69es #JPIP
Journées Pharmaceutiques Internationales de Paris

La notion de biosimilaires

Vendredi 7 décembre 2018

Dr Pascal PAUBEL

Professeur associé
Pharmacien - Praticien hospitalier
Université Paris Descartes - Faculté de Pharmacie de Paris
Département 6 - Formation continue
Institut Droit et Santé – INSERM UMR S 1145
AP-HP – AGEPS
Service Evaluations Pharmaceutiques et Bon Usage

Liens d'intérêt
Pascal Paubel

- Salarié de l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
- Salarié de la Faculté de pharmacie de Paris, Université Paris Descartes : Responsable du département 6 - Formation continue

  ➔ *Tous laboratoires pharmaceutiques, tous fabricants et distributeurs de dispositifs médicaux, toutes sociétés de conseil dans le domaine des produits de santé,…*
- Membre de l'Institut Droit et Santé, INSERM UMR S 1145
- Académie nationale de Pharmacie, Membre correspondant national (4ème section)
- Intervenant régulier : Sciences Po, ESSEC, Universités Dauphine, Lille 2, Paris Sud, Dijon
- Interventions, conférences et publications depuis 5 ans portant sur l'environnement réglementaire et économique des produits de santé : *ABCPH, API, ARS Auvergne Rhône Alpes, Aspen, Astellas, AUEE, Biogaran, Biogen, Biotest, Bristol Myers Squibb, CAHPP, Celgene, FEHAP, Frésenius Kabi, GlaxoSmithKline, Hospira, IMS Health, Janssen, JNB-D, Leo Pharma, Médiation Santé, Merck Serono, MSD France, Norgine Pharma, Novartis, Pharmaceutiques, Prioritis, Remed, Roche, Sanofi, SFSTP, Vifor, …*
- Associations et syndicats professionnels : *Adebiopharm, ADIPH, APHIF, CNHIM, **JPIP**, SFPC, SNPHPU*
- Ancien membre de la commission scientifique indépendante des pharmaciens - CSI (OGDPC)

Dans le cadre de cette intervention, je m'exprime à titre personnel. Les propos et opinons présentés n'engagent pas les institutions où je travaille.

Génériques et biosimilaires
Quelles différences ?

CHIMIQUE = IDENTIQUE

Les caractéristiques du **générique** sont les mêmes que celles du *princeps*

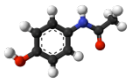
(discussion sur isomères, sels, énantiomères, etc.)

BIOLOGIQUE = SIMILAIRE

Les caractéristiques du **biosimilaire** sont suffisamment similaires à celles du produit de référence *(princeps)* pour établir la même efficacité et la même tolérance que celle du *princeps*

