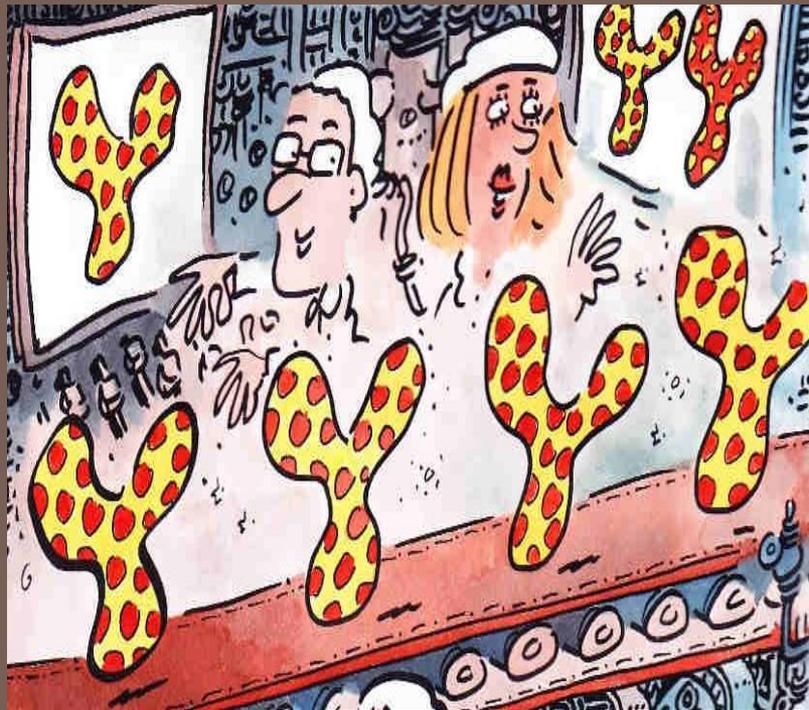


5^{ème} Congrès National de la Société Tunisienne
d'Oncologie Médicale



Symposium Mylan



BIOSIMILAIRES: IMPACT SUR LA PRATIQUE DE L'ONCOLOGIE

Pr. Mehdi DRIDI

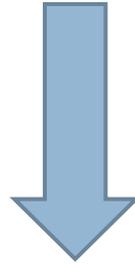
Tunis, 18 Octobre 2019

Déclaration des liens d'intérêt

- Participation à des congrès:
 - AbbVie (2017/2019)

- Animation de symposiums:
 - Mylan
 - Sanofi
 - Merck
 - Abbott
 - Saiph
 - Galpharma

BIOThERAPIE ou BIO-MÉDICAMENT



**Médicaments que seule la vie
peut fabriquer**

Introduction

- La biothérapie: utilisation de **molécules**, de **cellules** voire des **tissus** à des fins thérapeutiques
- Utilisation de connaissances nouvelles touchant à différents domaines de la biologie et s'appuyant sur une expertise moléculaire et cellulaire sophistiquée
- Ce concept été utilisé depuis le XIXème siècle et les biothérapies modernes sont apparues à partir des années 1970

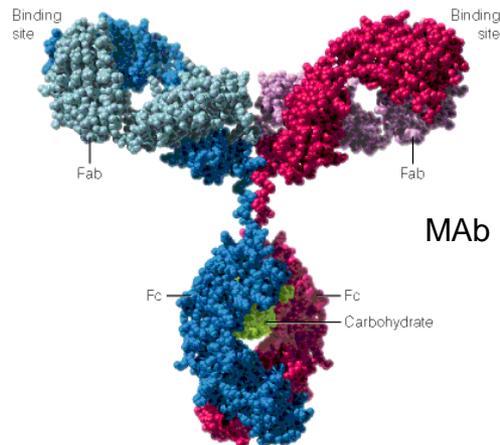
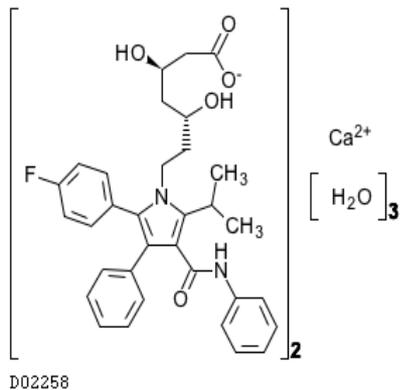
Développement des biomédicaments

- Ces médicaments sont des molécules complexes (taille, conformation spatiale, formule chimique)
- Ces structures ne peuvent pas être obtenues par la chimie de synthèse

Small Molecules *versus* Biologics

Feature	Small Molecule Drug	Biologics
Entity	Chemical	Protein
Structure	Small, simple, well characterized	Large, <u>complex, heterogeneous</u>
Stability	Stable	Stable <u>at specific conditions</u> (generally cold chain product)
Mode of administration	Usually amenable to ingestion	Usually requires injection or infusion
Manufacturing process	Predictable and precise methods; identical copies in batches	Living cell-based complex technology, <u>batch-to-batch variation</u> , sensitive to storage and handling
Immunogenicity	Mostly non-immunogenic	<u>Immunogenic</u>

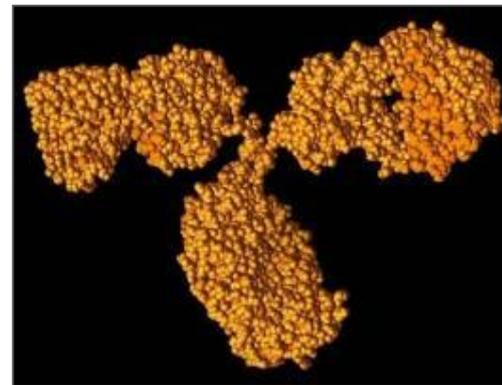
anti-cholesterol drug



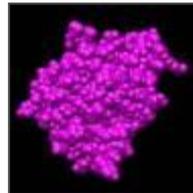
Biologics are much larger and more complex than chemically synthesized small molecule drugs

Biologics

IgG antibody
~ 25,000 atoms



Human Growth
Hormone (hGH)
~ 3,000 atoms



Small molecule drug

Aspirin
21 atoms



Size and complexity



Bike
~ 20 lbs



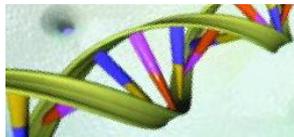
Car
~ 3,000 lbs



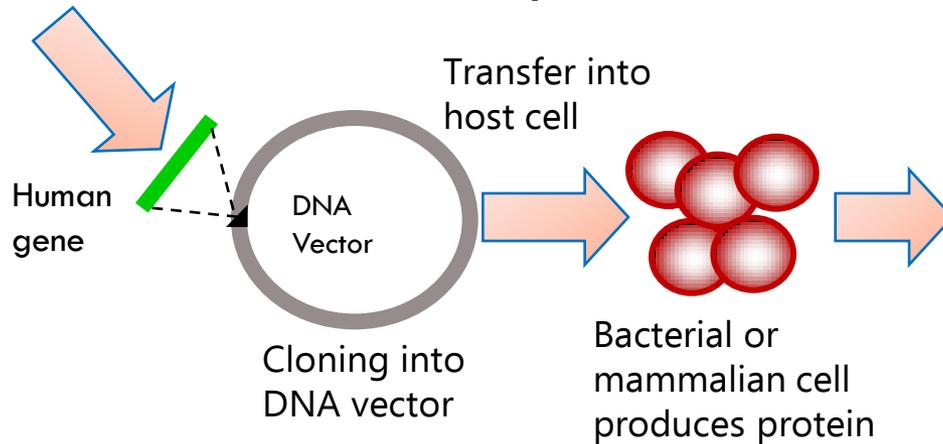
Business jet
~ 30,000 lbs (without fuel)

Biologics have a complex manufacturing process

The “Process is the product”: small changes in any step may create a structurally different product



Establishment of genetically engineered cells that produce the desired product



Scale-up and manufacturing of large quantities



Fermentation

Downstream processing and purification



Formulation

Biological products derived from completely independent and different manufacturing processes are not identical.

Le vivant est indissociable de la variabilité !



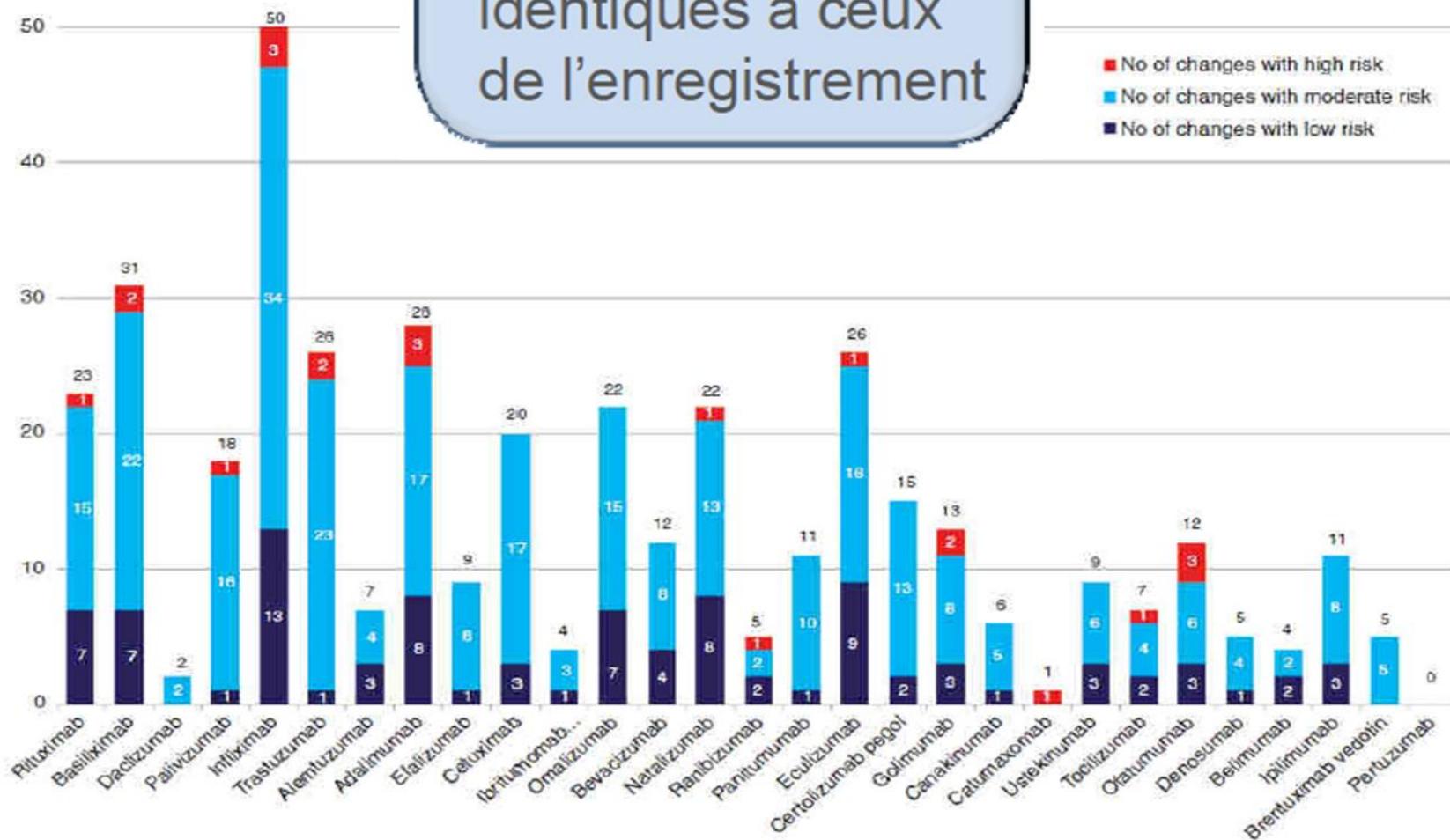
Il existe une variabilité normale entre les lots d'un même fabricant
Principe des normes d'acceptation

Variabilité inter-lots de médicaments biologiques

Consecutive batches of the same biological medicine may show a small degree of variability (yellow shadow) within the accepted ranges, for example in glycosylation (sugar molecules attached to the protein, which are represented by small blue triangles). The amino acid sequence (represented by circles) and biological activity of the protein remain the same in all batches, even when these minor differences in sugar chains are present.



