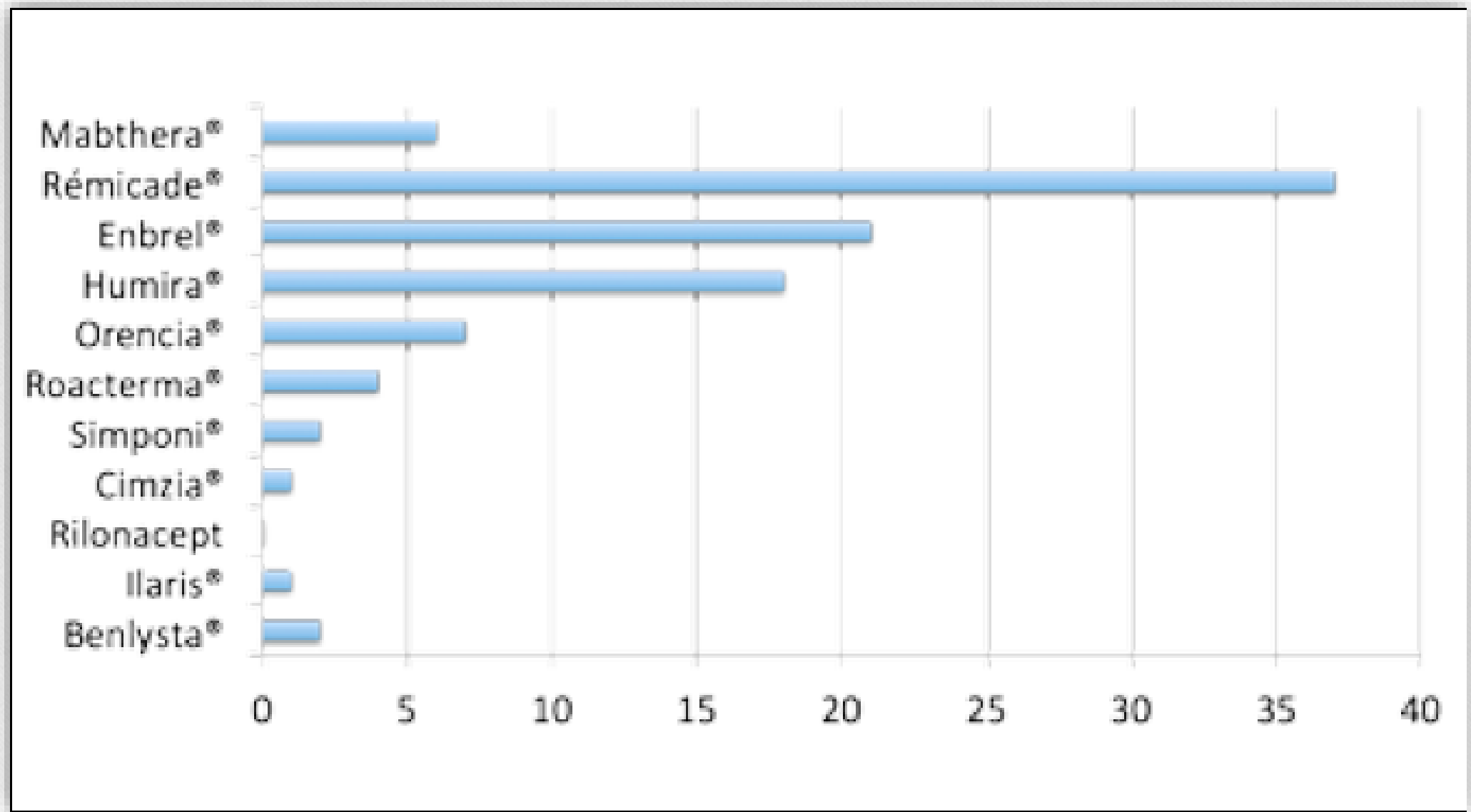
- **Produire des essais cliniques**

- 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

<b>Molécule</b>	<b>Produit de référence</b>	<b>Année d'expiration</b>
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 ?**