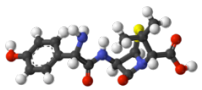
CHIMIQUE

Paracétamol



151 Da

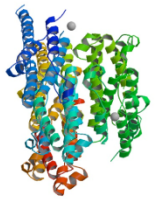
Amoxicilline



419 Da

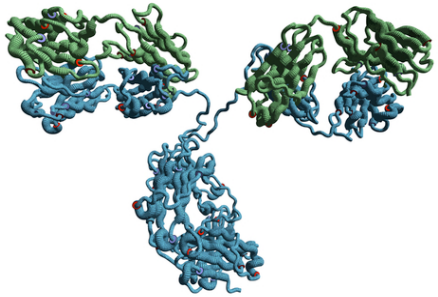
BIOLOGIQUE

Interféron α



≈ 19 000 Da

Rituximab



Anticorps monoclonal

≈ 145 000 Da

Facteur VIII de la coagulation

Médicaments dérivés du sang

≈ 330 000 Da

EXPIRATIONS DE BREVETS : PRINCIPES ACTIFS COPIÉS

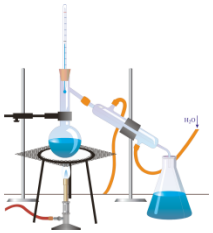
→ **GÉNÉRIQUES**

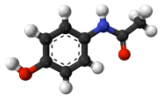
→ **BIOSIMILAIRES**

Source : F. Bocquet, Faculté de Pharmacie de Paris, Université Paris Descartes

CHIMIQUE

Synthèse chimique



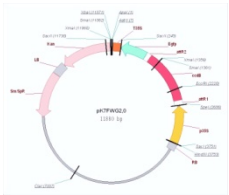


Quelques semaines – mois

Assurance qualité :
en moyenne 50 tests et contrôles

BIOLOGIQUE

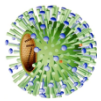
Clonage en ADN vecteur



Transfert au sein de la cellule hôte, expression

Bactérie

Cellule eucaryote



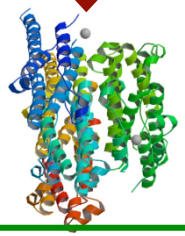
Virus

Levure

Champignon

Purification

Fermentation à grande échelle



6 à 9 mois

Assurance qualité :
en moyenne 250 tests et contrôles

Source : F. Bocquet

	CHIMIQUE	BIOLOGIQUE
Taille	Petites (quelques dizaines ou centaines de Daltons)	Grandes (plusieurs milliers de Daltons)
Structures	Simples et légères	Macromolécules complexes avec différents niveaux d'organisation structurale
Processus de maturation des molécules	Très rare	Systématique (glycosylations, phosphatations, etc.)
Formation d'agrégats entre molécules	Très rare	Fréquent
Stabilité	Généralement stables	Très sensibles aux changements d'environnement
Fabrication/production	**Synthèse chimique simple**	**Issues du vivant** (synthétisées par des micro-organismes), processus complexes menant à une diversité de variants moléculaires proches
Caractérisation du produit	Simple	Complexe
Assurance qualité : tests et contrôles pour établir l'identité, l'efficacité, la qualité, le titre et la pureté des molécules	En moyenne 50 tests et contrôles	En moyenne 250 tests et contrôles
Potentiel immunogène	Faible	Élevé
Copies	**Identiques à leurs *princeps* : les génériques**	**Similaires à leurs *princeps* : les biosimilaires**
	GÉNÉRIQUES	**BIOSIMILAIRES**

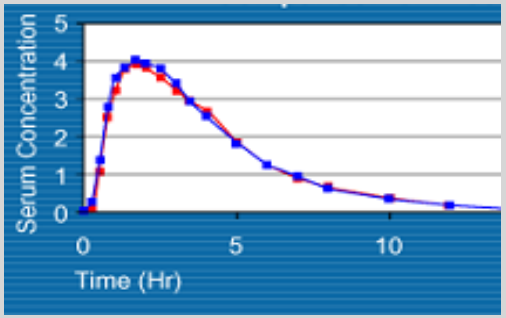
Source : F. Bocquet

Génériques
Cadre juridique (1)

- **Même composition qualitative et quantitative** en principe actif

- **Même forme pharmaceutique** que le médicament de référence

- **Études de biodisponibilité** pour démontrer la **bioéquivalence**



NON DEMANDÉES :

- **Études précliniques**

- **Études de toxicité**

- **Études d'efficacité et de tolérance chez l'homme**

Article L.5121-1 5°a) CSP

Génériques
Cadre juridique (2)

➔ Répertoire des génériques comprenant groupes génériques (*princeps* + génériques, commercialisés ou non) élaboré par ANSM

➔ Droit de substitution, mais pas de substitution si :

- refus du patient
- mention **exclusivement manuscrite** du prescripteur, pour des raisons particulières tenant au patient : « non substituable »

➔ *Substitution = règle*

➔ *Non substitution = exception*

➔ Tarifs forfaitaires de responsabilité (TFR) ➔ baisses de prix +++ *princeps* et génériques

Biosimilaires
Cadre juridique (1)

☞ **Médicaments biologiques similaires** *(Directive 2004/27/CE)*

- Des « copies » de produits biologiques
  - des **brevets** de produits biologiques qui tombent
  - **pas identiques**, mais **similaires** à un produit de référence
  - **même efficacité** et **même tolérance**
- Des différences par rapport aux génériques :
  - **dossier d'AMM complet** (clinique, préclinique et qualité pharmaceutique)
  - **extrapolation d'indication(s) possible**
  - **substitution autorisée en France** *(cf. LFSS 2014)*
  - **interchangeabilité** *(cf. LFSS 2017)*

Biosimilaires
Cadre juridique (2)

Définition du biosimilaire : une définition par défaut

« Lorsqu'un médicament biologique qui est similaire à un médicament biologique de référence ne remplit pas les conditions figurant dans la définition des médicaments génériques, en raison notamment de différences liées à la matière première ou de différences entre les procédés de fabrication du médicament biologique et du médicament biologique de référence, les résultats des essais précliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis ».