Les biologiques
d'aujourd'hui sont
comparables
mais pas
identiques à ceux
de l'enregistrement



RESEARCH ARTICLE

Open Access



Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a randomized, double-blind safety study comparing cetuximab produced from two manufacturing processes using the EXTREME study regimen

Denis Soulières¹, Jose Luis Aguilar², Eric Chen³, Krzysztof Misiukiewicz⁴, Scott Ernst⁵, Hyun Jung Lee⁶, Katherine Bryant⁶, Shuang He⁶, Coleman K. Obasaju⁶, Shao-Chun Chang⁶, Steve Chin⁶ and Douglas Adkins^{7*}

Table 7 Summary of efficacy outcomes

Outcome	US commercial cetuximab Arm A (N = 77)	BI-manufactured cetuximab Arm B (N = 71)	Unadjusted HR Arm A vs Arm B (95 % CI; <i>p</i> value)
OS (months), median (95 % CI)	9.23 (7.10, 11.80)	9.46 (6.87, 11.43)	0.92 (0.619, 1.368; <i>p</i> = 0.681)
PFS (months), median (95 % CI)	4.70 (3.52, 5.82)	5.65 (4.04, 6.47)	1.04 (0.717, 1.497; <i>p</i> = 0.850)
Overall response rate, % (95 % CI)	29.9 (19.6, 40.1)	36.6 (25.4, 47.8)	NA
Disease control rate, % (95 % CI)	58.4 (47.4, 69.4)	62.0 (50.7, 73.3)	NA
Complete response, n (%)	3 (3.9)	3 (4.2)	NA
Partial response, n (%)	20 (26.0)	23 (32.4)	NA
Stable disease, n (%)	22 (28.6 %)	18 (25.4 %)	NA

Abbreviations: BI Boehringer Ingelheim, CI confidence interval, HR hazard ratio, NA not applicable, OS overall survival, PFS progression-free survival, US United States

Table 4 Summary of adverse events that significantly differed in incidence between arms by maximum CTCAE grade

Event	US commercial cetuximab Arm A (N = 77) n (%)	BI-manufactured cetuximab Arm B (N = 71) n (%)	Arm A vs Arm B <i>p</i> value (95 % CI)
<i>Regardless of causality</i>			
Bone pain	2 (2.6)	9 (12.7)	0.020 (0.016, 0.186)
Febrile neutropenia	1 (1.3)	11 (15.5)	0.002 (0.054, 0.230)
Laryngeal hemorrhage	0 (0.0)	6 (8.5)	0.010 (0.020, 0.149)
Somnolence	0 (0.0)	4 (5.6)	0.040 (0.003, 0.110)
Syncope	0 (0.0)	5 (7.0)	0.020 (0.011, 0.130)
<i>Possibly related to study drug</i>			
Dysgeusia	1 (1.3)	6 (8.5)	0.044 (0.002, 0.141)
Febrile neutropenia	1 (1.3)	8 (11.3)	0.012 (0.022, 0.177)

Abbreviations: BI Boehringer Ingelheim, CI confidence interval, CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events, US United States

E Ind:
5 à 10 %
plus
fréquents

CONCEPT DE BIOSIMILAIRES



Expiration de brevets d'anticorps monoclonaux, mais aussi autres biologiques

Nom commercial	Substance active	Ligand	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets
Orencia	Abatacept	CD 80/CD 86	R	2019
Humira	Adalimumab	TNF α	R, G, D	2016
Avastin	Bevacizumab	VEGF	O	2018
Erbix	Cetuximab	EGFR	O	2016
Enbrel	Etanercept	TNF α	R, D	2011
Remicade	Infliximab	TNF α	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

Les Biosimilaires: Définition

Un médicament biologique :

Tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une **source biologique** ou en est extraite et dont la caractérisation nécessite une **combinaison** d'essais **physiques, chimiques et biologiques** ainsi que la maîtrise de son **procédé** de fabrication et de son contrôle.

Un Médicament Biologique de Référence (MBR) :

Tout médicament biologique ayant obtenu son **AMM** au vu d'un dossier comportant l'ensemble des données **nécessaires et suffisantes à elles seules** pour son évaluation.

Un Médicament Biologique Similaire (MBS) :

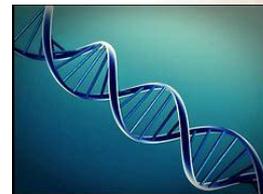
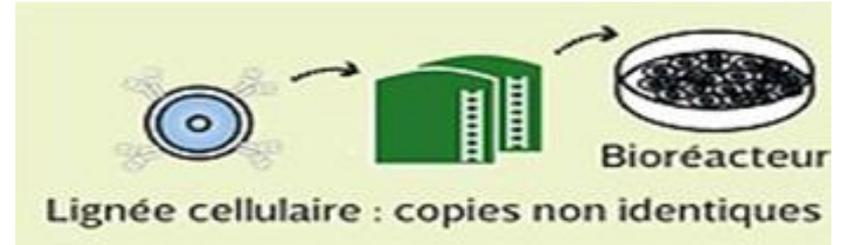
Tout médicament biologique **similaire** sur le plan **qualité, sécurité et efficacité** à un MBR et dont **toute** la documentation se réfère à celle de ce dernier.

Génériques



« Similar »

Biosimilaires



« Similar but not the same »

Similaire = pas exactement identique

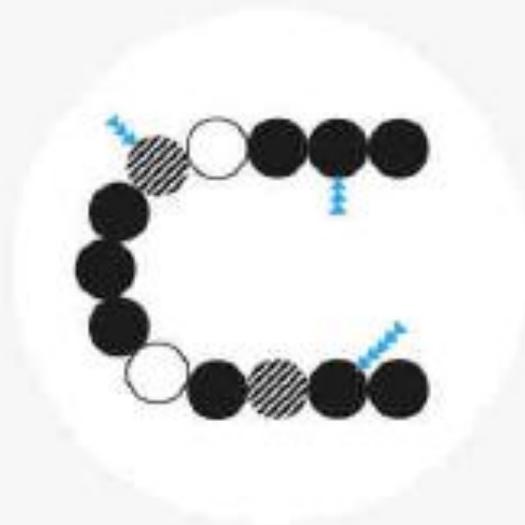
- Variant du produit original
 - ▣ Même séquence peptidique
 - ▣ Légères variations possibles dans la glycosilation ou la conformation

- Les petites différences structurelles **ne doivent pas induire des différences d'efficacité et de sécurité cliniquement significatives**



Variabilité entre un MBS et un MBR

Variability (yellow shadow) between a biosimilar and the reference medicine is comparable to what may occur between different batches of the same biological medicine (figure 2). Minor variability, e.g. in glycosylation (represented by small blue triangles) may be allowed, while the protein's amino acid sequence (circles) and biological activity are the same.



Reference medicine



Biosimilar medicine

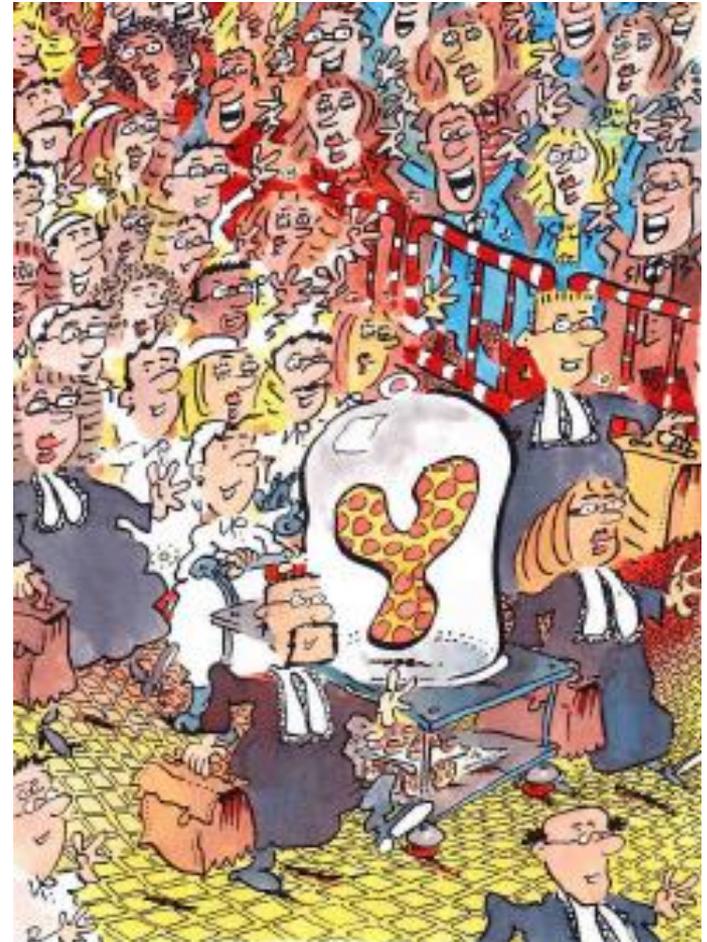
CONSIDÉRATIONS RÉGLEMENTAIRES



Un cadre réglementaire: spécifique et rigoureux

- La commercialisation d'un MBS n'est possible que lorsque:
 - ▣ Le brevet (20 ans)
 - ▣ La protection des données d'application (10 ans) du MBR **sont arrivés à échéance**

- La complexité des produits biologiques a nécessité l'élaboration d'une **législation particulière**



Biosimilar regulations: Global scenario



- **WHO Biosimilar guideline**, aimed at providing a consistent scientific standard, is the reference for many newly developed guidelines
- Many markets including **Australia, Canada, Japan** have modelled their guidelines/legislation based on the **EMA guidelines**

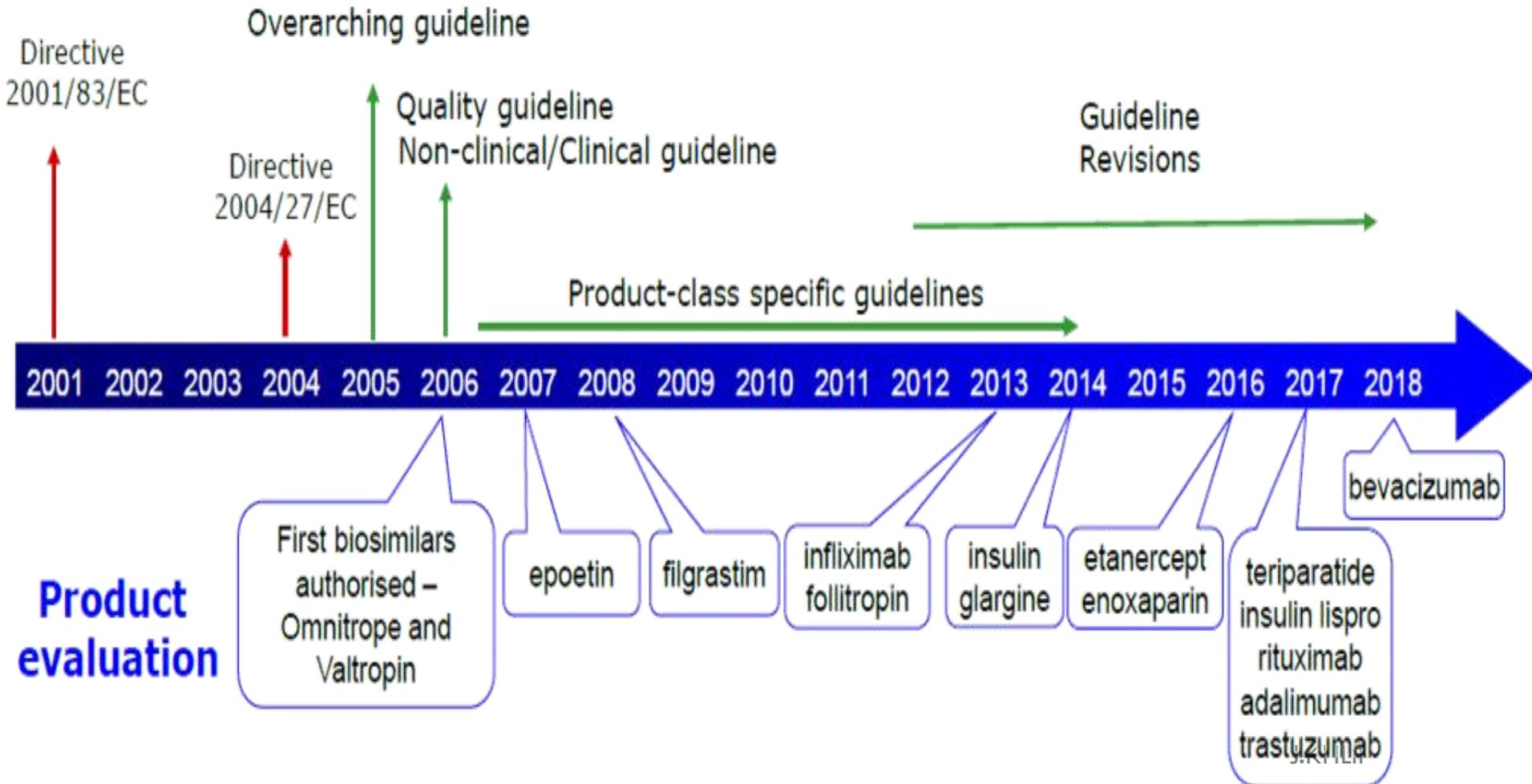
Evolution de la réglementation des biosimilaires dans le monde

- Les guidelines relatives aux biosimilaires **ne cessent d'être révisées à l'échelle mondiale** au vue de **l'expérience acquise** durant cette dernière décennie en matière de développement et d'évaluation des demandes d'AMM.
- Les **guidelines spécifiques** publiées par l'EMA restent les seules guidelines spécifiques publiées par les autorités réglementaires des médicaments à l'échelle internationales.

