

PRÉCISIONS SUR LES BIOSIMILAIRES

- SE **FAMILIARISER** AVEC LES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES
- CONNAÎTRE LES BASES DES MÉDICAMENTS **BIOSIMILAIRES**
- CONNAÎTRE LA **POSITION DES DIFFÉRENTS** PAYS SUR L'AVÈNEMENT DES BIOSIMILAIRES
- **APPRÉCIER** LE RÔLE DES PHARMACIENS
- S'OUTILLER AFIN DE RÉPONDRE **AUX BESOINS DES PATIENTS**

OBJECTIFS DE LA PRÉSENTATION

PLAN



REVUE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES



INTRODUCTION AUX BIOSIMILAIRES



DIFFÉRENTS PAYS, DIFFÉRENTES APPROCHES



OPPORTUNITÉS ET RÔLES DES PHARMACIENS





CONCLUSION



POURQUOI CE SUJET?

«Citation d'un article»





REVUE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

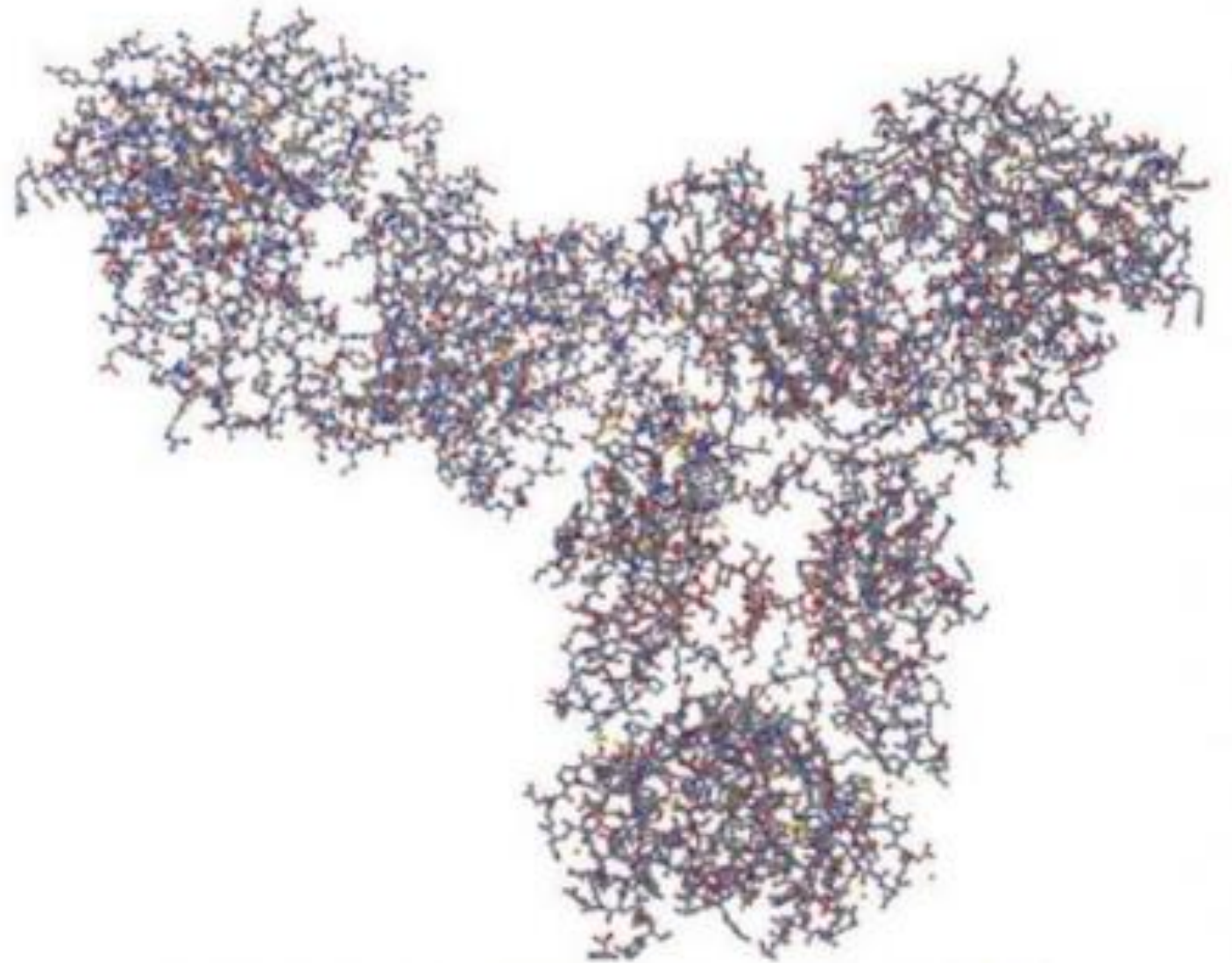


REVUE DES MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

- Les médicaments biologiques proviennent d'organismes vivants ou de leurs cellules
- Exemples
 - Insuline
 - Hormone de croissance
 - Anticorps monoclonaux
 - Vaccins



Aspirin 180 Da



Monoclonal Antibody ~150,000 Da

Innovative Treatments

Biological medicines are produced using living organisms.