Article 10.4 de la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004

Biosimilaires
Cadre juridique (3)

Biosimilaire : procédure d'enregistrement centralisée (EMA)

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

L'enregistrement du biosimilaire :
exercice de comparabilité à une spécialité de référence

- **EFFICACITÉ**
- **TOLÉRANCE**
- **SÉCURITÉ**

Biosimilaires
Cadre juridique (4)

- **Molécules similaires** sur le plan de la **qualité**, de la **tolérance** et de la **sécurité**
- **Plan de gestion des risques (PGR)**
- Discussion au cas par cas avec l'EMA

Des extrapolations d'indications possibles !

Prouver : absence d'immunogénicité et profils d'impuretés comparables

DEMANDÉES

- **Études précliniques**

- **Études de toxicité**

- **Études d'efficacité et de tolérance chez l'homme**

Allégées : restreinte en nombre de patients

Biosimilaires
Cadre juridique (5)

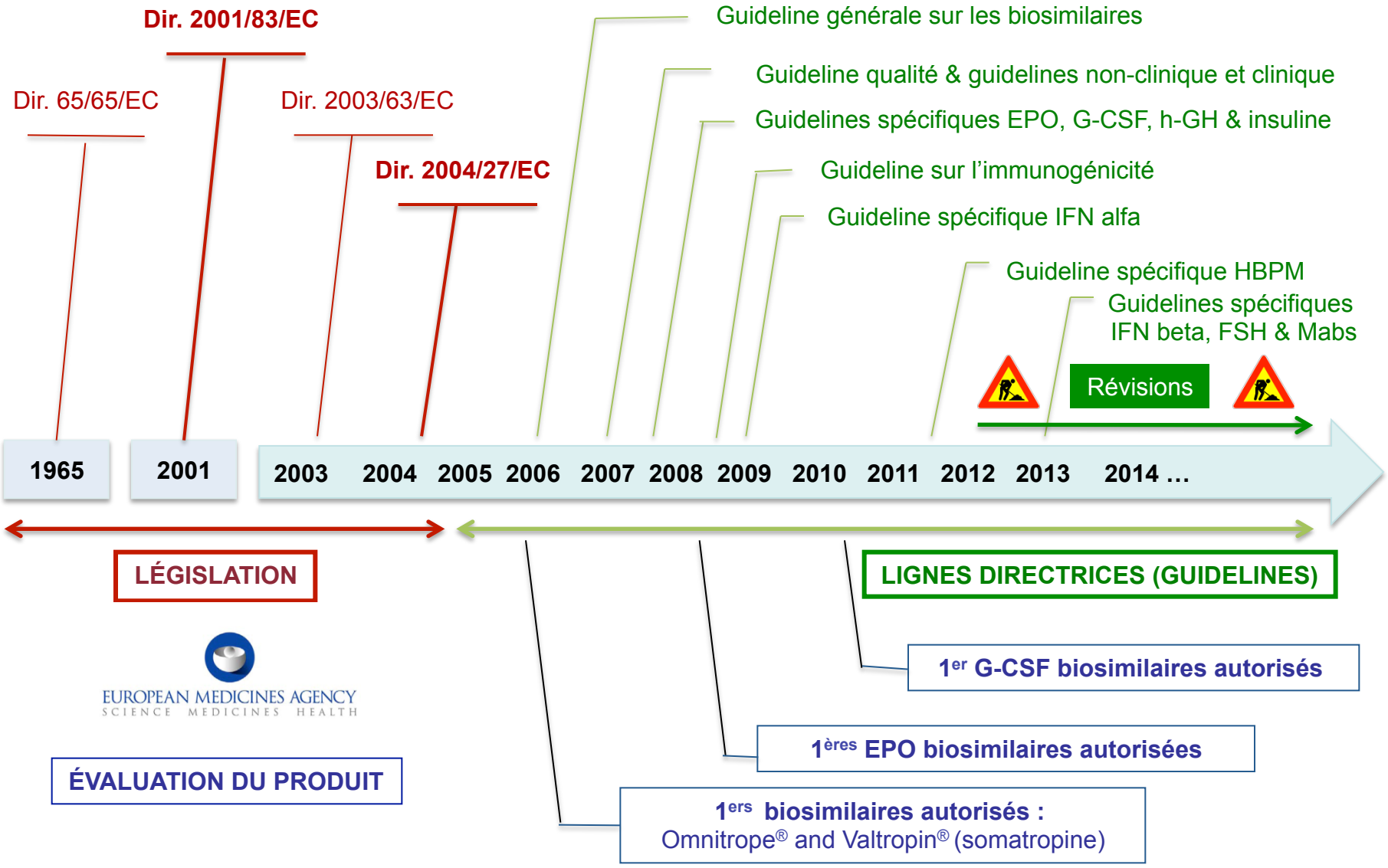
Extrapolation des indications thérapeutiques :
exercice de comparabilité à une spécialité de référence