European SCENARIO

Legislation

Guidance



La Biosimilarité

La comparabilité avec un MBR est le principe fondamental régissant le développement et **l'octroi d'une AMM** pour tout médicament biosimilaire

Principe de base:

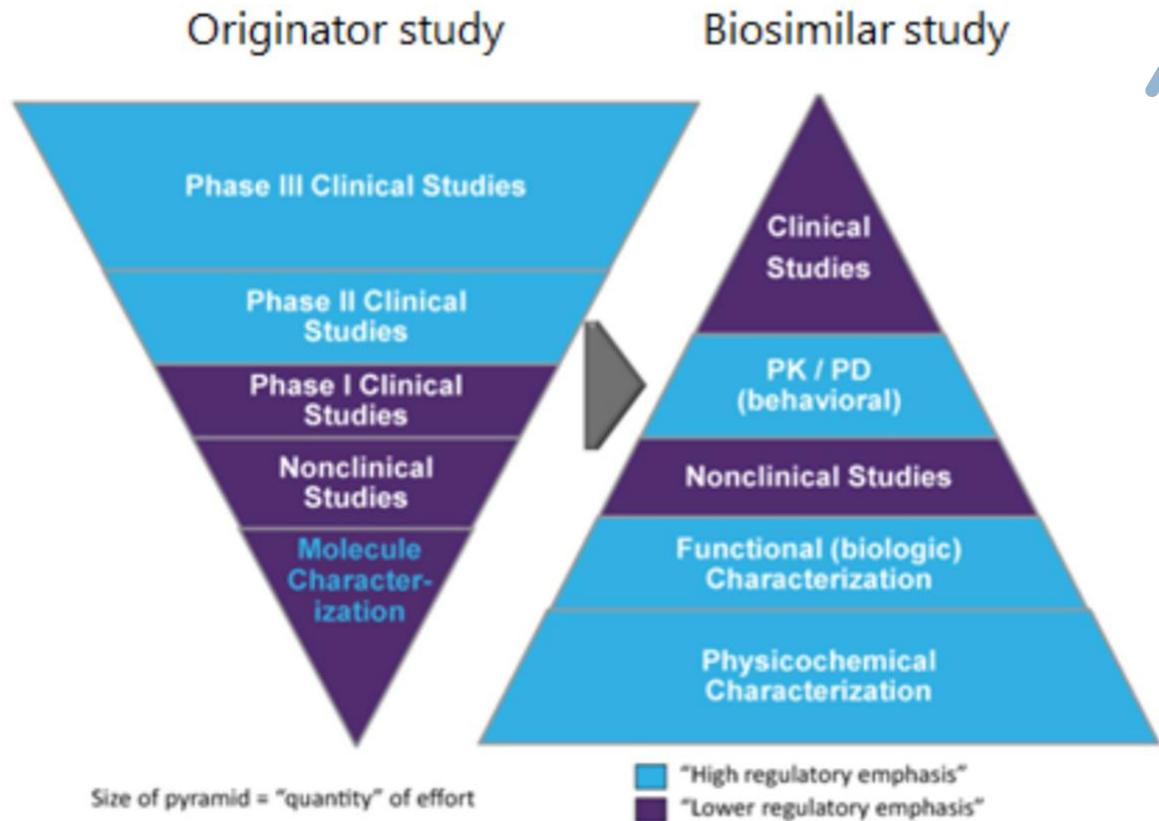
- Le but est de démontrer la **biosimilarité** (similarité à un produit biologique de référence)
- Et non pas d'établir de façon indépendante l'efficacité et la sécurité du biosimilaire

Démonstration de la biosimilarité

- Les études de comparabilité suivent un **processus par étapes**, au cours duquel la **structure, l'activité biologique et la qualité** sont d'abord comparées avec des études appropriées.
 - Lorsque la comparabilité au niveau de la qualité est jugée satisfaisante, des **études précliniques et cliniques** sont effectuées pour comparer la sécurité et l'efficacité par la suite.
- Les données de similarité précliniques et cliniques pour les biosimilaires doivent tenir compte des données de comparabilité de la qualité du MBS par rapport au MBR.
 - **Plus il y a de similitudes entre un MBR et son MBS, moins il y a nécessité de fournir un grand nombre de données de comparabilité précliniques et cliniques.**

Exercice de Comparabilité

Approche pas à pas pour démontrer la biosimilarité



• **La comparabilité** avec un MBR est le principe fondamental régissant le développement et **l'octroi d'une AMM** pour tout médicament biosimilaire.

• Une forte évidence de la biosimilarité **basée sur les données analytiques avec les études pré-cliniques et les données de PK**, réduit les exigences de fournir des études cliniques

Bon usage des médicaments biosimilaires

Extrapolation des indications

- Au moins une étude clinique doit être conduite dans l'indication la plus sensible en mesurant les critères d'évaluation cliniques les plus sensibles
- Une **extrapolation** à d'autres indications, peut être envisagée, mais elle **n'est pas automatique**
- Il s'agit de décision prise **au cas par cas** par les autorités, sur la base **d'arguments scientifiques**, par exemple un mode d'action et des récepteurs identiques

Oui, mais quid de l'immunogénicité ?

Les produits biologiques peuvent entraîner une réponse immunitaire non-souhaitée chez les patients (formation des ADA)

- ▣ L'impact des ADA neutralisants sur la **diminution de l'efficacité** ou la manifestation d'effets indésirables varie selon les produits biologiques et selon les autres médicaments pris par la patient
- ▣ Il n'est pas bien connu si la substitution d'un biosimilaire à son MBR a un **impact clinique réel** ou s'il peut être confondu avec d'autres facteurs dont la **progression de la maladie**

Les originaux et les biosimilaires sont de plus en plus interchangeables



Interchangeabilité: Switch/ Substitution (UE)

- **L'interchangeabilité** : la possibilité d'échanger un médicament contre un autre qui devrait avoir le même effet clinique (MBR >> MBS ou MBS >> MBS).
- **Switch** : lorsque le prescripteur décide d'échanger un médicament contre un autre médicament ayant la même intention thérapeutique
- **Substitution** (automatique), qui consiste à dispenser un médicament au lieu d'un équivalent et un médicament interchangeable au niveau de la pharmacie sans consulter le prescripteur

Messages clés:

Interchangeabilité des Biosimilaires (EU)

- Les données de « switch » sont disponibles et ne soulèvent pas de préoccupations
 - ▣ Données provenant d'essais cliniques (***NOR-Switch, Jorgensen K, The Lancet 2017***)
 - ▣ Données de pharmacovigilance couvrant de nombreux switch (multi switch) notamment dans le cadre des appels d'offres
- Plusieurs organismes de réglementation nationaux soutiennent l'interchangeabilité
- Variabilité à l'international (pas de prise de position claire: EMA, FDA etc...)

LES BIOSIMILAIRES EN
TUNISIE ET DANS LE MONDE :
ETATS DES LIEUX EN 2019



Les biosimilaires en oncologie

□ En 2018:

Environ 150 études différentes sur biosimilaires en oncologie (Mots clés: « cancer » et « biosimilaire » sur le site clinicaltrials.gov)

□ Traitements de support:

- Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)
- Facteurs de croissances des granulocytes (G-CSF)
- Filgrastim
- Peg-Filgrastim

□ Traitements du cancer:

Anticorps monoclonaux (mAbs)

- Trastuzumab
- Rituximab
- Bévacizumab
- Cétuximab

Traitements de support EU/USA/Canada

□ **Biosimilaires approuvés en Europe (2018)**

24 biosimilaires sur le marché

- 5 Agents stimulant l'érythropoïèse (depuis 2007)
- 7 G-CSF (filgrastim) (entre 2008 et 2014)

(Environ 30 de plus d'ici 2020)

□ **Biosimilaires approuvés aux États-Unis (déc 2017)**

5 biosimilaires approuvés depuis 2015

- 1 G-CSF (filgrastim) (Zarxiomd) (mars 2015)

□ **Biosimilaires approuvés au Canada (fév 2017)**

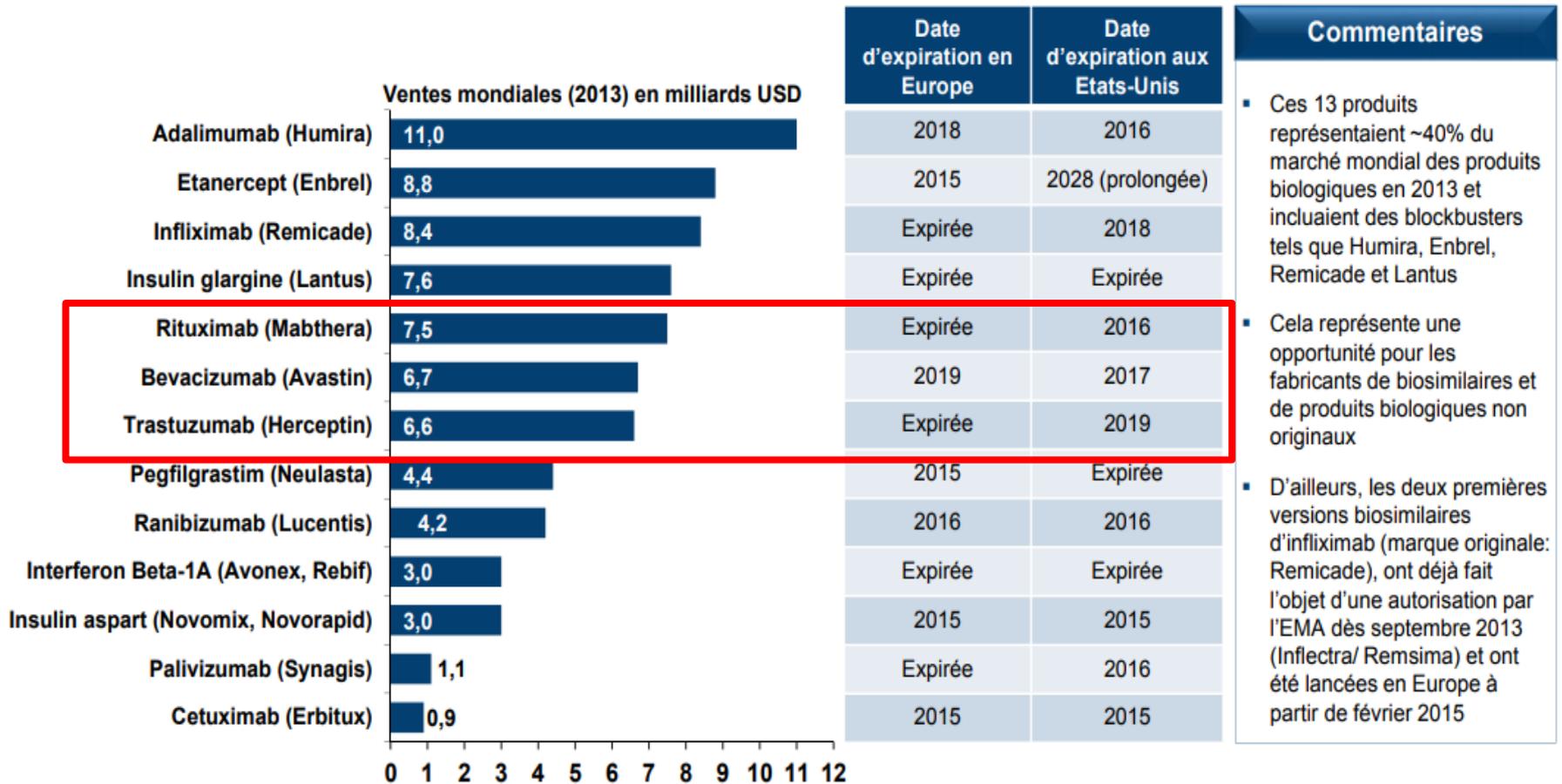
6 biosimilaires approuvés depuis 2009

- 1 G-CSF (filgrastim) (Grastofil) (déc 2015)