**Small molecule
drugs (Chemical)**



Aspirin
21 atoms



Small biologic



Somatotropin
3.091 atoms



Large biologic



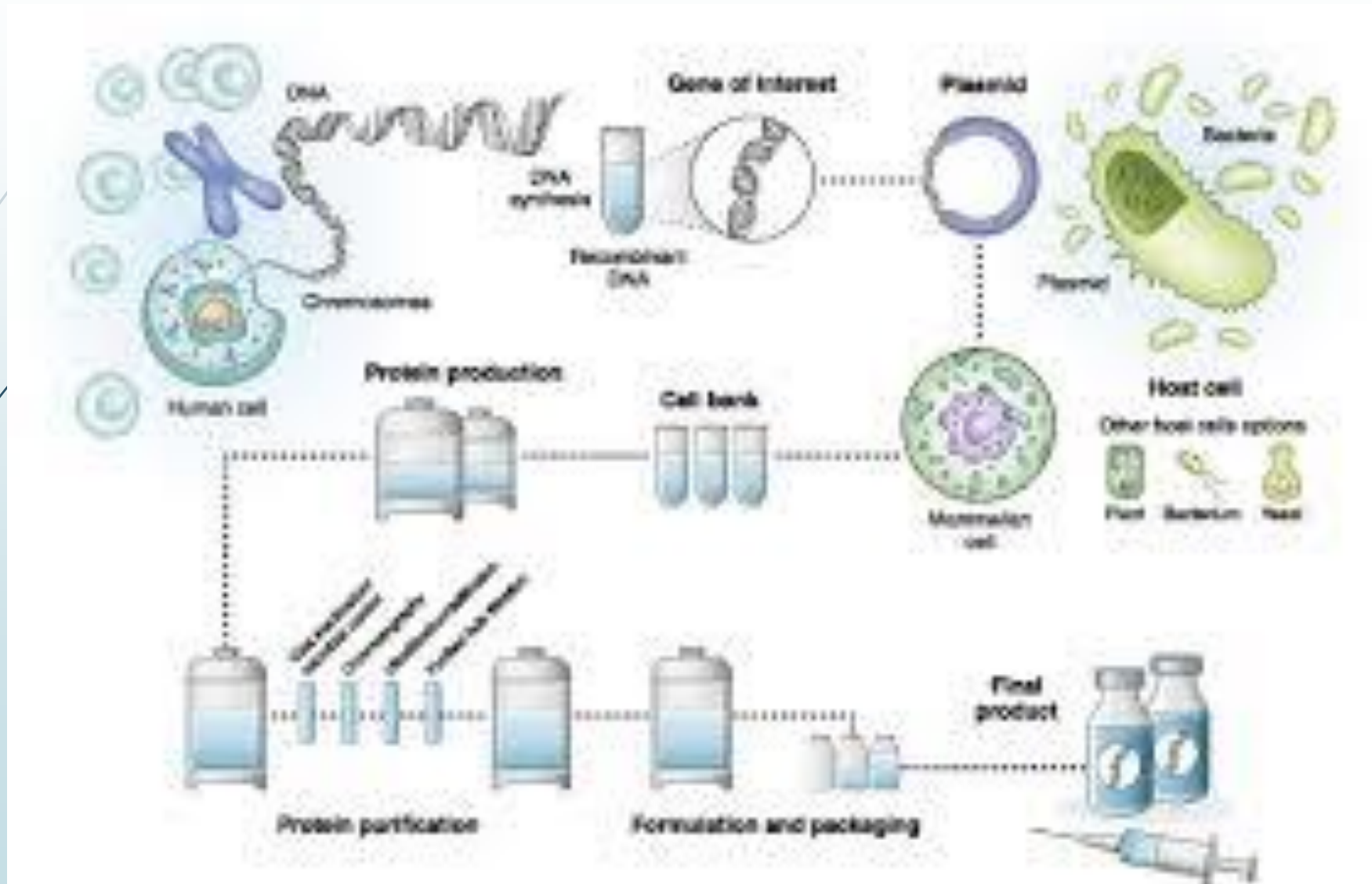
IGG Antibody
~ 25.000 atoms



complexity

Biologics are not medicine like aspirin, which is made with chemicals. To get an idea of the relative size and complexity of molecules in chemical drugs versus biologics, compare a simple rowboat to a schooner and to a cruise liner.