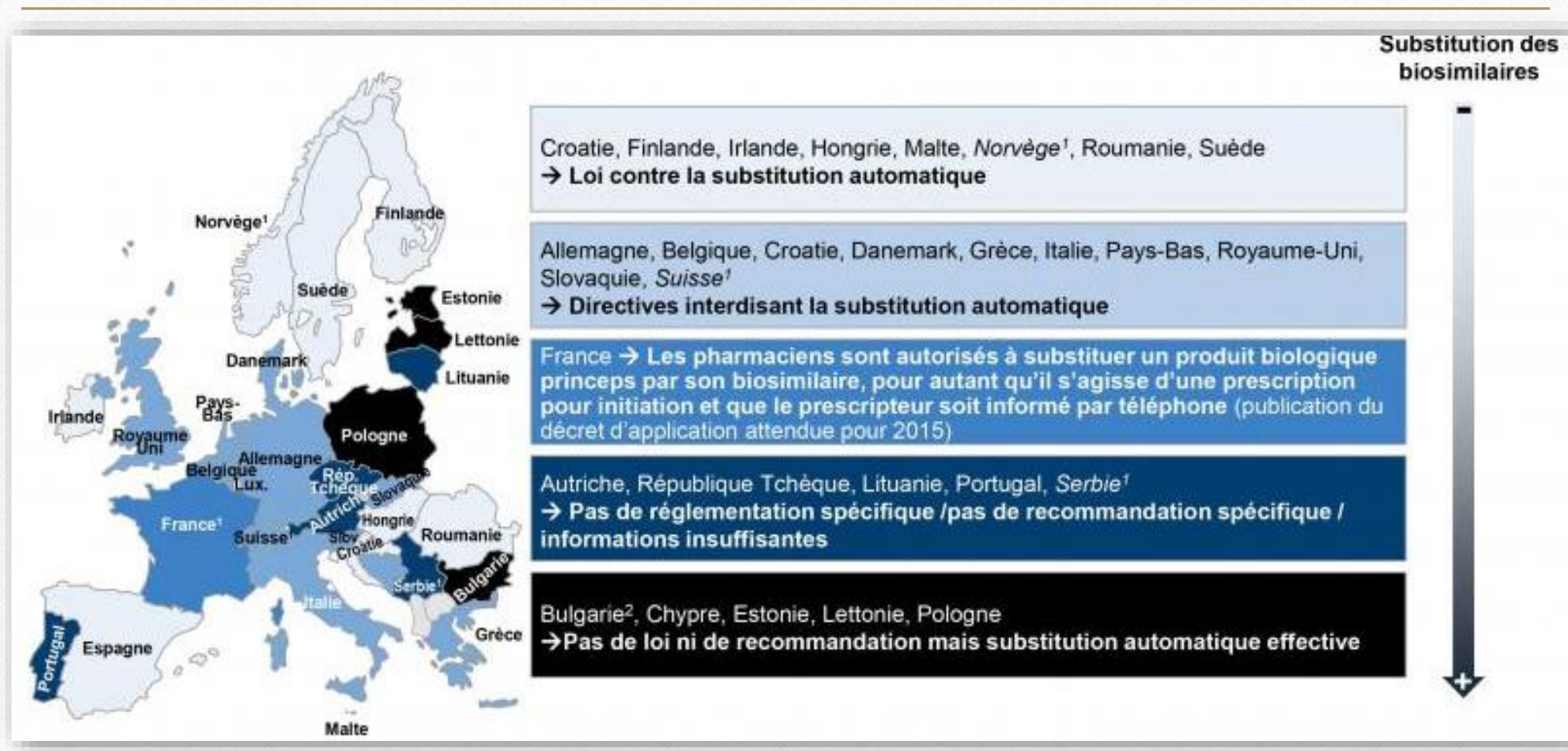
---

# 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<sup>®</sup> reconnaissent aussi le biosimilaire →  
actuellement, pas plus de problèmes avec les biosimilaires qu'avec le  
REMICADE<sup>®</sup>