EFFICACITÉ, TOLÉRANCE ET SÉCURITÉ SIMILAIRES ENTRE MÉDICAMENT DE RÉFÉRENCE ET BIOSIMILAIRE
(mêmes mécanismes d'action pharmacologique)

Exemples	Etudes réalisées dans l'indication déposée pour l'obtention de l'AMM	Extrapolation d'indications
EPO	Anémie chez patients atteints IRC/ anémie suite à chimiothérapie	Toutes indications
G-CSF	Neutropénie chez patients recevant une chimiothérapie	Toutes indications
INFLIXIMAB	Rhumatologie	Gastroentérologie Dermatologie

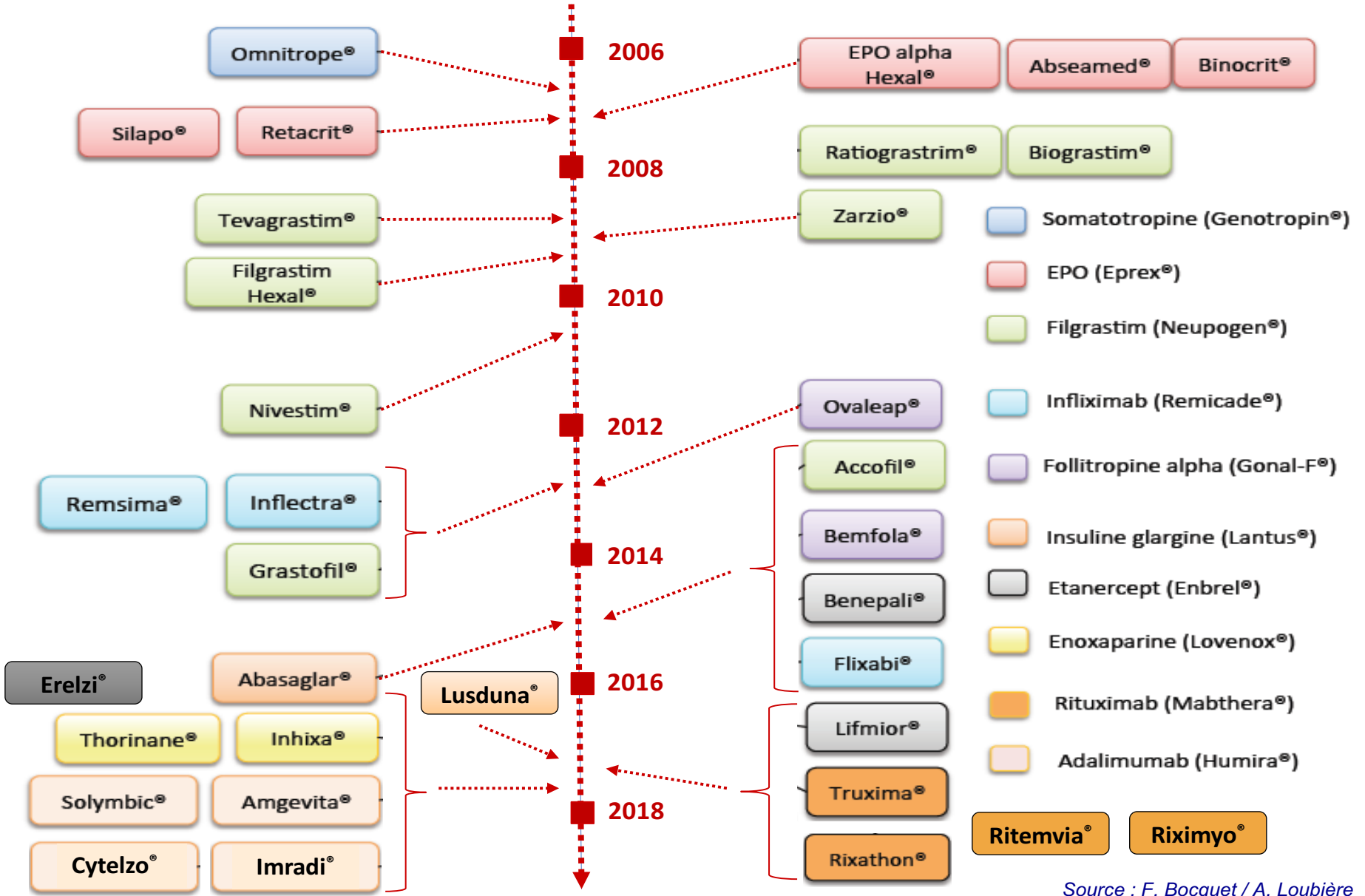
Source : ANSM, Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016, 27 pages