Les facteurs de croissance hématopoïétique

- Biosimilaires au profil immunogène faible (petite molécule vs. mAbs)
- Plusieurs études d'interchangeabilité +++
- Réussite sur le plan international
 - ▣ Programme de surveillance post-commercialisation de l'innocuité et suivi de l'immunogénicité (--- en Tunisie)
 - ▣ Gain économique +++
Exemple: Europe 85 millions d'euros pour 17 pays européens (2011)

Principales expirations des brevets biologiques



Principaux mAbs en Oncologie

□ **Trastuzumab:**

- Mondialement: 6,6 milliards \$US en 2015
- Brevet expiré: USA (2019), EU (2014)
- Plusieurs biosimilaires commercialisés à travers le monde: Mylan, Celltrion, Samsung Bioepis (EU, USA, Japon etc... **Tunisie +++**)
- Etudes cliniques +++ (adjuvant, néo-adjuvant, Métastatique)

□ **Bévacizumab:** même modèle, brevet fraîchement expiré

- FDA: Mvasi (Amgen): septembre 2017
- EU, Canada (Fin 2019, 2020)

□ **Rituximab:**



GUIDE DE L'ENREGISTREMENT DES MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Date de publication 02/07/2018

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	5
2. DEFINITIONS	5
3. CHAMP ET DELAI D'APPLICATION	6
4. PRINCIPES GENERAUX	6
4.1. Choix du produit de référence	6
4.2. Principes de base pour l'enregistrement d'un biosimilaire	7
5. EXIGENCES POUR ETABLIR LA SIMILARITE D'UN MBS A UN MBR	7
5.1. Aspects qualité	7
5.2. Aspects précliniques	8
5.2.1. Les études in vitro	9
5.2.2. Les études in vivo	9
5.3. Aspects Cliniques	9
5.3.1. Etudes Pharmacocinétiques et Pharmacodynamiques (PK/PD)	10
5.3.2. Etudes d'efficacité	10
5.3.3. Etudes de sécurité	10
5.3.4. Etude de l'immunogénicité	11
5.4. Extrapolation des études d'efficacité et de sécurité d'une indication thérapeutique à une autre	11
6. PROCEDURES D'ENREGISTREMENT D'UN BIOSIMILAIRE EN TUNISIE	12
6.1. Procédure d'enregistrement des MBS importés	12
6.2. Procédure pour les MBS fabriqués localement en Tunisie	13
6.2.1. Cas de formulation du PF à partir d'une SA développée en Tunisie ou importée sans transfert de technologie	13
6.2.2. Cas de formulation du PF à partir d'une SA importée avec transfert de technologie du partenaire technique	14
6.2.2.1. Définition d'un transfert de technologie	14
6.2.2.2. Les exigences requises pour valider un transfert de technologie	14
6.2.2.3. Procédure d'enregistrement	15
7. PHARMACOVIGILANCE	17
8. INTERCHANGEABILITE	18
9. PROCEDURE APPLICABLE POUR LES MEDICAMENTS BIOLOGIQUES DEJA ENREGISTRES	18
10. BASES LEGALES ET DOCUMENTS CONNEXES	19

Filgrastim (Timeframes of MA)

INN	Trade Name	MAH		MAA	MA
FILGRASTIM	NEUPOGEN	AMGEN (EX-ROCHE PHARMA SUISSE)	R		1999
	IOR LEUKOCIM	CENTER OF MOLECULAR IMMUNOLOGY	B	09/2004	05/2008
	ZARZIO	SANDOZ GMBH AUTRICHE	B	10/2011	10/2012
	NEUTROMAX	BIO SIDUS S.A	B	11/2010	12/2011
	GRASTIM *	MEDIS (TUNISIA)	B	12/2010	-
	NIVESTIM *	HOSPIRA UK LIMITED	B	04/2012	-
	HEBERVITAL *	HEBER BIOTEC (CUBA)	B	11/2012	-

* **En attente des études de comparabilité**

Erythropoietin



INN	Trade Name	MAH		MAA	MA	
ERYTHROPOÏËTIN	EPREX	JANSSEN-CILAG		R	2005	
	EPOMAX	MEDIS - TUNISIA		B	04/2009	05/2013
	HEMAX	BIO SIDUS S.A		B	02/2005	12/2007
	lor EPOCIM	CENTER OF MOLECULAR IMMUNOLOGY		B		07/2010
	EPOTIN	JULPHAR		B	01/2008	-
	BINOCRIT	SANDOZ GMBH AUTRICHE		B	05/2013	-
	EPOKINE	MID PHARMA JORDANIE		B	05/2007	-
	REPOITIN	SERUM INSTITUTE OF INDIA		B	05/2011	-

Monoclonal antibodies



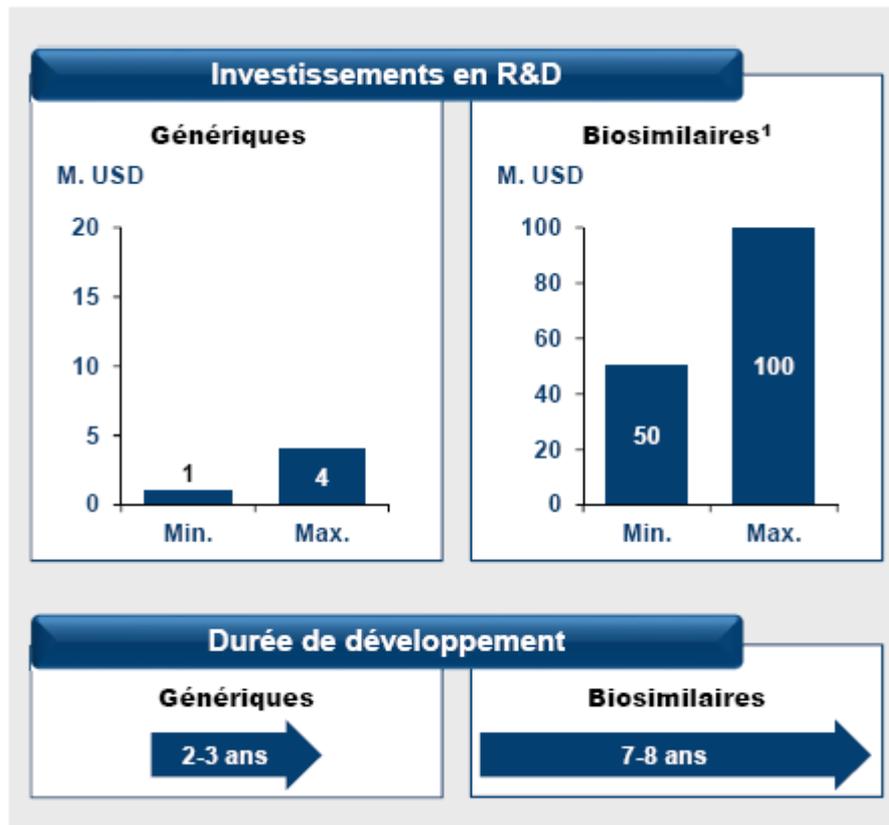
INN	Trade Name	MAH	MAA	MA
INFLIXIMAB	REMICADE	JANSSEN BIOLOGICS B.V	R 03/2002	08/2003
	REMSIMA	HIKMA/ CELLTRION	B 06/2015	07/2017
RITUXIMAB	MABTHERA	ROCHE PHARMA LTD SUISSE	R 11/2001	05/2003
	REDITUX	DR REDDY'S (inde)	B 07/2014	-
	TRUXIMA	HIKMA/CELLTRON	-	-
TRASTUZUMAB	HERCEPTIN	ROCHE PHARMA LTD SUISSE	R 02/2005	04/2008
	HERTRAZ	MYLAN LABORATORIES LIMITED	B 12/2014	02/2018
	HERZUMA	HIKMA/CELLTRON	-	-

CONSIDÉRATIONS PHARMACOÉCONOMIQUES



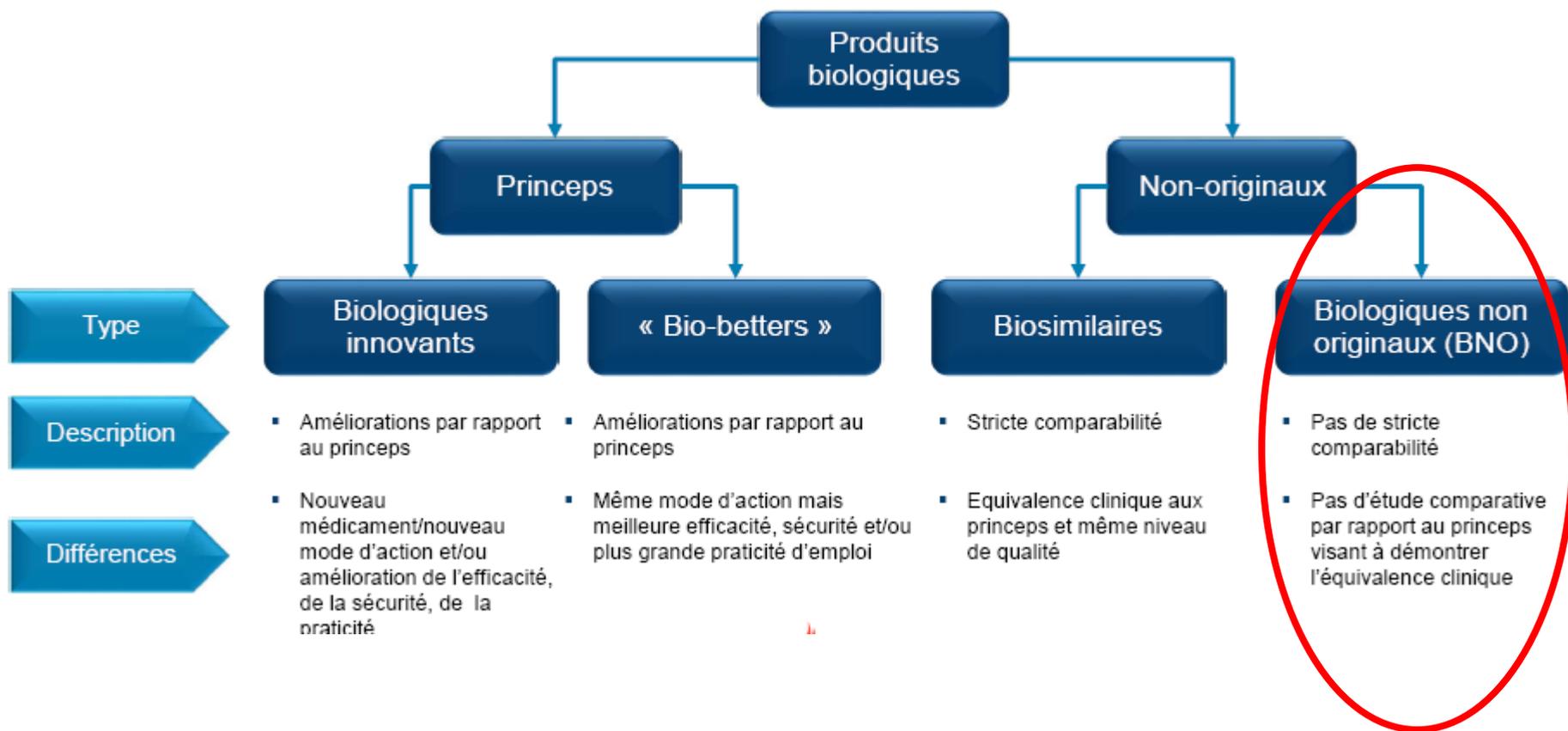
Le temps et le coût de développement des biosimilaires sont bien supérieurs à ceux des produits génériques

Développement des biosimilaires



- Les biosimilaires sont nettement plus coûteux à développer que les médicaments génériques
- En moyenne, il faut **3 fois plus de temps** pour développer un produit biosimilaire qu'un médicament générique (7.5 ans vs 2.5 ans): procédure d'autorisation complexe et très fort degré d'exigence en matière de preuve de qualité, d'efficacité et de sécurité