# 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

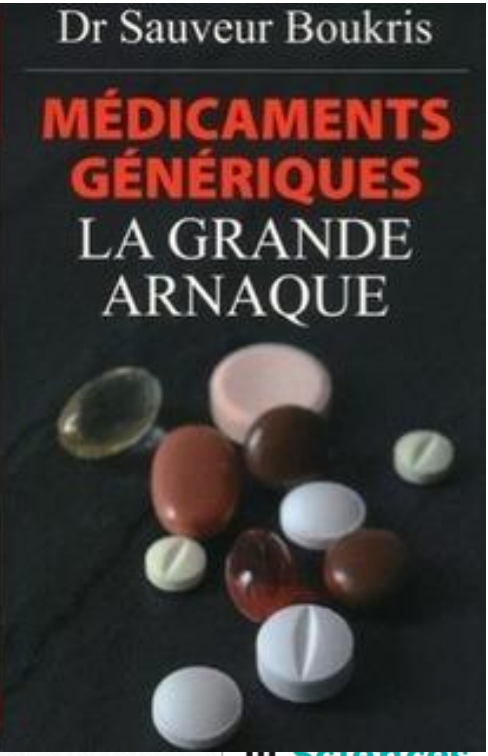
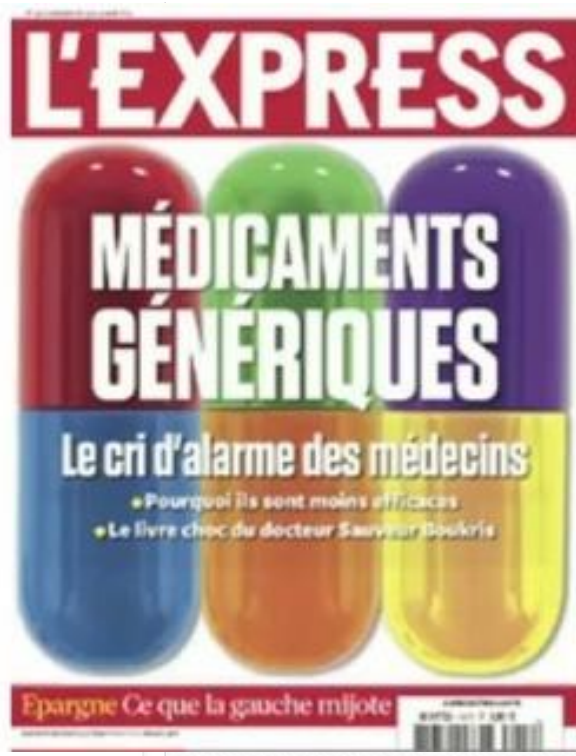
Faites vous confiance aux génériques ?



### 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.

## M Sciences

### 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.

Le Monde.fr avec AFP | 10.12.2013 à 08h52

Abonnez vous à partir de 1 € Réagir Ajouter Partager (118) Tweeter

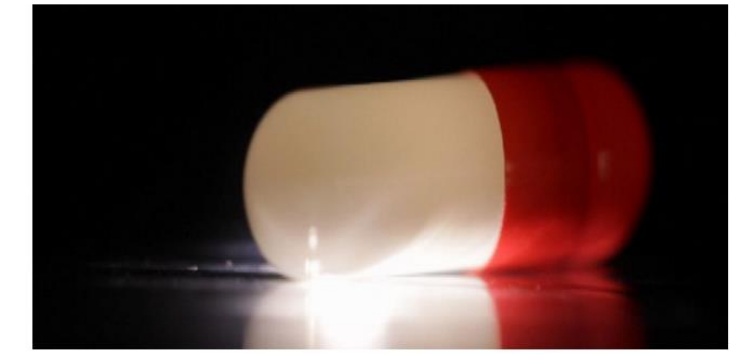
Malgré les assurances fournies par les autorités sanitaires sur leur sécurité ou leur efficacité, la confiance des Français dans les médicaments génériques a continué à baisser l'an dernier, selon un sondage de l'Institut français d'opinion publique (IFOP) publié mardi 10 décembre.