SYNTHÈSE ET FABRICATION

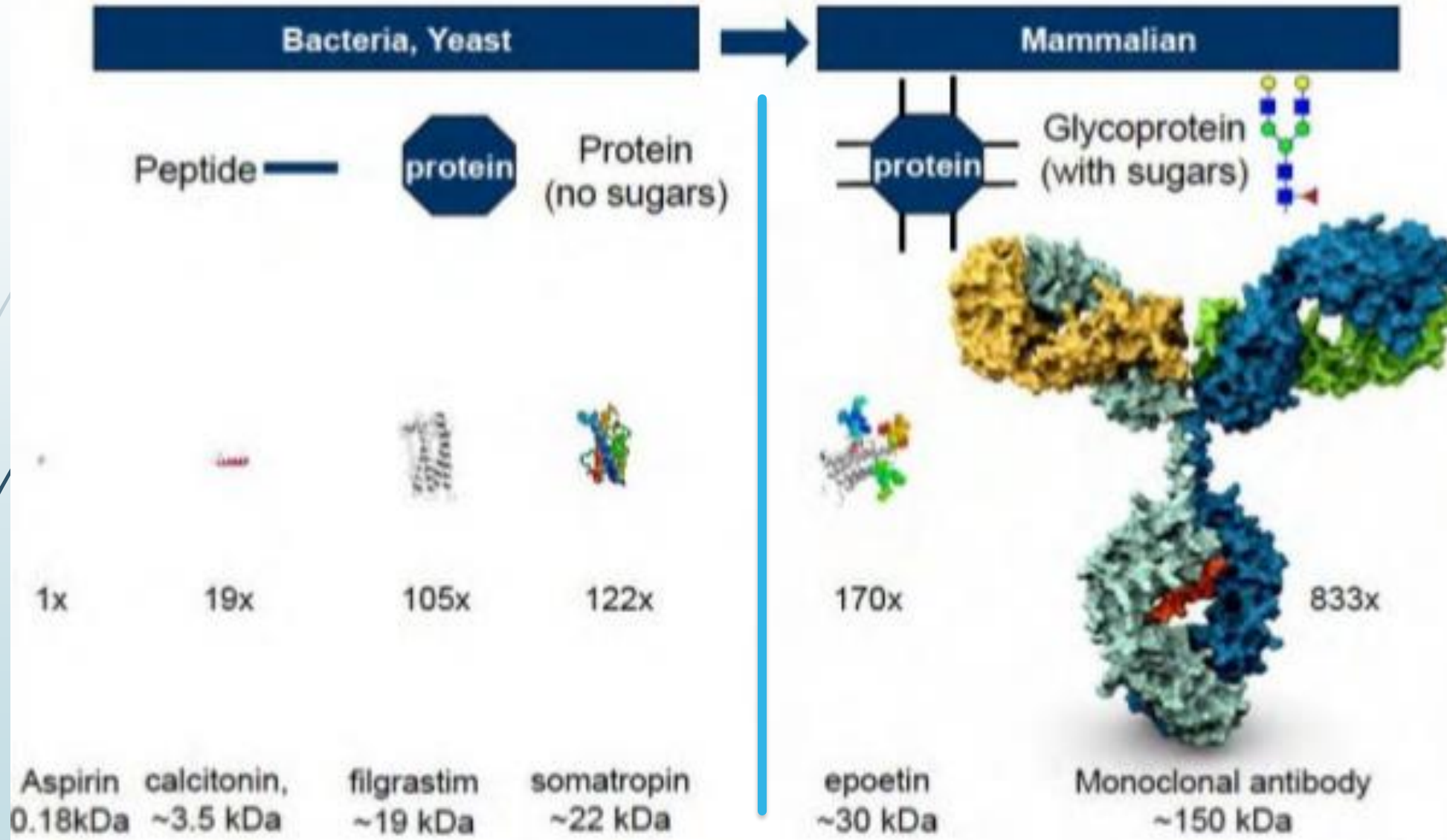




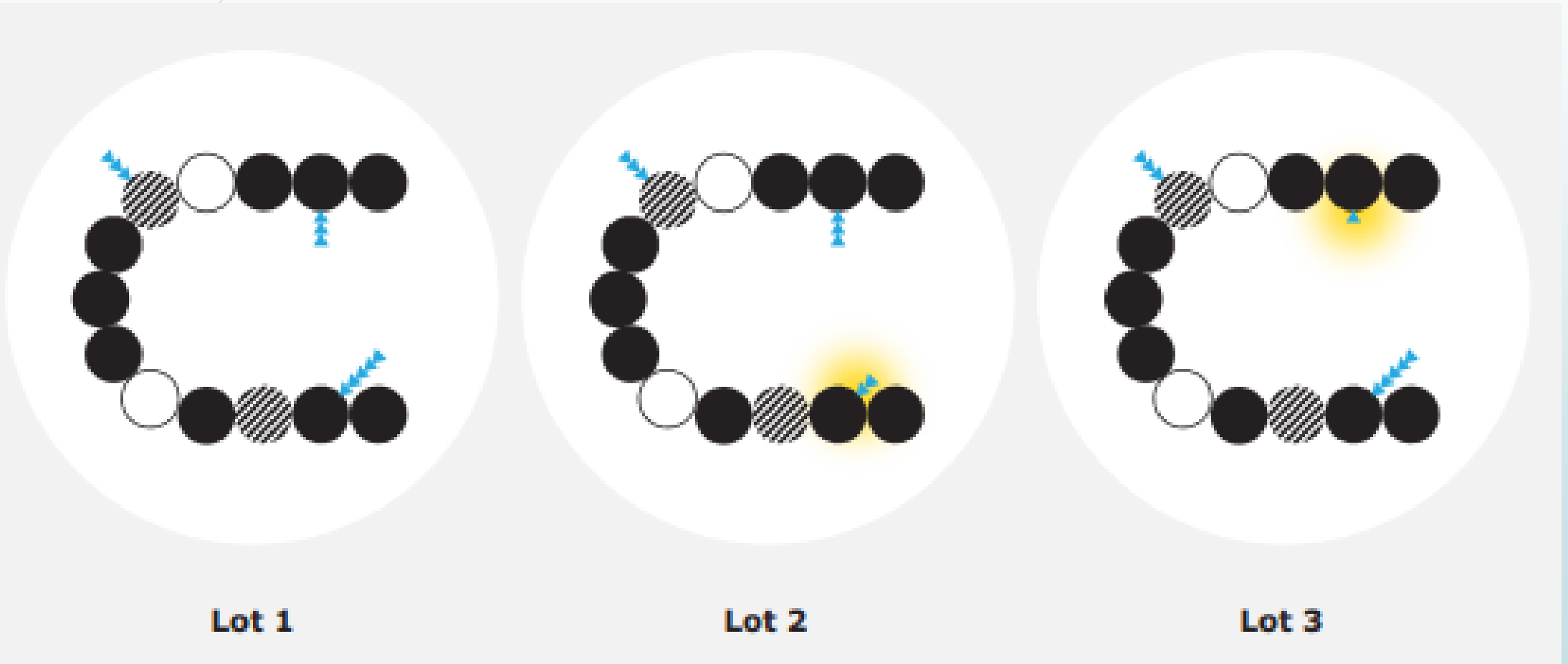
VIDÉO

- <https://www.youtube.com/watch?v=DrJnbGe8kdE&t=190s>

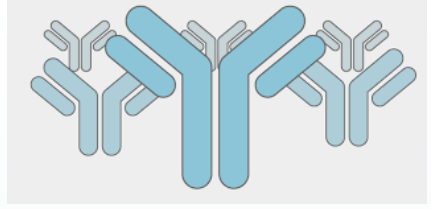
PLUS C'EST VOLUMINEUX...



DIFFÉRENCES ENTRE DIFFÉRENTS LOTS D'UN MÊME BIOLOGIQUE

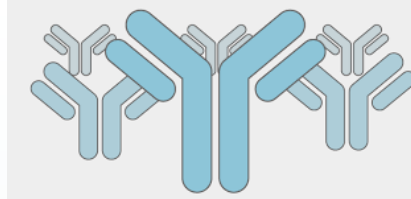


EXEMPLE DES ANTICORPS MONOCLONAUX (mAb)