Nomenclature des produits biologiques

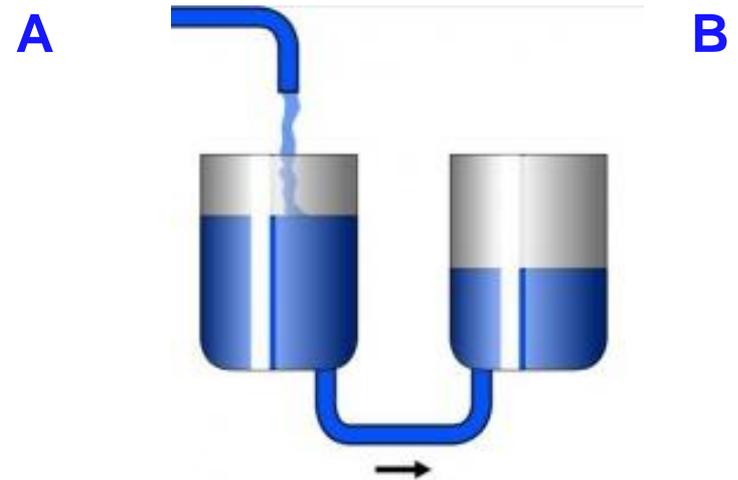


Enjeux économiques

- **Le modèle suivi par le payeur**

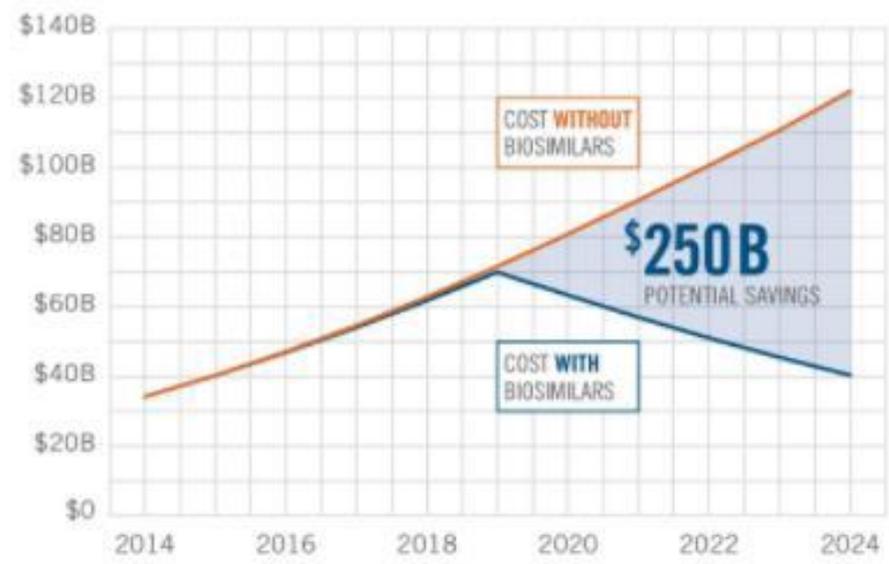
- Celui des vases communicants
- $(\text{Coût B} - \text{Coût A}) \times \text{Quantité}$
- Vous pouvez produire économie X en DT
- Dans la vraie vie, sensiblement différent...

- Fabricants de princeps ont ou vont développer :
 - Des « Peg – composés »
 - Des formes sous-cutanées (SC)

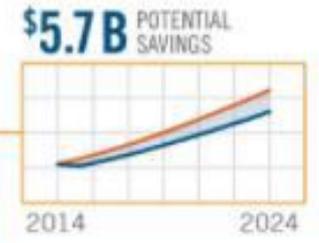


Opportunités économiques avec les biosimilaires

\$250 BILLION COULD BE SAVED IN THE NEXT DECADE IF THESE 11 BIOSIMILARS ARE APPROVED



- Avastin® (bevacizumab)
- Epogen® (epoetin alfa)
- Herceptin® (trastuzumab)
- Humira® (adalimumab)
- Intron A® (interferon alfa-2a)
- Neulasta® (pegfilgrastim)
- Neupogen® (filgrastim)*
- Pegintron® (peginterferon alfa-2b)
- Procrit® (epoetin alfa)
- Remicade® (infliximab)*
- Rituxan® (rituximab)

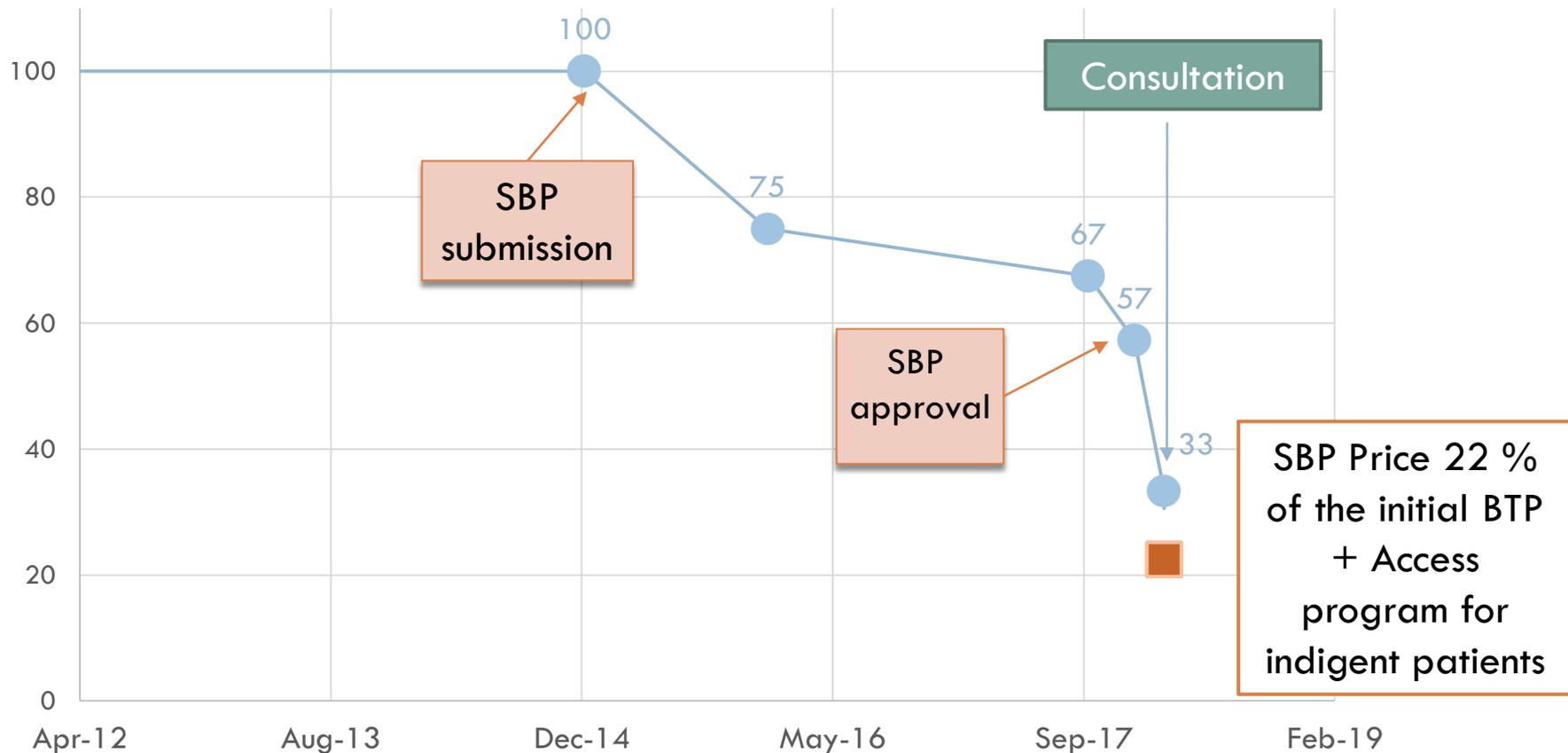


*Awaiting FDA approval.

Impact of SBP entry to market on access to BTP



Impact of registration of SBP on the price of a Biotherapeutic product



En fin... ce qu'il faut retenir

- **Dans un contexte d'allocations de ressources constantes, de recherche de pistes de financement de l'innovation**
- **... La piste biosimilaires est une opportunité**
 - Dans le respect d'une réglementation qui évolue
 - Dans un contexte organisationnel à bien baliser et à accompagner (pas d'objectif type biosimilaire à 100%).
 - Analyser les expériences d'autres pays et donner confiance aux structures nationales (DPM, LNCM...)
 - Dans l'intérêt économique partagé de tous
 - Patients,
 - Financeurs,
 - Prescripteurs
- **... Au profit aussi du financement de l'innovation**



Le seul médicament qui est utile est celui que l'on peut se payer

Sur 196 pays, 7 achètent 75% des produits biologiques

Le besoin en produits biologiques moins chers est très important



MERCI POUR
VOTRE ATTENTION

Des biotechnologies anciennes et empiriques aux biotechnologies modernes

- 6000 av J.C (brassage de la bière)

Fermentation (pain, vin, fromage)

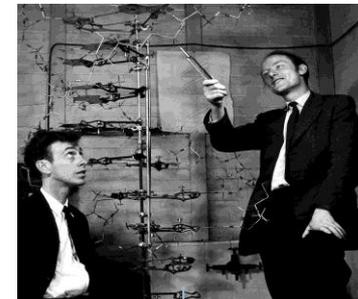
- Code génétique: 1964
- Première molécule d'ADN recombinant: 1964
- 1^{er} biomédicament issu de la biotechnologie: 1982

Les proto-
biotechnologies

Période
intermédiaire

Biotechnologies
modernes

- Mendel: hérédité
- Pasteur: microbiologie
- Kock



6000 ans

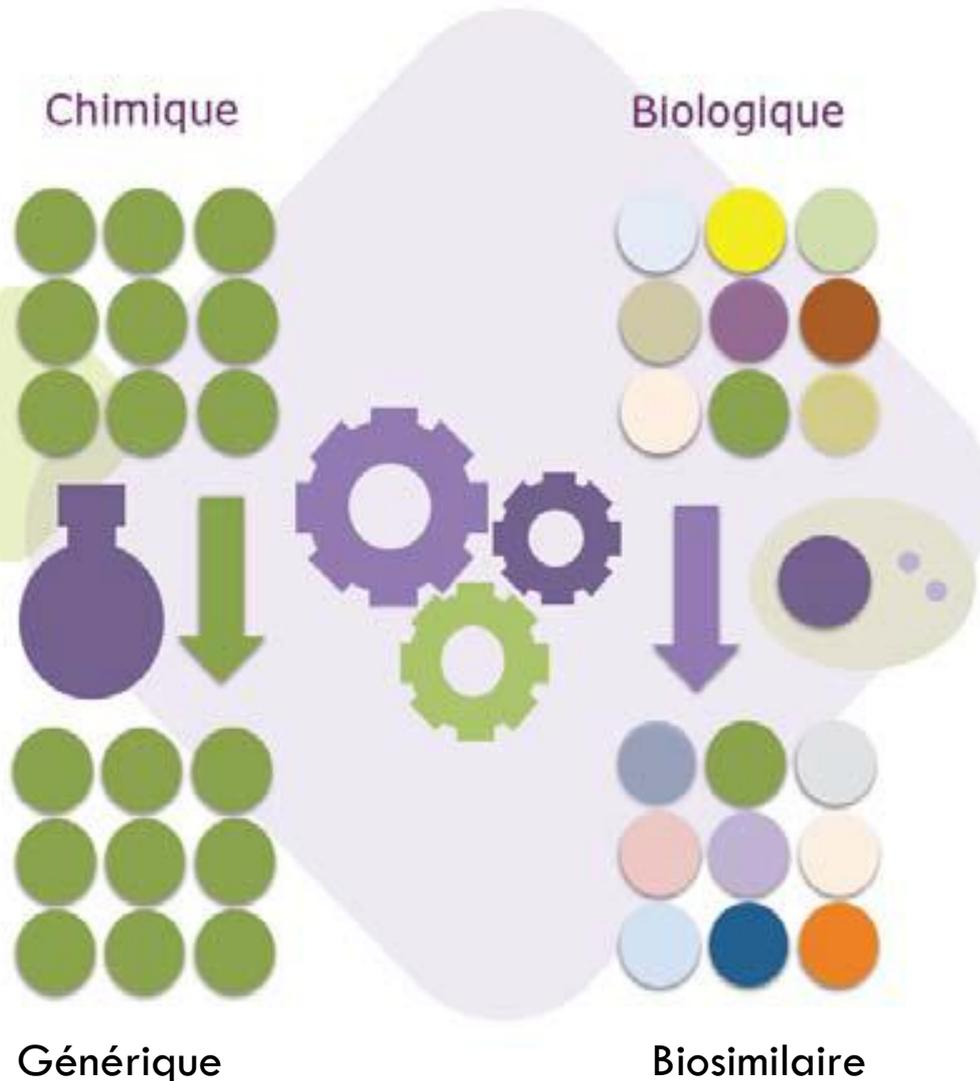
Milieu 19ème siècle

1945-1950

Aujourd'hui

ADN: double hélice (Watson et Crick, 1953)

Biosimilaires = génériques **Non**



Les médicaments chimiques diffèrent des médicaments biologiques: A partir d'une voie de **synthèse chimique**, on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif.