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 » que les médicaments d'origine, contre 39 % en 2012 et 29 % en 2011, soit une hausse de 11 points en deux ans.

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

Actualités > Téléobs > La Sélection Téléobs > Médicaments génériques: peut-on leur faire confiance ?

## Médicaments génériques: peut-on leur faire confiance ?



Ce mardi à 20h35 sur France 5.

## 21 Sciences

### Générique = même une tromperie

Selon Bertrand Crozatier, cardiologue, pas un médicament identique ne peut entraîner des intolérances...

LE MONDE SCIENCE ET TECHNO

Par Bertrand Crozatier (cardiologue)

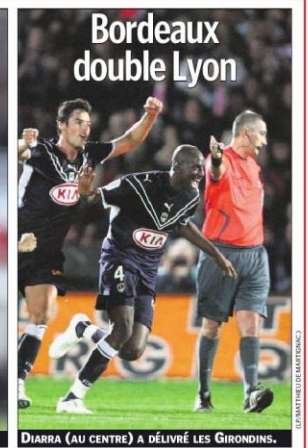
Abonnez vous à partir de 1 € Réagir



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



GIULY A MARQUÉ LE PREMIER DES TROIS BUTS PARISIENS.



DIARRA (AU CENTRE) A DÉLIVRÉ LES GIRONDINS.

Le PSG, facile vainqueur du Havre (3-0), hier au Parc des Princes, conserve toutes ses chances dans la course au titre, en se hissant à la 4<sup>e</sup> place. Bordeaux s'impose face à Lyon (1-0) et s'empare de la 2<sup>e</sup> place. Marseille a battu Lorient (2-1) et reste leader de la Ligue 1.



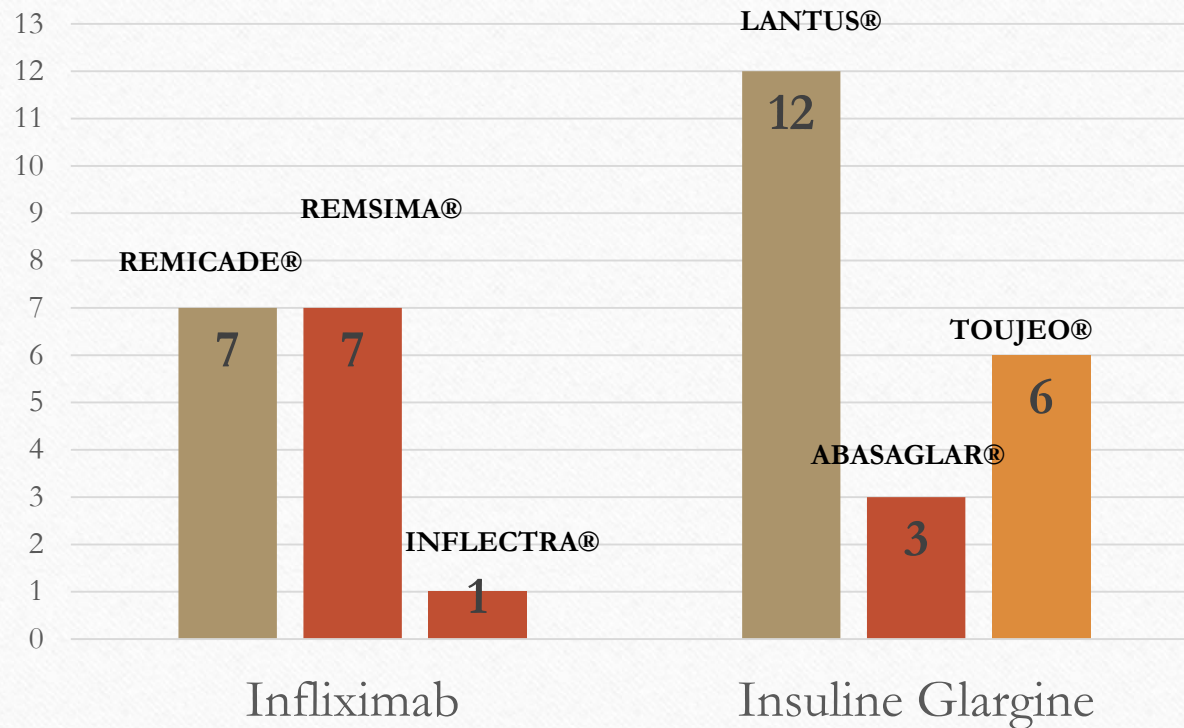
# Mais...