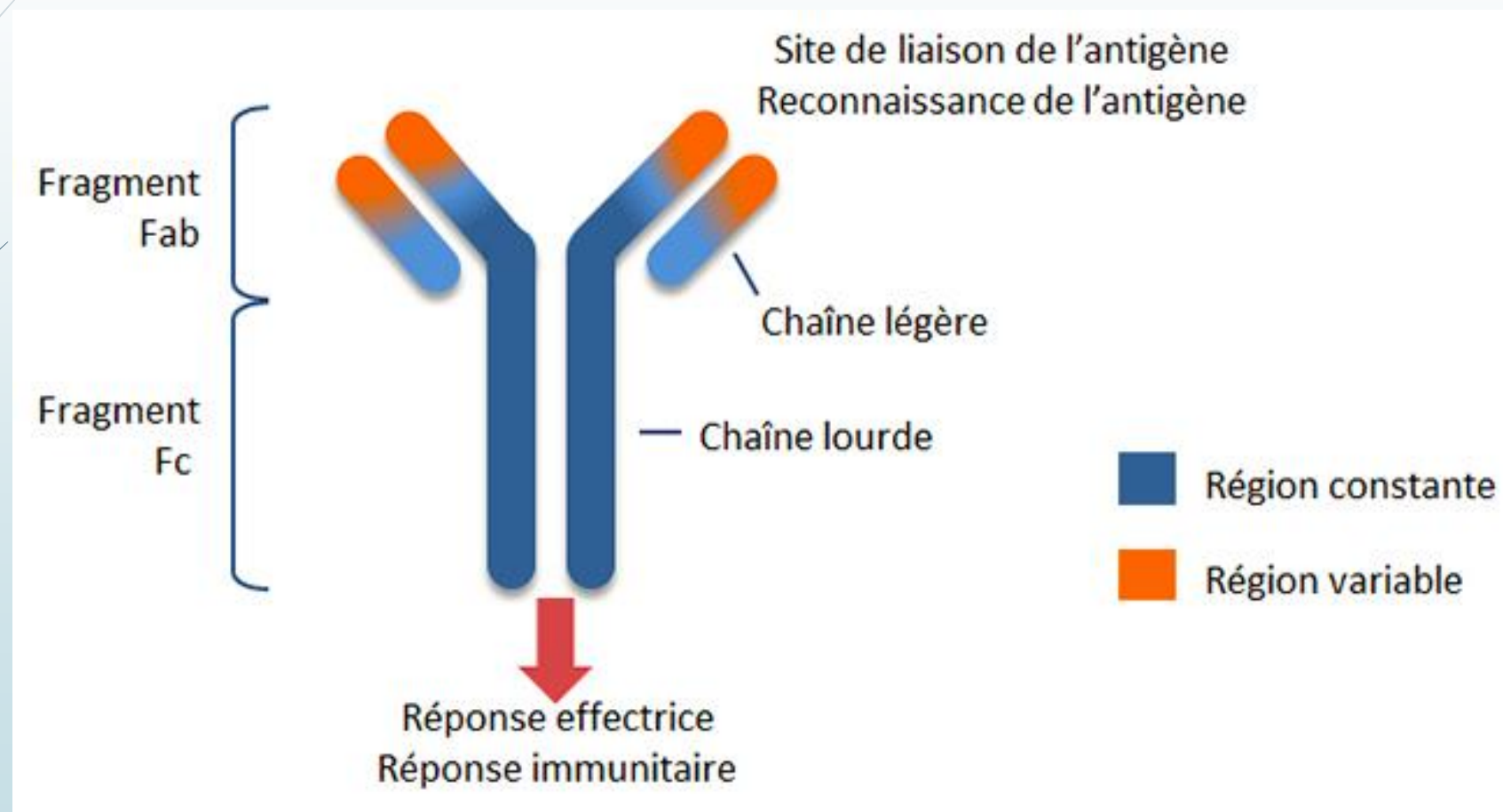


HISTORIQUE

- **1975** – mise au point de la technique de production des anticorps monoclonaux
- **1984** – anticorps monoclonaux chimérique homme/souris
- **1986** - premier mAb sur le marché: muromomab (anti-CD3)
- **1989** – mAb humanisés
- **1994** – production de mAb humains par des souris transgéniques/trans-chromosimiques
- **1998** – Remicade aux USA
- Depuis 1985 ~ 100 mAb définis comme médicaments
 - Accélération de la fréquence d'approbation



EXEMPLE DES ANTICORPS MONOCLONAUX (mAb)



STRUCTURE DES mAbs

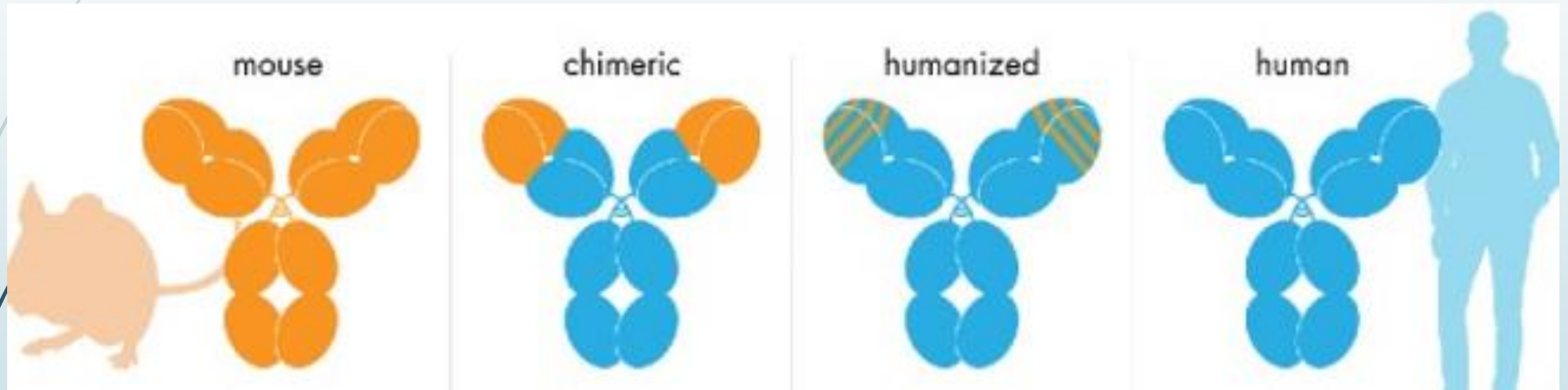
Fusion récepteur/Fc RÉCEPTEUR Fc FUSIONNÉ À LA PARTIE Fc D'UN ANTICORPS HUMAIN

Chimérique ANTICORPS FAIT D'UNE PARTIE HUMAIN Fab ANIMALE ET Fc HUMAINE

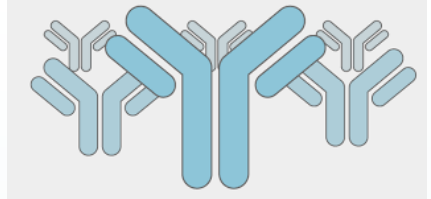
Humanisé ANTICORPS CHIMÉRIQUE CONTENANT UNE PLUS GRANDE PORTION HUMAINE

Humain

STRUCTURE DES mAbs



NOMENCLATURE – AVANT 2017



PRÉFIXE

- ALÉATOIRE – pour donner une identité à la molécule

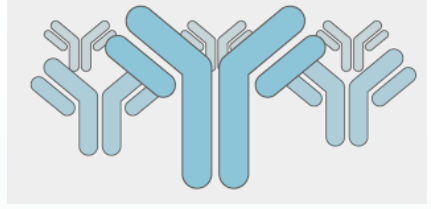
SUBSTANCE

- DÉSIGNE LA CIBLE
- «ci» CV; «so» os; «tu» tumeur; «ki»: IL; «li»: immunomodulateur, etc.

SUFFIIXE

- DÉSIGNE NATURE
- **-ximab**: chimérique; **-zumab**: humanisé; **-umab**: humain

NOMENCLATURE – APRÈS 2017



PRÉFIXE

- ALÉATOIRE – pour donner une identité à la molécule

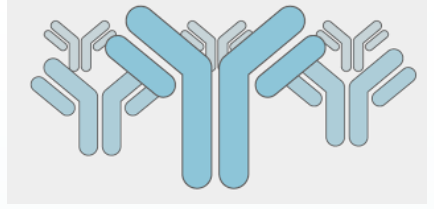
SUBSTANCE

- DÉSIGNE LA CIBLE
- «ci» CV; «so» os; «tu» tumeur; «ki»: IL; «li»: immunomodulateur, etc