Cadre juridique des biosimilaires au sein de l'UE



Source : F. Bocquet

Biosimilaires ayant une AMM dans l'UE à janv. 2018



Source : F. Bocquet / A. Loubière

+ Momimia® et Terrosa® (teriparatide en 2017)

*+ Ontruzant® Herzuma® Kanjinti® - **trastuzumab** (Herceptin®) (sept. 2018)*

Différences entre génériques et biosimilaires

Générique	≠	Biosimilaire
Médicament d'origine chimique		**Médicament d'origine biologique**
Même composition quantitative et qualitative en PA que le *princeps* Bioéquivalence avec le *princeps* démontrée par des études de biodisponibilité		Mêmes propriétés physicochimiques et biologiques que le produit de référence Équivalence en terme d'innocuité et d'efficacité
Durée de développement : environ 3 ans		Durée de développement : 7 à 9 ans
Coûts de développement : peu élevés		Coûts de développement : très élevés
Procédé de fabrication identique à celui du *princeps*		Procédé de fabrication qui diffère à plusieurs niveaux par rapport à celui du produit de référence
Dossier d'AMM allégé par rapport au *princeps*		Même dossier d'AMM que le produit de référence (complet)
Mêmes indications thérapeutiques que le *princeps*		Indications thérapeutiques pouvant différer par rapport au produit de référence *(+ extrapolation d'indication)*
Substitution		Substitution pour primo-dispensation (LFSS 2014) Interchangeabilité (LFSS 2017)
Prix ville : – 60 % *vs princeps*		Prix ville : entre -20 et –40 % *vs* produit de référence

CHIMIQUE → IDENTIQUE

BIOLOGIQUE → SIMILAIRE

Source : F. Bocquet

BARRIÈRES ÉLEVÉES A L'ENTRÉE DES BIOSIMILAIRES SUR LE MARCHÉ

DÉVELOPPEMENT & PRODUCTION

L'exercice de comparabilité avec la spécialité de référence sur le plan de la qualité pharmaceutique

La démonstration de la similarité avec la spécialité de référence sur le plan clinique (efficacité, sécurité)

L'appréciation en continu de l'immunogénicité du produit

La bioproduction : des procédés complexes et des coûts importants

RÉGLEMENTAIRE

Des exigences scientifiques et techniques contraignantes pour leur enregistrement

La problématique de la substitution

La lente prise de position de l'OMS sur la question de la DCI

Mise en place de plans de gestion des risques lourds dans leur mise en œuvre

Le retard des États-Unis dans l'élaboration d'une réglementation dédiée

LFSS 2014
Biosimilaires

LFSS 2014

- *Art. 47 LFSS 2014* : **médicaments biosimilaires**
  - Création d'une **liste de référence** des **groupes biologiques biosimilaires**
  - **Prescription** *(art. L.5125-23-2 CSP)*
    - initiation de prescription (« patients naïfs ») *versus* renouvellement de prescription
  - **Dispensation** *(art. L.5125-23-3 CSP)*
    - instauration d'un **droit de substitution** pour les pharmaciens d'officine, **uniquement** pour l'**initiation du traitement**

    ➔ *Décret en Conseil d'Etat non publié à ce jour*

LFSS 2014
Biosimilaires - Liste

LFSS 2014

- Art. 47 : **médicaments biosimilaires**
  - création d'une **liste de référence** des **groupes biologiques biosimilaires**
  - liste établie par ANSM
  - liste précisant :
    - nom des médicaments biologiques concernés (médicament biologique de référence + biosimilaires)
    - dosage
    - posologie
    - indication(s) thérapeutique(s)

Biosimilaires

Décret du 12 juillet 2016

Liste des groupes biologiques similaires (1)

- *Décret n°2016-960 du 12 juillet 2016* - Liste des **groupes biologiques similaires** précisant :
  - nom du médicament biologique de référence et noms des médicaments biologiques similaires
    - dosage
    - forme pharmaceutique
    - dénomination commune de la substance active
    - titulaire AMM ou exploitant
    - posologie
    - indication(s) thérapeutique(s)
    - (excipients à effet notoire)
  - gestion de la liste par ANSM ➔ 11 DCI (princeps + biosimilaires + EEN) *(décision du 18 septembre 2017)*