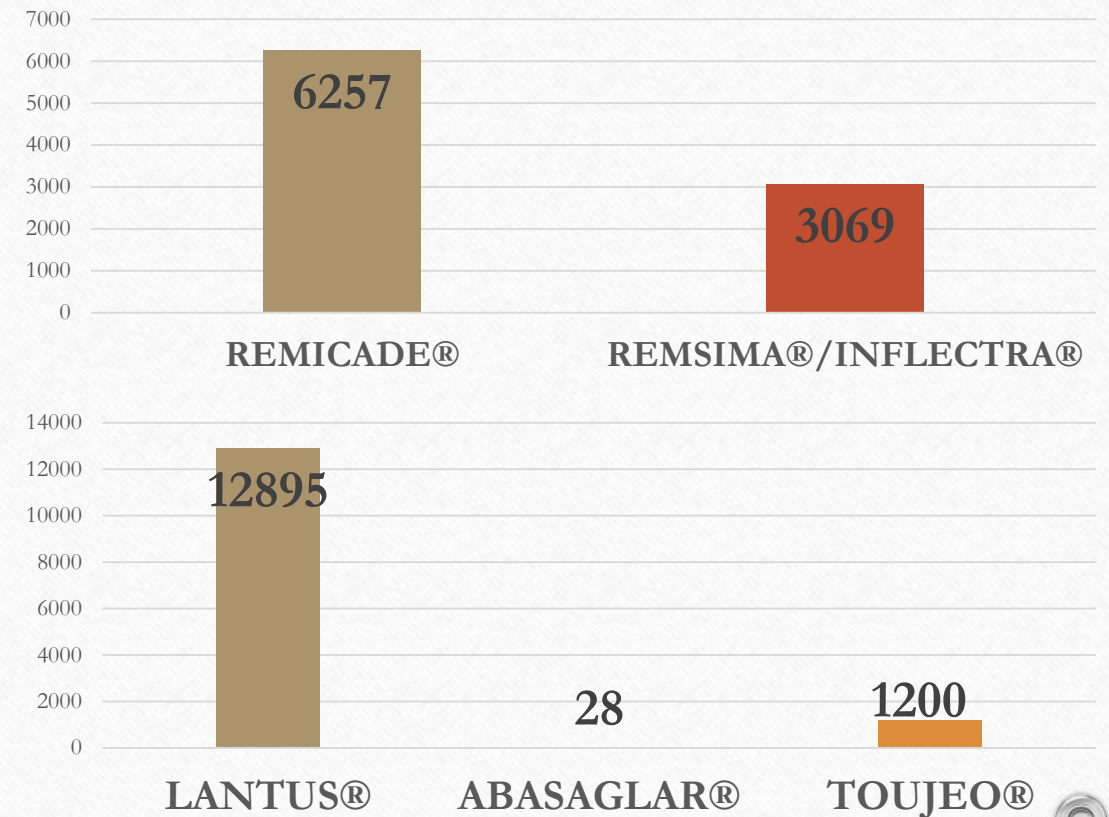
- **Réglementaire : interchangeabilité / substitution automatique / substitution initiale**
- **Clinique : extrapolation des indications**
- **Pharmacovigilance**
- **Traçabilité : DCI ? → lien ville /hôpital et hôpital / hôpital**
- **Fiabilité de l'approvisionnement : rupture ?**