SUFFIIXE

- mAb

NOMENCLATURE – EXEMPLE



USTE-**KI-MU**-MAB

ALÉATOIRE / IL-23 / IL-19 HUMAN

ERE-**NU**-MAB

ALÉATOIRE SYSTÈME NERVEUX

PLUSIEURS INDICATIONS

PAR

- Humira
- Remicade
- Stelara

MII

- Humira
- Remicade
- Stelata

SCLEROSE EN PLAQUE

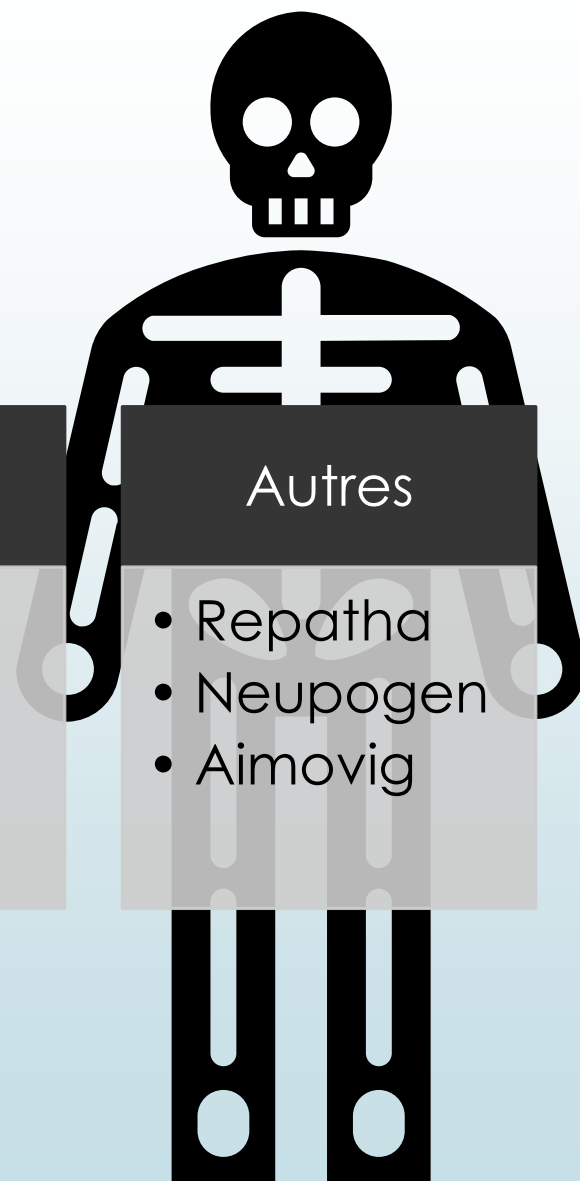
- Ocrevus
- Glatec
- Rebif

CANCERS

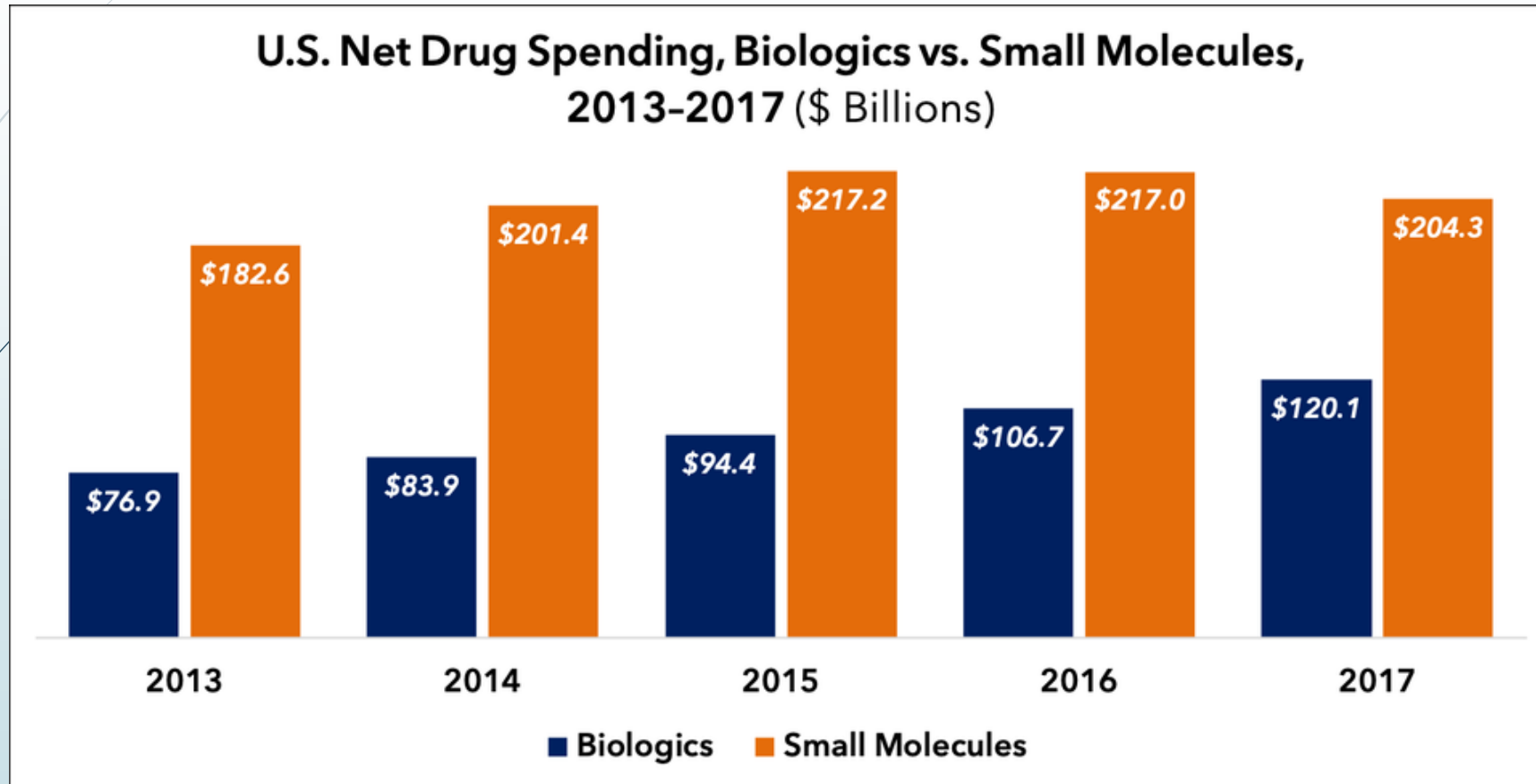
- Rituxan
- Tecentriq
- Herceptin

Autres

- Repatha
- Neupogen
- Aimovig

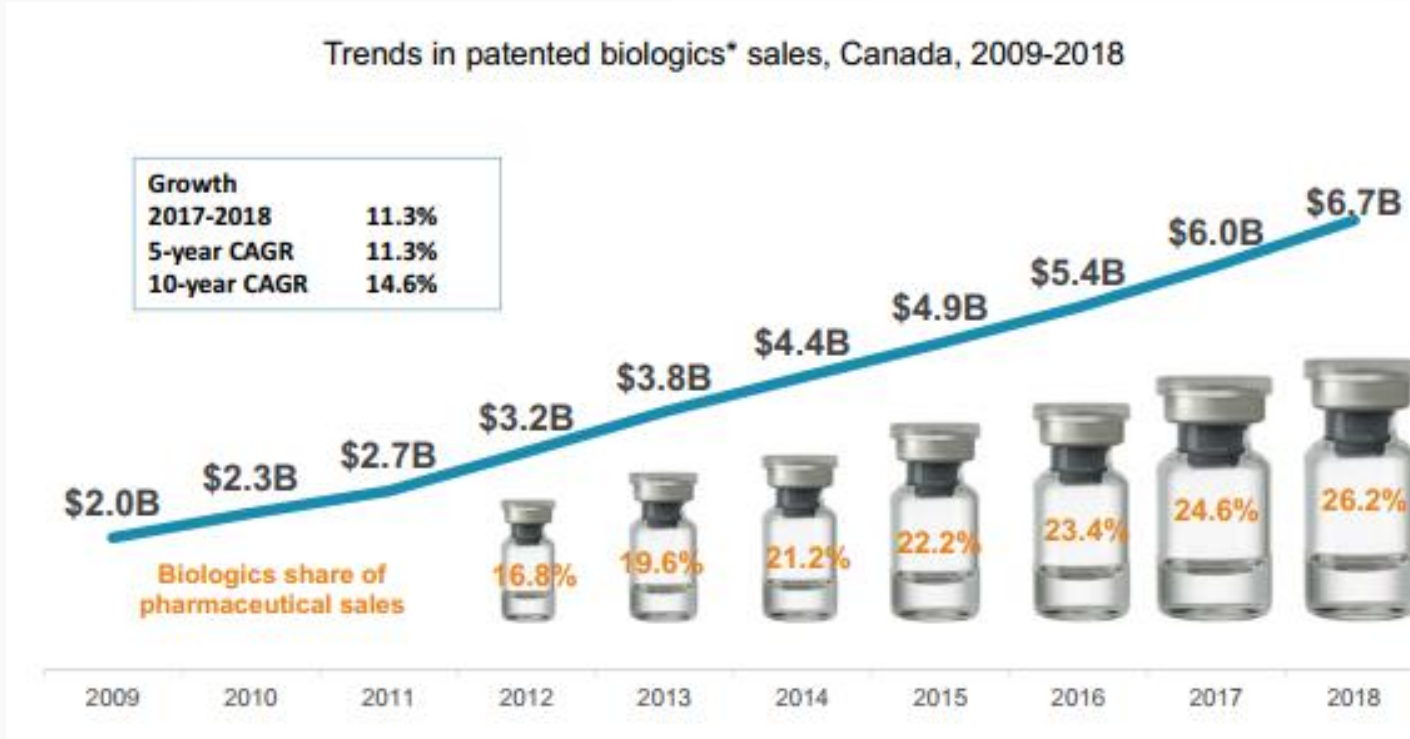


ÉCONOMIE DES BIOLOGIQUES



Biologic Medicines: The Biggest Driver Of Rising Drug Prices, 8 mars 2019

PART DE MARCHÉ



MIDASTM Database, prescription retail and hospital markets, 2018, IQVIA.

*Includes biologics patented in Canada as of 2017.

MARKET SNAPSHOT

23%
Biologics' share of
prescription purchases in Canada

2%
Biologics' share of
prescriptions dispensed

Source: QuintilesIMS, Canadian Drug Stores and Hospital Purchases and Canadian CompuScript. Year ending December 2015.



LES BIOSIMILAIRES

DÉFINITIONS

► MÉDICAMENT GÉNÉRIQUE

- une **reproduction** d'un médicament d'origine, connu sous le nom de produit de référence.
- contient les mêmes ingrédients médicamenteux que le médicament d'origine + considéré comme **équivalent** au produit de référence sur le plan thérapeutique
- les études qui comparent le médicament générique et le médicament d'origine sont des **études comparatives de biodisponibilité**
- la demande d'inscription se fait entre autre suite à une preuve de **bioéquivalence**
- Règle **du 80%-125%**: Cmax et ASC entre 80% - 125% du produit original



DÉFINITIONS

► MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE

- autrefois appelé **produit biologique ultérieur**
- médicament biologique qui fait son entrée sur le marché canadien **après une première version innovatrice** dite de référence et qui présente une **similarité** établie avec ce produit
- leur approbation repose sur la démonstration d'une **similarité** entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence en matière de qualité **physicochimique** et **biologique** + des données **cliniques** et **non cliniques** comparativement à un médicament innovateur.
- médicaments **de marques hautement similaire** aux produits de référence, mais **PAS identique**

SIMILAIRE ≠ IDENTIQUE

Biologiques sont de (très) grosses molécules avec des structures complexes

+

Procédé de fabrication utilisant la biotechnologie

=

Impossible de répliquer le produit final*

*même entre lots d'un même fabricant!

CAN THEY BE REPRODUCED?

Can small-molecule medicines be reproduced?

Yes. Small molecule drugs are relatively small in structure and can typically be completely defined, very well-characterized, and entirely reproduced.



Source:

<http://fdabiosimilars.e-paga.com/course/framework/Index.html#>

Can large-molecule medicines (biologics) be reproduced?

No. In contrast to most small molecule drugs that are chemically synthesized and more easily characterized, most biological (large-molecule) products are complex molecules that are not as easily characterized. In addition, biological products come with unique challenges that need to be managed throughout the manufacturing process.