Substance active	Médicament de référence	Médicament biologique similaire
Adalimumab	HUMIRA	• AMGEVITA • SOLYMBIC
Enoxaparine	LOVENOX	• INHIXA • THORINANE
Epoetéine	EPREX	• EPOETINE ALFA HEXAL • BINOCRIT • ABSEAMED • SILAPO • RETACRIT
Etanercept	ENBREL	• BENEPALI
Filgrastim	NEUPOGEN	• TEVAGRASTIM • RATIOGRASTIM • FILGRASTIM HEXAL • ZARZIO • NIVESTIM • GRASTOFIL • ACCOFIL
Follitropine alfa	GONAL-f	• OVALEAP • BEMFOLA
Infliximab	REMICADE	• REMSIMA • INFLECTRA • FLIXABI
Insuline Glargine	LANTUS	• ABASAGLAR • LUSDUNA
Rituximab	MABTHERA	• TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	• OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	• MOVYMIA • TERROSA

Liste modifiée en octobre 2017, juin, août, novembre 2018

Source : ANSM, Décision du 18 septembre 2017

LMSS 2016
Médicaments biologiques

LMSS 2016

- *Art. 149 LMSS 2016* :
  - **Prescription** des **médicaments biologiques en DCI + nom de marque** *(art. L.5121-1-2 CSP)*

Biosimilaires
Rapport ANSM - mai 2016

§6. Bon usage des médicaments biosimilaires

« Au vu de l'évolution des connaissances et de l'analyse continue des données d'efficacité et de sécurité des médicaments biosimilaires au sein de l'Union européenne, il ressort qu'une position excluant formellement toute interchangeabilité en cours de traitement ne parait plus justifiée.

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. »*

Source : ANSM, Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016, 27 pages

Biosimilaires
LFSS 2017

Source : PLFSS 2017, Dossier de presse, 23 sept. 2016

Assurer la pertinence des prises en charge

Les dernières recommandations de l'ANSM permettent de faire évoluer le cadre législatif relatif aux médicaments biosimilaires. En effet suite à une réflexion de l'Agence européenne du médicament (EMA) sur les médicaments biologiques, les recommandations des autorités de certains Etats membres ont évolué et l'ANSM a également estimé nécessaire d'adapter ses recommandations. Ainsi, l'interchangeabilité est désormais possible en cours de traitement sous certaines conditions.

La mesure tire toutes les conséquences de l'évolution de cette doctrine en permettant l'interchangeabilité à tout moment du traitement sous le contrôle du prescripteur. Cette disposition permettra de lever les freins au référencement et à l'utilisation des médicaments biosimilaires à l'hôpital.

➔ *Art. 96 LFSS 2017 du 23 décembre 2016*

Biosimilaires

Prescription – modification art. L.5125-23-2 CSP

LFSS 2014

☞*Art. L.5125-23-2 CSP (LFSS 2014)*

« *Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique … , il porte sur la prescription la mention expresse « en initiation de traitement ».*

~~*Lors du renouvellement du traitement, sauf dans l'intérêt du patient, le même médicament biologique que celui initialement délivré au patient est prescrit et le prescripteur porte sur la prescription la mention expresse « non substituable, en continuité de traitement ».*~~

~~*Dans tous les cas,*~~ *le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite.* »

Biosimilaires

Prescription – modification art. L.5125-23-2 CSP

LFSS 2017

☞*Art. L.5125-23-2 CSP (art. 96 LFSS 2017)*

« *Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un médicament biologique … , il porte sur la prescription la mention expresse « en initiation de traitement ».*

Dans le cas où il initie un traitement avec un médicament biologique, le prescripteur informe le patient de la spécificité des médicaments biologiques et, le cas échéant, de la possibilité de substitution. Le prescripteur met en œuvre la surveillance clinique nécessaire.