A partir d'un **système de production biologique**, et compte tenu de la complexité des processus biologiques, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes, qui est obtenue. (**micro-hétérogénéité**)

Evaluation des médicaments biosimilaires

- L'évaluation de médicaments biosimilaires diffère sensiblement de celle des médicaments génériques issus de la synthèse chimique
- La comparaison entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire porte sur une analyse extensive et comparée:
 - ▣ Propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité),
 - ▣ Pharmacodynamique, toxicologique (sécurité)
 - ▣ Cliniques (efficacité et tolérance).

Ces étapes ne sont pas toutes nécessaires pour les produits génériques issus de la synthèse chimique

Introduction : Regional context

- 1 • High Cost of biological products
- 2 • Need for biosimilars as a real hope for patients
- 3 • Biosimilars are emerging at the regional level
- 4 • Different procedures for biosimilars registration
- 5 • Particularity of local biosimilars : technology transfer

O/S



**World Health
Organization**

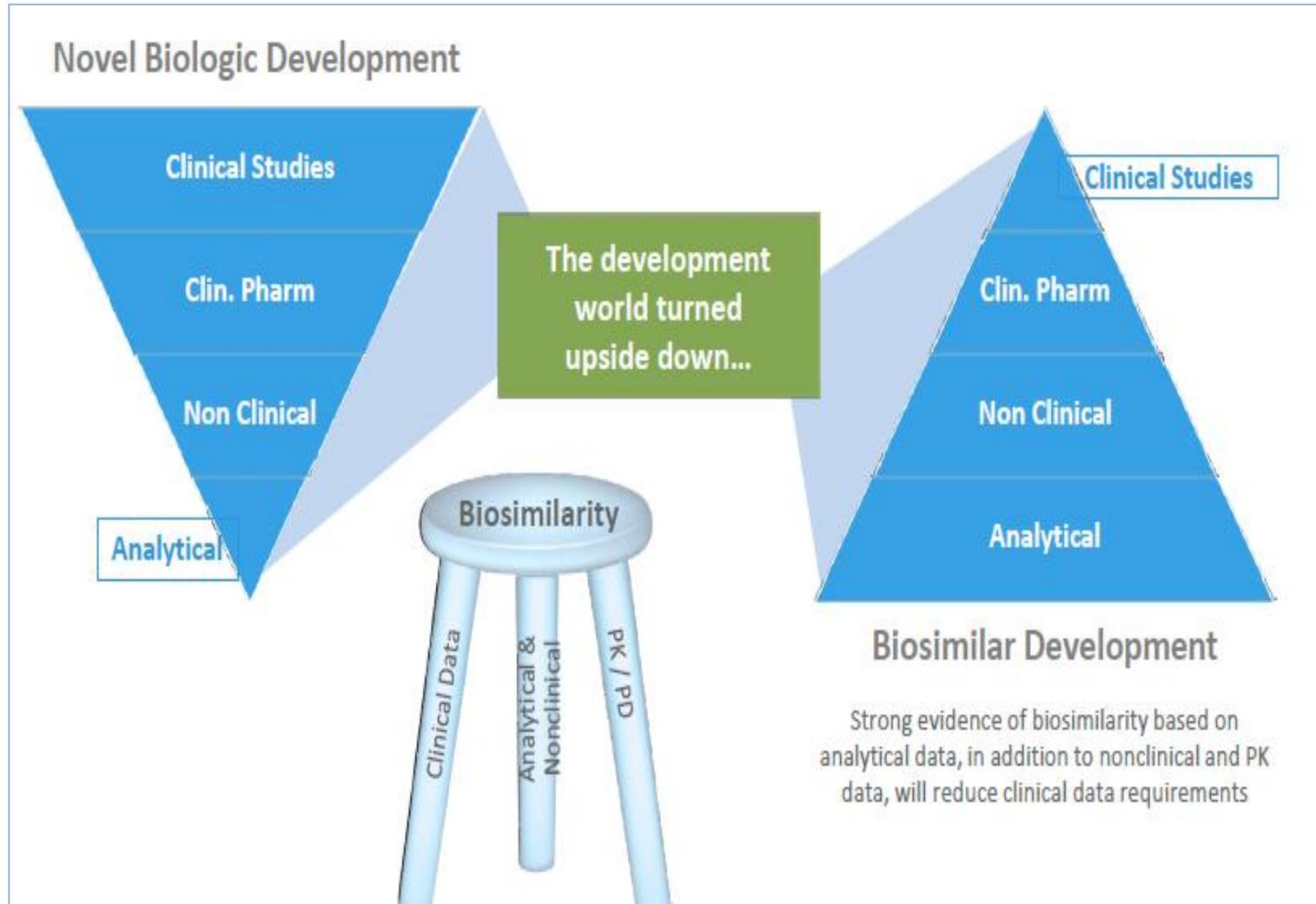
WHO/RRA BT_DRAFT/24 January 2014

ENGLISH ONLY

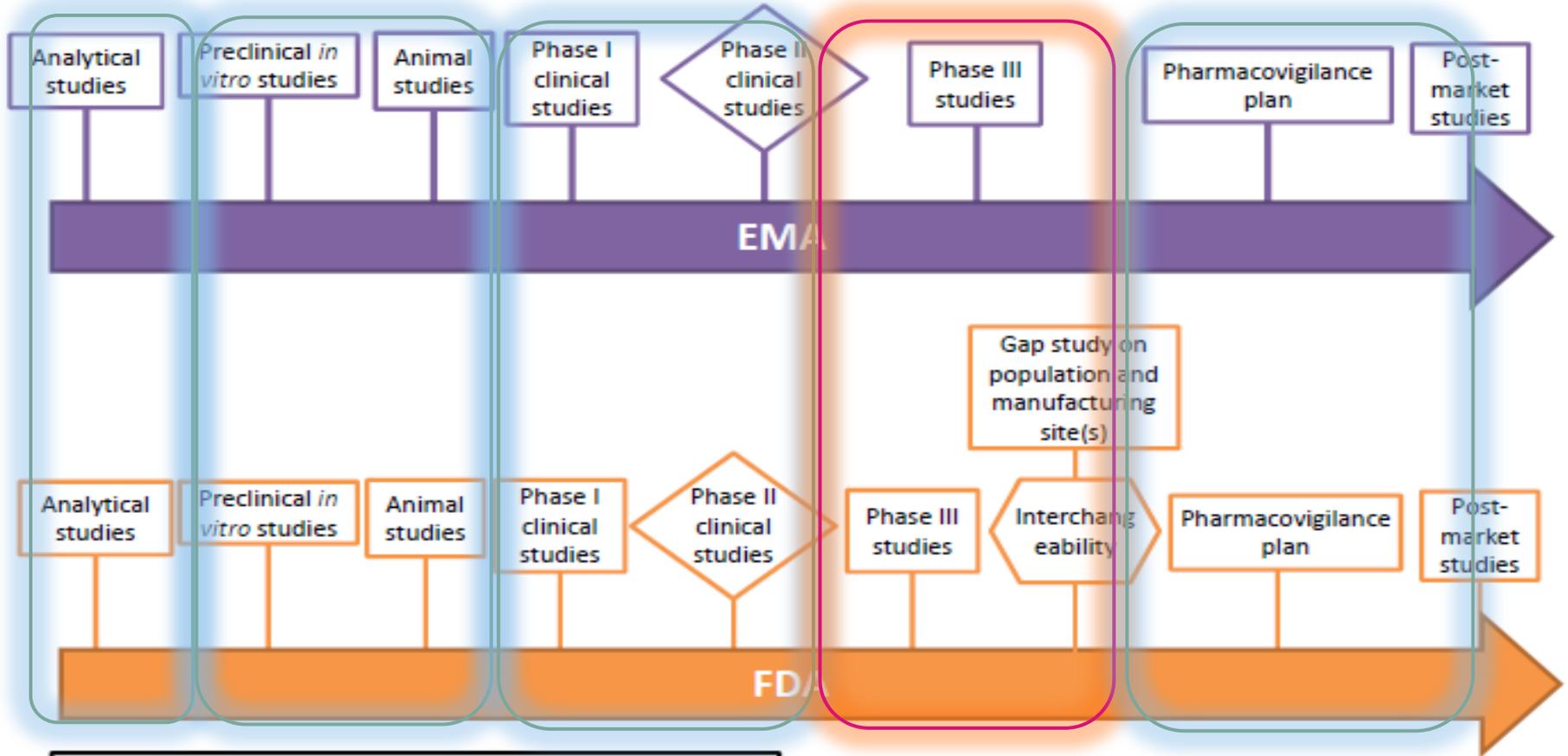
REGULATORY EXPECTATIONS AND RISK ASSESSMENT FOR BIOTHERAPEUTIC PRODUCTS

Scientific Principles to Consider

Comparabilité vs Produit de référence



Approche par étape



Key:



Generally required



Generally not required



Sponsor's choice



Une variabilité maîtrisée

- ▶ L'objectif pour les biosimilaires est d'obtenir une variabilité par rapport à l'original qui n'est **pas plus grande** que la variabilité de celui-ci au fil du temps

- 3 enjeux
- 3 messages clés

Réglementaire : En évolution constante ...non encore stabilisé

Organisationnel : Essentiel à la réussite des projets

Economique : Basique en 1^{ère} approche...

Le réglementaire

62

2015

- Limites claires à l'interchangeabilité

Mai 2016*

- Une **brèche** dans la limite à l'interchangeabilité des biosimilaires

Futur ??

- Environnement CAQES ? (mais ce n'est pas la loi..)
- Nécessité actuelle infos patient maintenu

- Le patient traité par un médicament biologique doit être **informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques** (princeps et/ou biosimilaire)
- et donner son accord ;
- il doit recevoir une **surveillance clinique** appropriée lors du traitement ;
- **La traçabilité** sur les produits concernés doit être assurée.

Organisationnel : Y a-t-il eu un intérêt pour les hôpitaux à switcher vers les biosimilaires en 2016 ou 2017 ?

OUI

- Affichage d'une organisation capable de prendre des décisions collégiales.
- « Effets d'empreinte » pour autres disciplines à venir.
- Hôpitaux promoteurs de ces décisions ont généré des économies
 - Qui dépassent les seuls établissements concernés
 - Qui sont importantes pour le payeur
 - Anticipation régulation CAQES à venir

LES LIMITES

- Charge de travail pharmaceutique et médicale importante.
- Lors du déploiement et après
 - Avec les patients : Explications, gestion des plaintes....
 - **Sans accompagnement des équipes qui gèrent au quotidien**
 - A l'exception du « bâton » se profilant avec CAQES 2018

Enjeu organisationnel du switch en cancérologie (1) ?

- « Empreinte » biosimilaires ** sans feedback clinique négatif
- Question en cancérologie : Intérêt de *switcher* le traitement d'un patient pour des lignes de traitements plus brèves ?
- **Le pharmacien aurait tendance à dire oui**
 - Complexité du suivi logistique du déploiement, si cohabitation
 - Risque iatrogénique de confusion entre les 2 formes sur logiciel métier (CHIMIO® ou autre) .
 - Ajustement → si prescription différente du protocole
 - Lacunes de traçabilité

Enjeu organisationnel du switch en cancérologie (2) ?

- **De son côté, le cancérologue est plus réticent parce que...**
 - Jusqu'à ce jour → Obligation d'information du patient
 - Temps médical dédié à l'information + réticences patients
 - Comment traiter ceux qui refusent le biosimilaire ?
 - **Economie directe** (*cost savings*) du switch plus réduite du fait du nombre limité de cycles concernés par le switch
 - Ceci comparativement à une pathologie chronique.