Source:

<http://fdabiosimilars.e-paga.com/course/framework/Index.html#>

PLUSIEURS BIOSIMILAIRES

Original biologic



Biosimilars



CRITÈRES DE SIMILARITÉ

INNOCUITÉ

EFFICACITÉ

PURETÉ

DÉVELOPPEMENT DES BIOSIMILAIRES



**Produits difficiles à
caractérisés**



Dépenses en R&D importantes

Études de phases I et III



Coûts élevés de production



LES BIOSIMILAIRES DANS LE MONDE

UNION EUROPÉENNE



- Règlementation sur les biosimilaires depuis 2004
- Premier biosimilaire approuvé en 2006
- Plusieurs lignes directrices concernant les biosimilaires
- Brevet des produits biologiques ~ 10 ans

UNION EUROPÉENNE



- Au cours des dix dernières années, l'UE a approuvé le plus grand nombre de médicaments biosimilaires dans le monde.
- ~ 40 biosimilaires approuvés en date de mai 2018, 15 molécules
- Réglementation qui a influencé le développement des biosimilaires dans le monde



UNION
EUROPÉENNE

BIOSIMILAIRES APPROUVÉS

VALTROPIN (SOMATROPIN, 2006)

ABSEAMED (EPOETIN, 2007)

BIOGRASTIM (NEUPOGEN, 2008)

ABASAGLAR (LANTUS, 2014)

BEMFOLA (GONAL-F, 2014)

BENEPALI (ENBREL, 2016)

FLIXABI (INFLIXIMAB, 2016)

INHIXA (LOVENOX, 2016)

AMGEVITA (HUMIRA, 2017)

BLITZIMA (RITUXAN, 2017)

INSULIN LISPRO (HUMALOG, 2017)

MOVYMIA (FORTEO, 2017)



UNION
EUROPÉENNE
(SUITE)

BIOSIMILAIRES APPROUVÉS

ONTRUZANT (HERCEPTIN, 2017)

FULPHILA (NEULASTA, 2018)

MVASI (AVASTIN, 201)(

*Un produit par molécule; il peut avoir plusieurs produits pour le même biologique de référence

UNION EUROPÉENNE



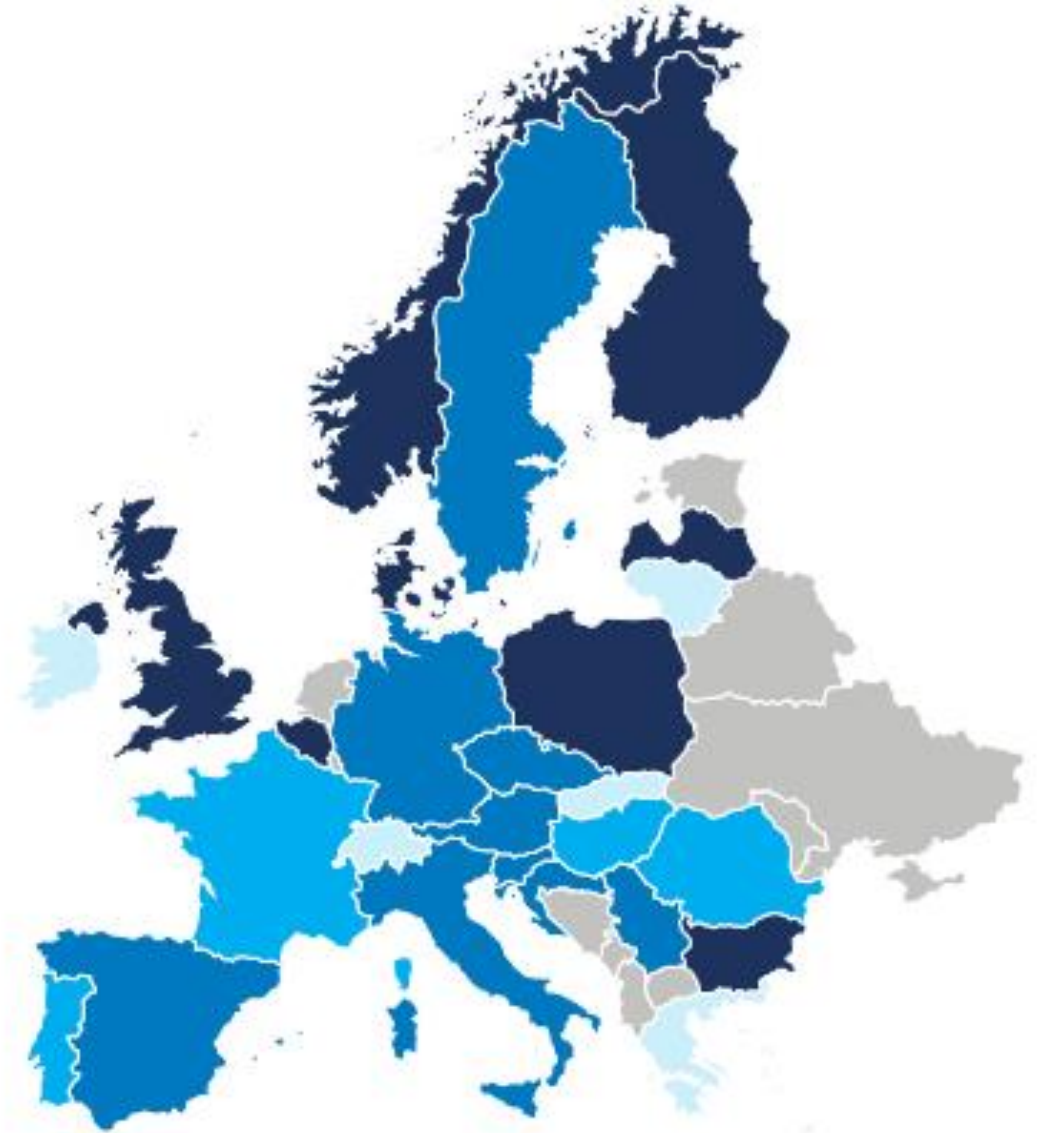
- Marché qui devient mature
- 2,5 milliards \$ en 2017 → 4 milliards 2018
- Dans certains marchés, biosimilaires rituximab ont 70% - 80% de part de marché
- Infiximab: de 5% → 30% de part de marché en France entre 2015 et 2018
- Économies estimées entre 11,8 et 33,4 milliards € entre 2007-2020
- Moins grand intérêt quand il s'agit de produits distribués en pharmacie communautaire ou en auto-injection: éducation des patients sur l'usage des biosimilaires?