Le prescripteur peut exclure, pour des raisons particulières tenant au patient, la possibilité de substitution par la mention expresse "non substituable" portée sur la prescription sous forme exclusivement manuscrite. »

Biosimilaires
Dispensation - art. L.5125-23-3 CSP

LFSS 2014

- **Dispensation** *(art. L.5125-23-3 CSP)*
- instauration d'un **droit de substitution** pour les pharmaciens d'officine pour les médicaments biologiques
- médicament biologique inscrit sur liste ANSM
- **uniquement** pour l'**initiation du traitement** ou afin de **permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire**
- si pas d'exclusion par le prescripteur
- inscription du médicament délivré sur ordonnance et information du prescripteur

LFSS 2017

- ~~renouvellement : même médicament biologique~~ *(suppression alinéa 7)*

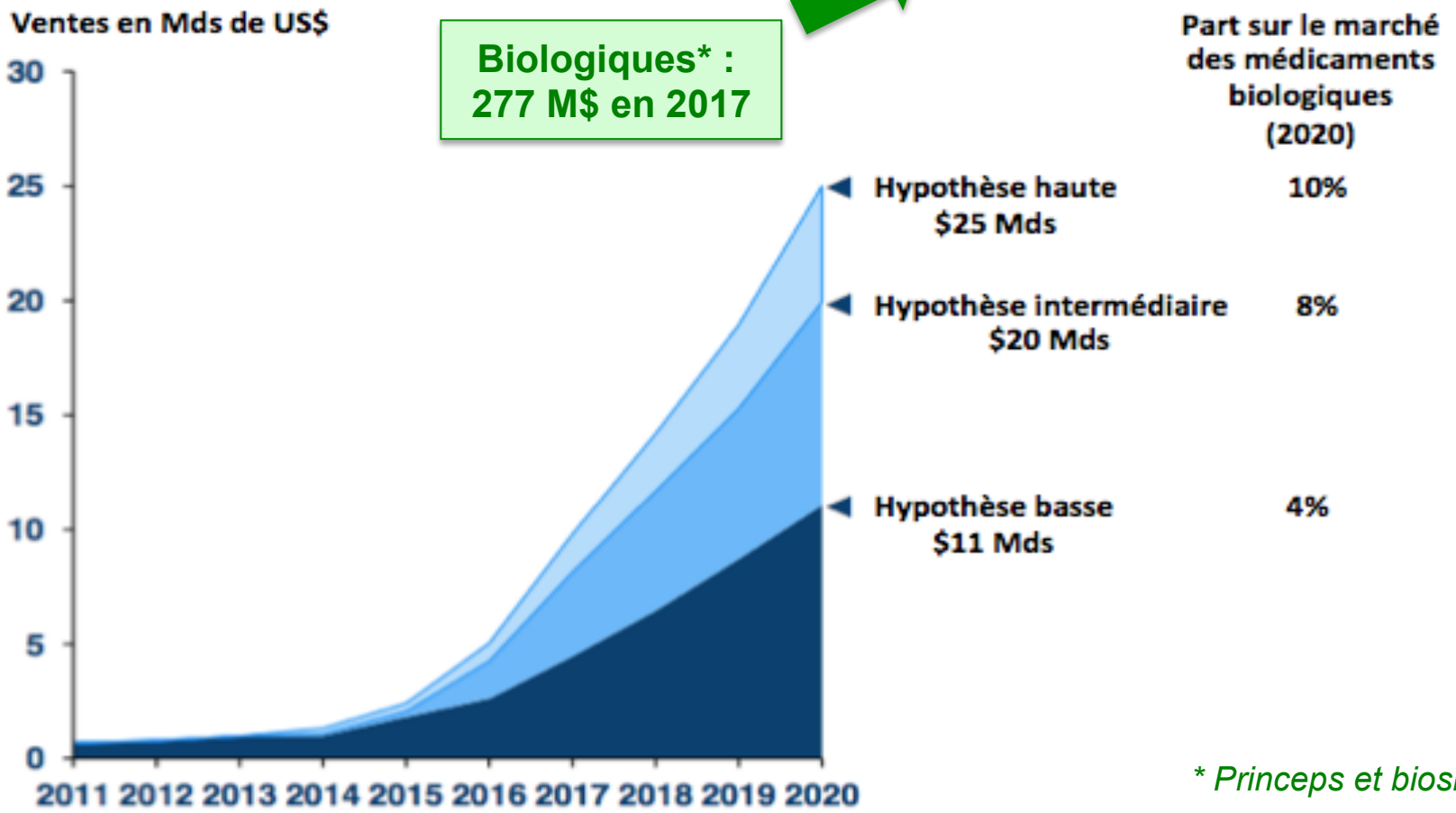
➔ *Décret en Conseil d'Etat non publié à ce jour*

Biosimilaires

Quelques données économiques (1)