# Enquête régionale 2016 (1)

REFERENCEMENT 2016 /  
ETABLISSEMENT

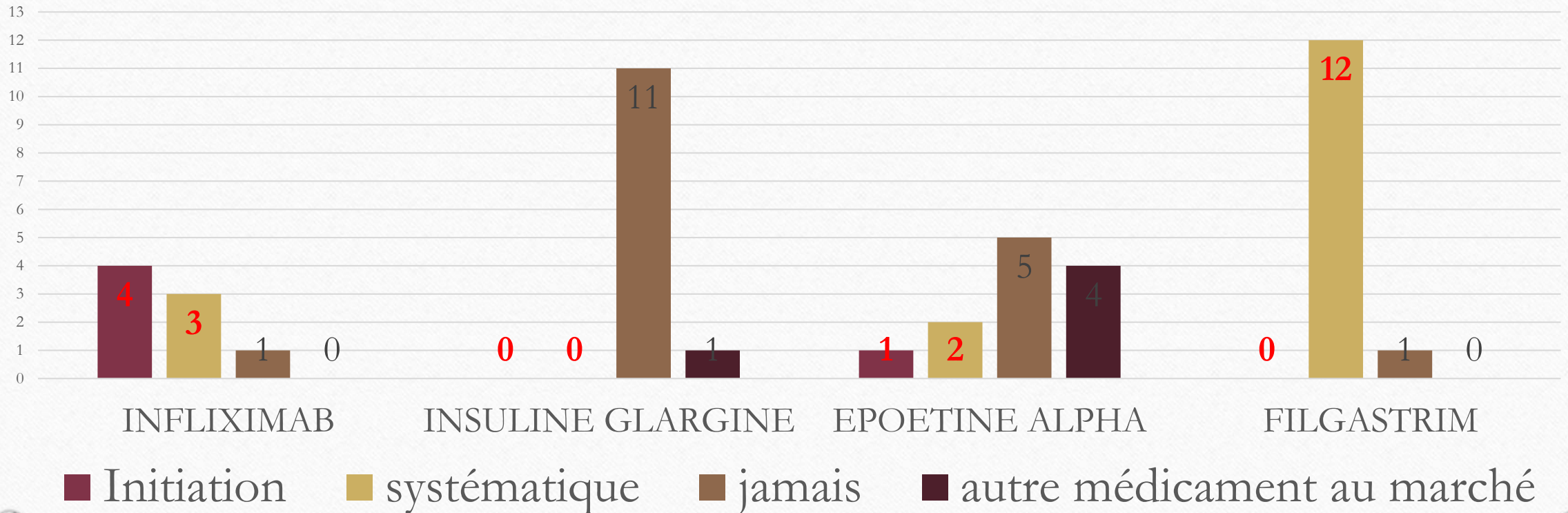


Nombre de flacons 2016



# Enquête régionale 2016 (2)