Des révolutions technologiques ont appuyées l'apparition de la biothérapie moderne

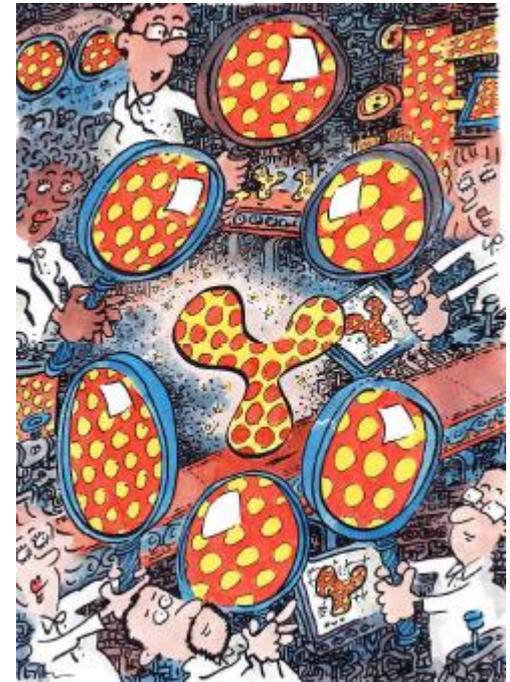
- La synthèse artificielle de l'insuline
- La génération d'**Ac monoclonaux** de spécificité bien définie à l'aide des techniques d'hybridome développées par Kohler et Milstein
- Le développement de la thérapie cellulaire

Marché international des biothérapies

- En 2020: les biothérapies (1/3) du marché pharmaceutique mondial
- Leur croissance est 2 fois plus rapide que le marché pharmaceutique mondial
- 2018: sur les 10 médicaments qui génèrent le plus gros chiffre d'affaire au monde, 8 sont des biothérapies (USA: 50% du marché mondial)
- 1 produit/ 2 en développement actuellement est une biothérapie

Un développement guidé par les méthodes analytiques

- ▶ Une partie essentielle de la mise au point d'un médicament biosimilaire se déroule au sein du laboratoire d'analyse
- ▶ Ces méthodes apportent une vision très précise de la similitude des préparations, par la combinaison de plusieurs approches orthogonales



Produits biosimilaires autorisés en France

Marché restreint (mise à jour 24/08/18)

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	<u>HUMIRA</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>AMGEVITA</u> • <u>CYLTEZO</u> • <u>IMRALDI</u> • <u>SOLYMBIC</u>
Bevacizumab	<u>AVASTIN</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>MVASI</u>
Enoxaparine	<u>LOVENOX</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ENOXAPARINE SANOFI</u> • <u>INHIXA</u> • <u>THORINANE</u> • <u>ENOXA</u> • <u>ENOXAMED</u>
Epoétéine	<u>EPREX</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ABSEAMED</u> EPOTIN • <u>BINOCRIT</u> HEMAX • <u>EPOETINE ALFA HEXAL</u> IOR EPOCIM • <u>RETACRIT</u> • <u>SILAPO</u>
Etanercept	<u>ENBREL</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>BENEPALI</u> • <u>ERELZI</u> • <u>LIFMIOR</u>
Filgrastim	<u>NEUPOGEN</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ACCOFIL</u> IOR LEUCOKOCIM • <u>GRASTOFIL</u> NEUTROMAX • <u>NIVESTIM</u> GRASTIM --- • <u>RATIOGRASTIM</u> • <u>ZARZIO</u>
Follitropine alfa	<u>GONAL-f</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>BEMFOLA</u> • <u>OVALEAP</u>

Infliximab	<u>REMICADE</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>FLIXABI</u> • <u>INFLECTRA</u> • <u>REMSIMA</u> • <u>ZESSLY</u>
Insuline Glargine	<u>LANTUS 100 unités/ml</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>ABASAGLAR 100 unités/ml</u> • <u>LUSDUNA 100 unités/ml</u>
Insuline Lispro	<u>HUMALOG</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>INSULIN LISPRO SANOFI</u>
Rituximab	<u>MABTHERA - Les spécialités MABTHERA 1400mg et 1600mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>BLITZIMA</u> • <u>RITEMVIA</u> • <u>RITUZENA</u> • <u>RIXATHON</u> • <u>RIXIMYO</u> • <u>TRUXIMA</u>
Somatropine	<u>GENOTONORM</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>OMNITROPE</u>
Teriparatide	<u>FORSTEO</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>MOVYMIA</u> • <u>TERROSA</u>
Trastuzumab	<u>HERCEPTIN - La spécialité HERCEPTIN 600mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé</u>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>HERZUMA</u> • <u>ONTRUZANT</u> • <u>HERTRAZ</u>

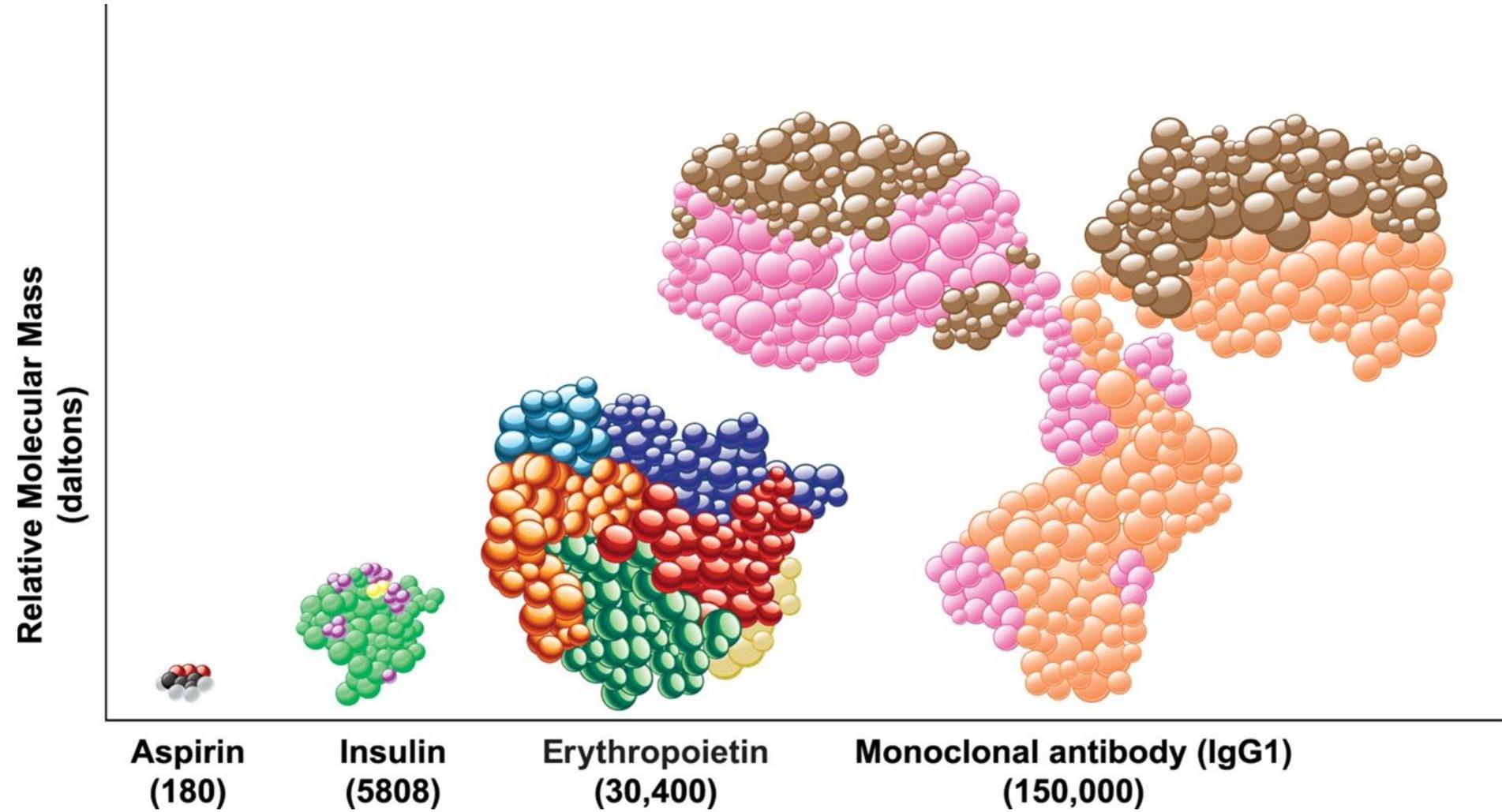
Biosimilaires: vers une révolution dans l'industrie pharmaceutique

- La révolution actuelle n'est ni d'ordre scientifique ni technologique:
 - **1980:** bouleversements scientifiques: apparition en laboratoires de ces protéines hybrides issues d'organismes vivants humanisés
 - **1990:** révolution technologique: production en masse de ces produits dans d'immenses incubateurs industriels
- La révolution actuelle est d'autre nature:
 - **Juridique:** expiration des brevets (reproduction du modèle d'il y a près de 30 ans avec les génériques)
 - **Médico-réglementaire:** agences sanitaires: quels sont les critères qui assurent la similarité de la copie à l'original?
 - **Economique:** allègement annoncé des coûts de santé (les biosimilaires sont des alternatives aussi efficaces et sûres, mais moins coûteuses dans les mêmes indications)

Biosimilaires: les enjeux

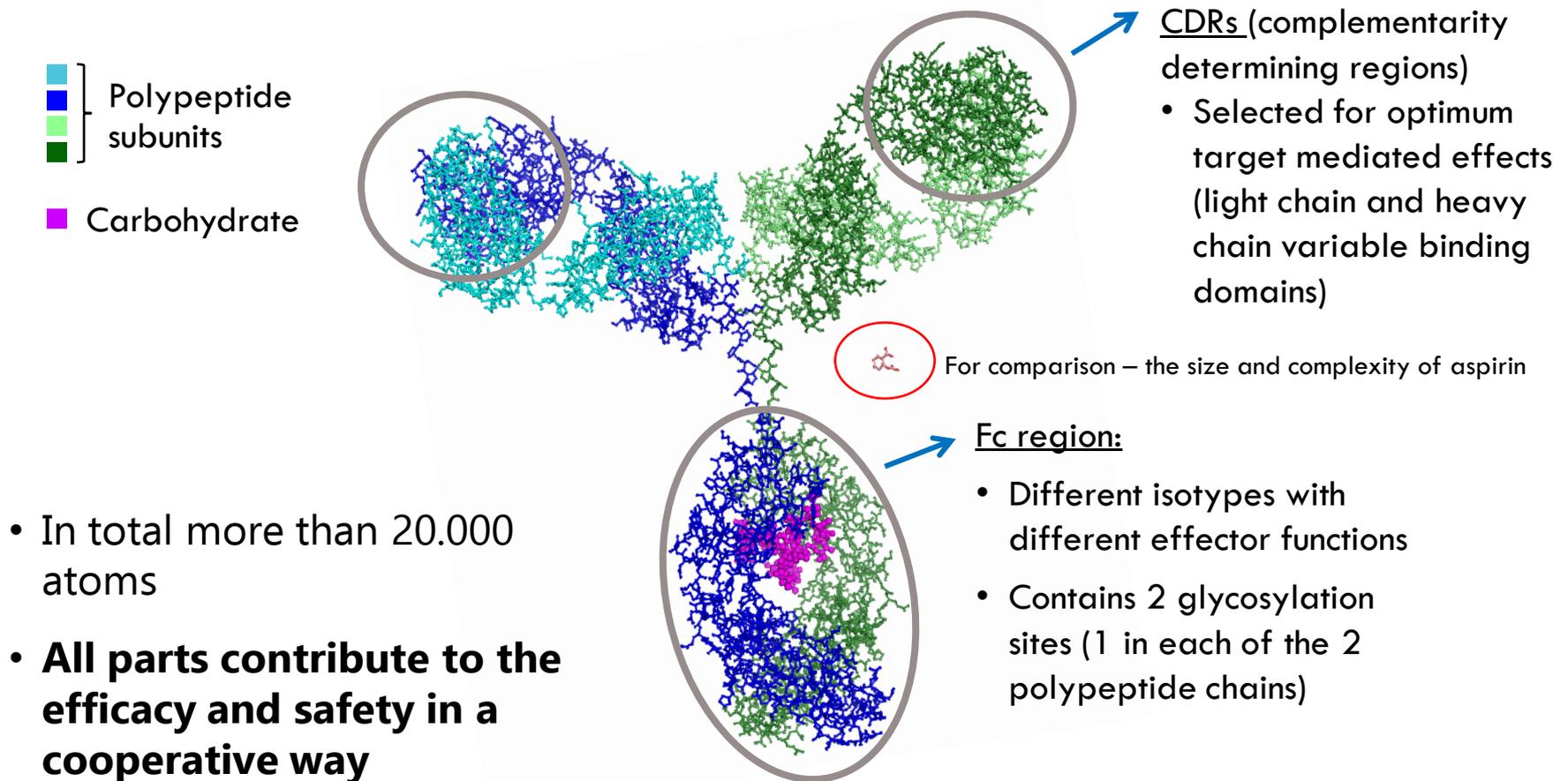
- Les enjeux sont considérables, il faut pas rater cette occasion par des mesures **réglementaires** et **administratives** inappropriées qui risqueraient d'en compromettre le développement
- Malheureusement, il y a un précédent préoccupant, celui des **génériques**:
 - ▣ Notre révolution « générique »: tardive et à moindre niveau par rapport à plusieurs autres pays
 - ▣ Le retard de développement est imputable à une politique publique tardive et confuse: deux oppositions fatales
 - Entre médecins et pharmaciens
 - L'opinion publique (faire prendre des risques aux malades pour de simples motifs économiques): dénigrement des génériques

Monoclonal antibodies belong to the most complex classes of biologics



The complexity of biologics relates to structure and function

Monoclonal antibodies belong to the most complex classes of biologics



Guideline on similar biological medicinal products

Draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party and Biologics Working Party	March 2013
Adopted by CHMP for release for consultation	25 April 2013
Start of public consultation	30 April 2013
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2013
Revised draft agreed by Biosimilar Medicinal Products Working Party and Biologics Working Party	July 2014
Adoption by CHMP	23 October 2014
Date for coming into effect	30 April 2015*

* After adoption by CHMP applicants may apply some or all provisions of this guideline in advance of this date.