Biologiques* : 452 Md$ en 2022

Biologiques* : 277 M$ en 2017



** Princeps et biosimilaires*

Sources : IMS, dcc 2011, IQVIA, sept. 2018

Biosimilaires

Quelques données économiques (2) – Europe

DCI	2014	T3 2018
Filgrastim	> 80 %	> 90 %
Epoétine alfa	< 50 %	> 70 %
Infliximab	< 5 %	> 60 %
Rituximab	-	> 40 %
Etanercept	-	> 35 %
Trastuzumab	-	↑ rapide

- Des parts de marchés variables en fonction des pays [≈1 % au Luxembourg - > 65 % en Autriche - France ≈ 40 % en 2018]
- Une situation contrastée en fonction des médicaments
- Des prises de parts de marché de + en + rapides

Sources : Iqvia, Simon Kucher, autres rapports
P. Paubel. Pharmaceutiques, 8 nov. 2018

Biosimilaires

Quelques données économiques (3) – France Hôpital

DCI	Circuit *	T3 2018	AP-HP	RESAH
Filgrastim	H + V	> 90 %	≈100 %	
Epoétine alfa	H + V	> 40 %	0 %	
Infliximab	H	> 55 %	≈90 %	75 %
Rituximab	H	> 50 %	≈90 %	80 %
Etanercept	(H) + V	> 10 %	-	
Trastuzumab	H	↑ rapide	-	↑ rapide

** H : circuit hospitalier*
V : circuit ville

- Un impact majeur de procédures de passation des marchés hospitaliers : appel d'offres (mais nécessité +++ d'un consensus médical et respect des principes des marchés publics)
- Des baisses de prix plus importantes à l'hôpital qu'en ville (-50% à -75% en 2 ans, voire > à - 90 % pour G-CSF)

Source : P. Paubel. Pharmaceutiques, 8 nov. 2018

Biosimilaires
Quelles incitations ?

- Des expériences étrangères délicates à analyser (All, It, GB, Dan,…)
- En France :
  - CAQES : indicateurs de suivi depuis 2018 ➔ 70 %
  - Stratégie nationale de santé 2022 : objectif 80 %
  - Expérimentations art. 51 LFSS 2018 (pour étanercept et insuline glargine) : 45 établissements retenus (30 % des économies obtenues en PHEV au lieu de 20 %) ➔ à étendre à l'adalimumab +++
  - ROSP pour insuline glargine
  - Doctrine CEPS ville et hôpital

Source : P. Paubel. Pharmaceutiques, 8 nov. 2018

Biosimilaires
Conclusion (1)

➔Pour les industriels des coûts de R&D très importants : 70 à 200 M€ *versus* 2 à 5 M€ pour les génériques

➔Liste des groupes biologiques similaires établie par ANSM à mettre à jour régulièrement

➔Décret d'application LFSS 2014 pour biosimilaires (en attente) ?

➔Position ambiguë des autorités sanitaires (art. 47 LFSS 2014, art. 96 LFSS 2017, ANSM)

➔Efficacité des mesures incitatives du gouvernement ?

➔Rôle +++ des prescripteurs

➔Décision partagée avec les patients

Biosimilaires
Conclusion (2)

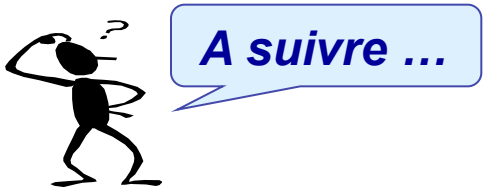
➔Prix :

- des réductions de prix plus faibles que pour les génériques ?
- de - 30 % jusqu'à - 75 à – 90 % ?

➔Pas de modèle économique unique pour les génériques, les biosimilaires, mais des modèles distincts par produit

➔CAQES, SNS 2022 : des objectifs à atteindre …

➔Obsolescence des 1ères générations de produits copiés avec les biosimilaires *versus* les 2ème et 3ème générations de produits *(forme pégylée, voie SC, associations…)*



Biosimilaires
Lexique (sélection)

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé *(ex Afssaps)*
CAQES	Contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficience des soins
CEPS	Comité économique des produits de santé
CME	Commission médicale d'établissement
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
COMEDIMS	Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles
CSP	Code de la santé publique
DCI	Dénomination commune internationale
EEN	Excipient à effet notoire
EMA	*European Medicines Agency*
HAS	Haute autorité de santé
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
LEEM	Les Entreprises du Médicament
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGR	Plan de gestion des risques
PHEV	Prescriptions hospitalières exécutées en ville
SNS	Stratégie nationale de santé
TFR	Tarif forfaitaire de responsabilité