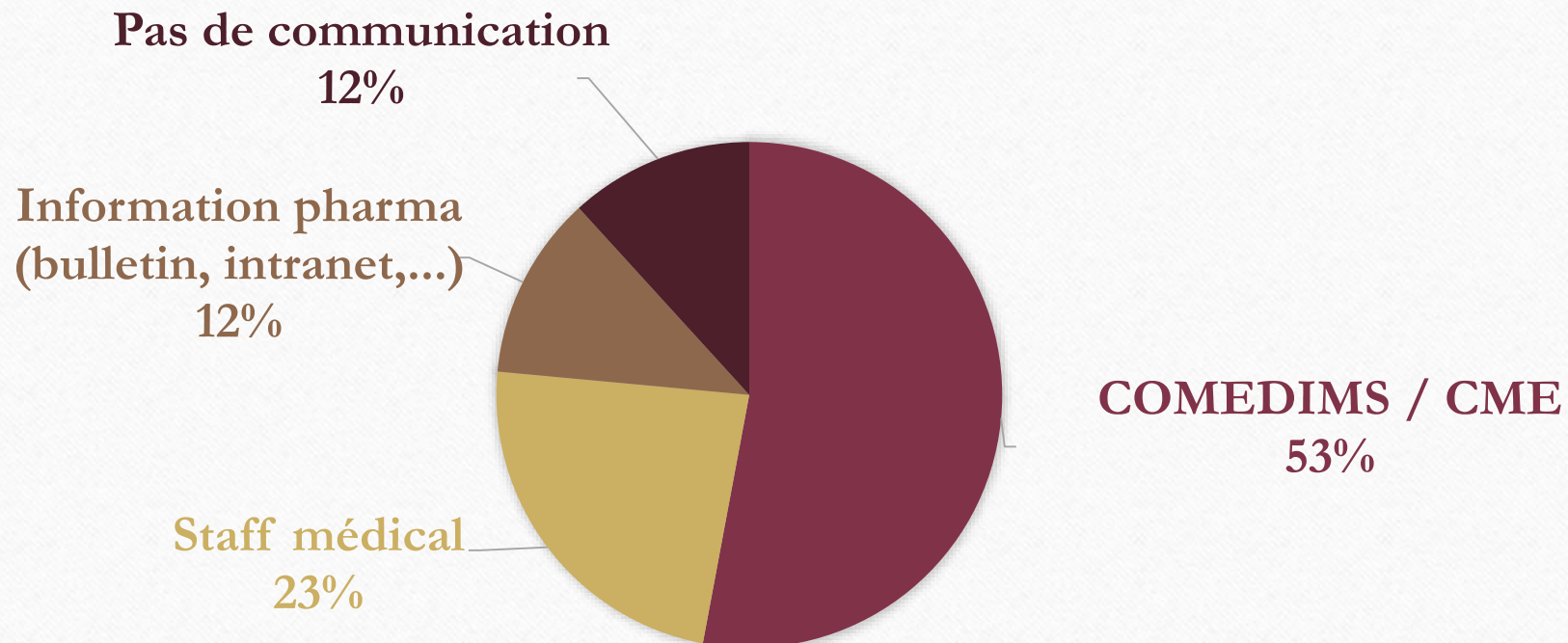
## SUBSTITUTION





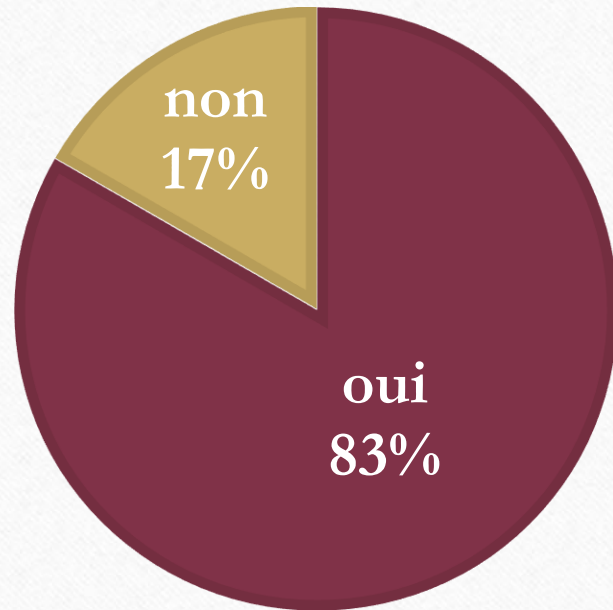
# Enquête régionale 2016 (3)

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