Biosimilars Can Save Lives And Cost Less, Forbes, aout 2014

BIOSIMILAIRES DE INFLIXIMAB EUROPE

Penetration of infliximab biosimilars

Estimated % of total infliximab volumes



ÉTATS-UNIS



- 2009: Biologics Price Competition and Innovation Act (BPCI Act)
- Objectif: approbation facilitée pour les biosimilaires
- Premier biosimilaire approuvé en 2015 (filgrastim)
- 23 biosimilaires approuvés pour 9 molécules
- Plusieurs lignes directrice pour guider des manufacturiers dans les exigences du développement des biosimilaires
- Plusieurs nouvelles approbations depuis 2017

ÉTATS-UNIS

BIOSIMILAIRES APPROUVÉS*

ZARXIO (NEUPOGEN, 2015)

AMJEVITA (HUMIRA, 2016)

ERELZI (ENBREL, 2016)

INFLECTRA (REMICADE, 2016)

OGIVRI (HERCEPTIN, 2017)

MVASI (AVASTIN, 2017)

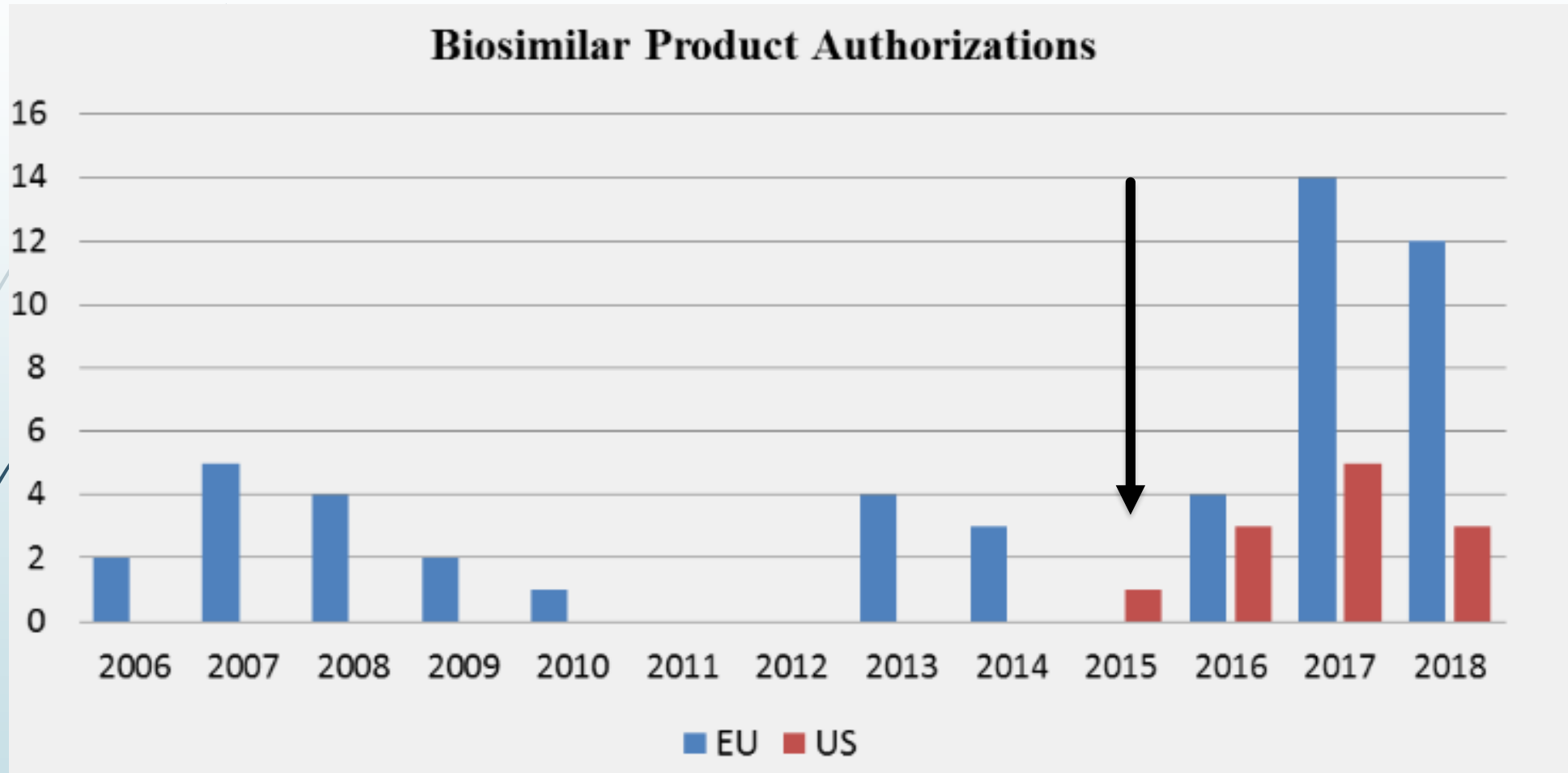
TRUXIMA (RITUXAN, 2018)

UDENYCA (NEULASTA, 2018)

RETRACRIT (EPOGEN, 2018)

*Un produit par molécule; il peut avoir plusieurs produits pour le même biologique de référence

ÉTATS-UNIS



How the U.S. Compares to Europe on Biosimilar Approvals and Products In the Pipeline, Rothwell Figg, mai 2018

ÉTATS-UNIS



- ▶ ATTENTION: seulement 8 sont disponibles sur le marché
 - ▶ Epoetin (Retracrit); Filgrastim (Zarxio, Nivestym, Granix); Infliximab (Inflectra, Renflexis); Pegfilgrastim (Fulphila, Udenyca)
 - ▶ Les autres sont en litige en droit de propriété ou en attente d'expiration du brevet
- ▶ Infliximab < 6% de part de marché
 - ▶ Rabais consentis par manufacturiers de produits de référence
 - ▶ Différence minime dans le copaiement
 - ▶ Peu d'incitatifs aux prescripteurs
- ▶ Réticence à modifier le traitement en maladie chronique

ÉTATS-UNIS



- Volonté de renforcer l'utilisation des biosimilaires
- Publication tentative de lignes directrice en 2017 démontrant l'interchangeabilité entre médicaments biologiques d'une même molécules
- Avril 2018, Centers for Medicare and Medicaid Services annonce diminution du copaiement maximal pour ses patients choisissant des médicaments biosimilaires
- Mai 2018, FDA politiques de la FDA pour accélérer l'adoption de l'usage des biosimilaires + enseignement aux médecins, assureurs et patients sur l'interchangeabilité des biosimilaires
- Économies estimées de 24 à 150 milliards \$ entre 2017 et 2026



CANADA



INTERCHANGEABLE?

- Tous les biosimilaires ne sont pas interchangeables avec le produit de référence
 - Standards différents selon les pays et parfois dans un même pays
- Europe: décisions au niveau national; 15 pays en interdisent la pratique
- USA: même si la FDA peut indiquer qu'un biosimilaire est interchangeable avec son produit de référence, décision de chacun des États
- Canada: Santé Canada ne détermine pas l'interchangeabilité d'un biologique, décision provinciale
 - Puiseurs experts que les biosimilaires ne sont pas interchangeables car ne sont pas équivalents au produits de références, et ne recommandent pas la possibilité de substitution automatique

A dark grey arrow points to the right from the left edge of the slide. Below it, several thin, curved lines in shades of blue and grey sweep upwards and to the right, creating a sense of movement and design.

EXEMPLE DE LA COLOMBIE-BRITANIQUE



RÔLE DES PHARMACIENS





CONCLUSION





► https://youtu.be/_8h1HBDJ__c?t=5