This guideline replaces the Guideline on similar biological medicinal products (CHMP/437/04).

Keywords	similar biological medicinal product, biosimilar, biosimilarity exercise, comparability, reference medicinal product
----------	--



Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1)

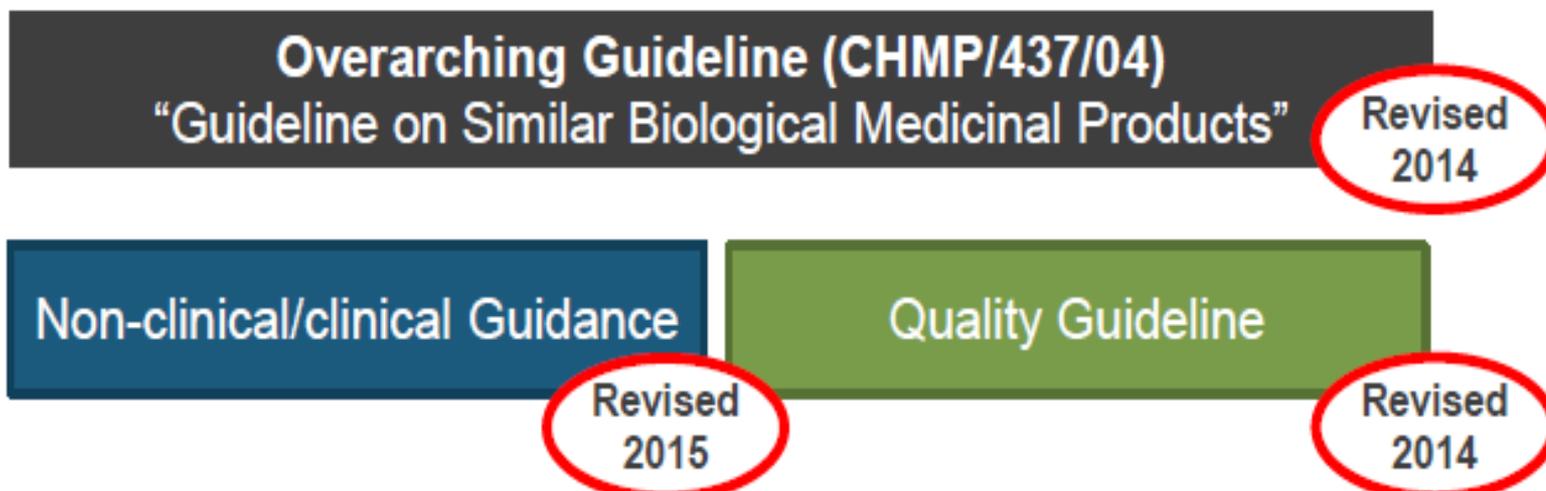
Draft Agreed by BWP	April 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	24 May 2012
Start of public consultation	31 May 2012
End of consultation (deadline for comments)	30 November 2012
Revised draft agreed by BMWP and BWP	April 2014
Adoption by CHMP	22 May 2014
Date for coming into effect	1 December 2014

This guideline replaces 'Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005)'

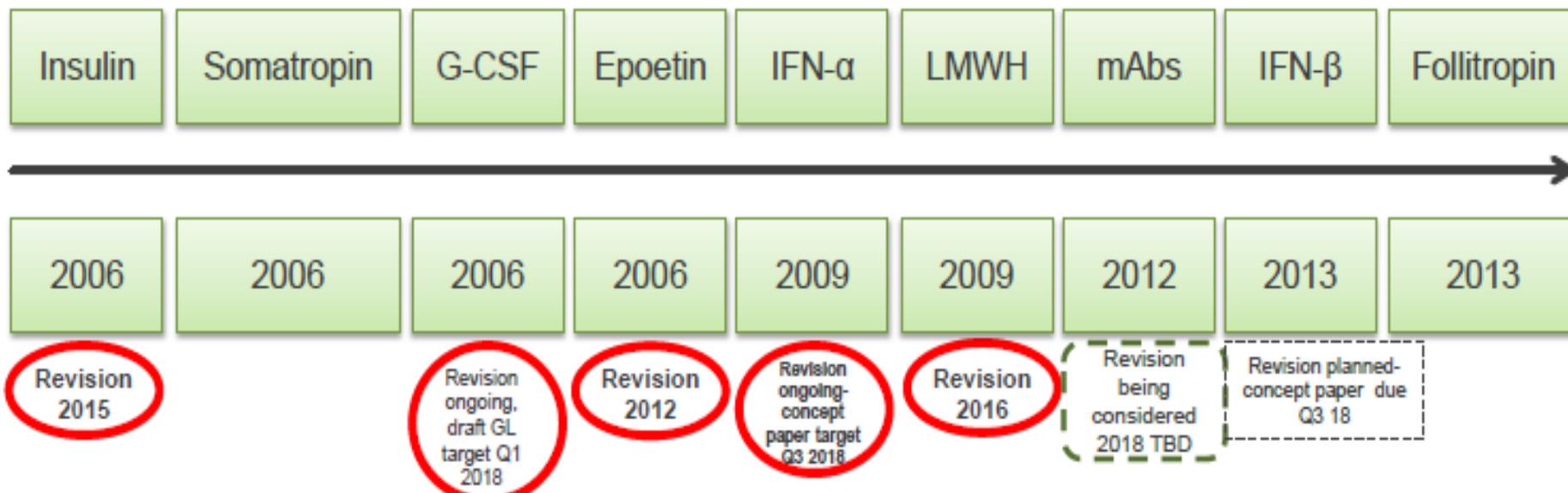
Keywords	Similar biological medicinal product, biosimilar, recombinant proteins, quality, biosimilar comparability exercise
----------	--



General EU Guidelines:



Class-specific EU Guidelines: non-clinical/clinical aspects:





Guidance for Industry

Clinical Pharmacology Data to Support a Demonstration of Biosimilarity to a Reference Product

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only.

Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 90 days of publication in the *Federal Register* of the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit comments to the Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the *Federal Register*.

For questions regarding this draft document contact (CDER) Sandra Benton at 301-796-2500, or (CBER) Office of Communication, Outreach and Development at 1-800-835-4709 or 301-827-1800.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

May 2014
Biosimilars

Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity of a Therapeutic Protein Product to a Reference Product

Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

April 2015
Biosimilarity

Paradoxe américain des biosimilaires

- 50% du marché mondial des biothérapies
- USA très en retard dans l'élaboration d'un cadre juridique pour le développement des biosimilaire

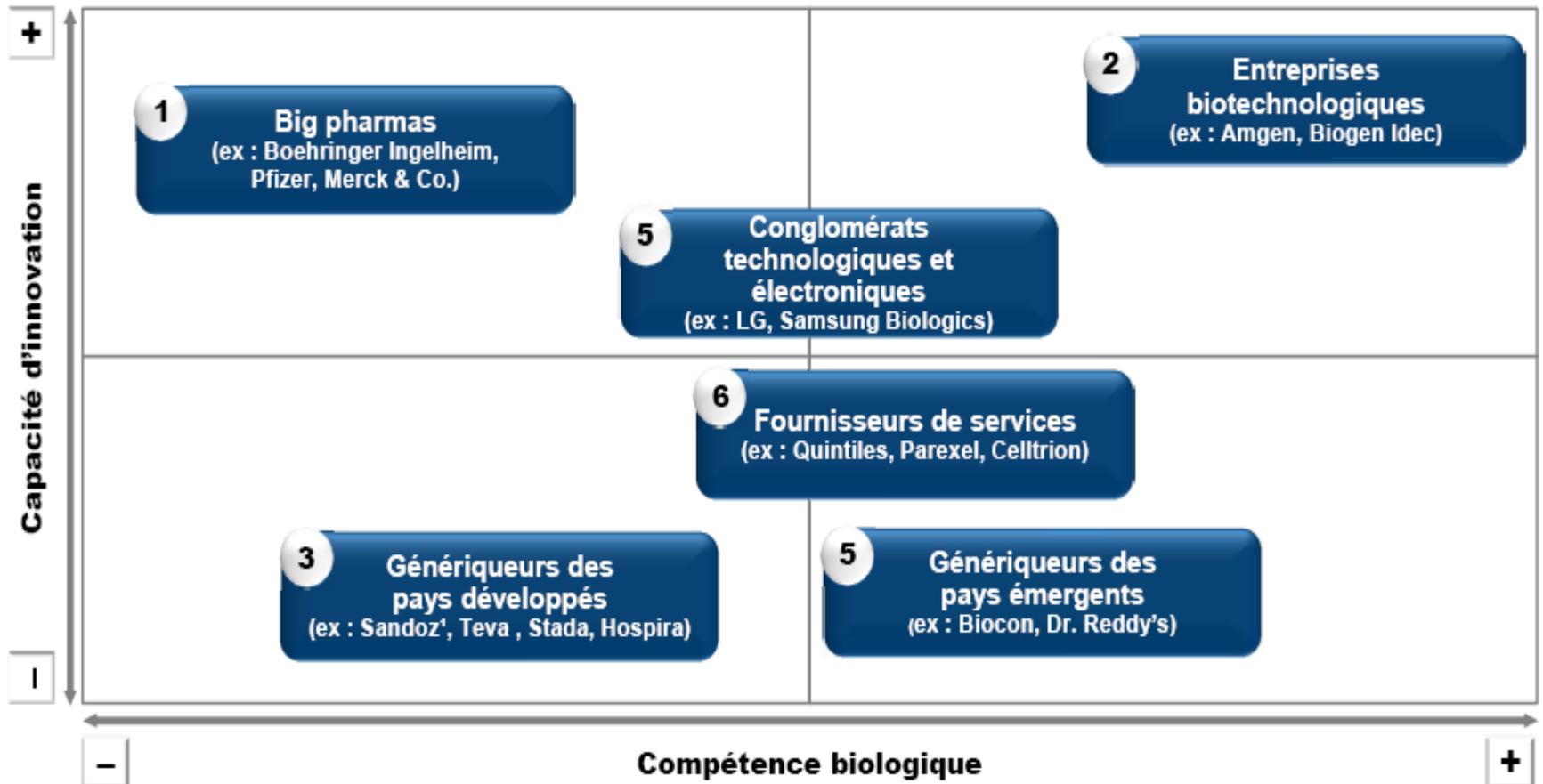


obstacle majeur à l'essor de ce marché

- Génériques: 28% du marché global des médicaments (80% USA, 5 EU, Japon)
- Biosimilaires: 0.3% du marché global des médicaments (80% EU: 2011)

Six profils d'acteurs peuvent être catégorisés sur le marché des biosimilaires, en fonction de leur capacité à innover et de leur compétence biologique

Cartographie des acteurs du marché des biosimilaires



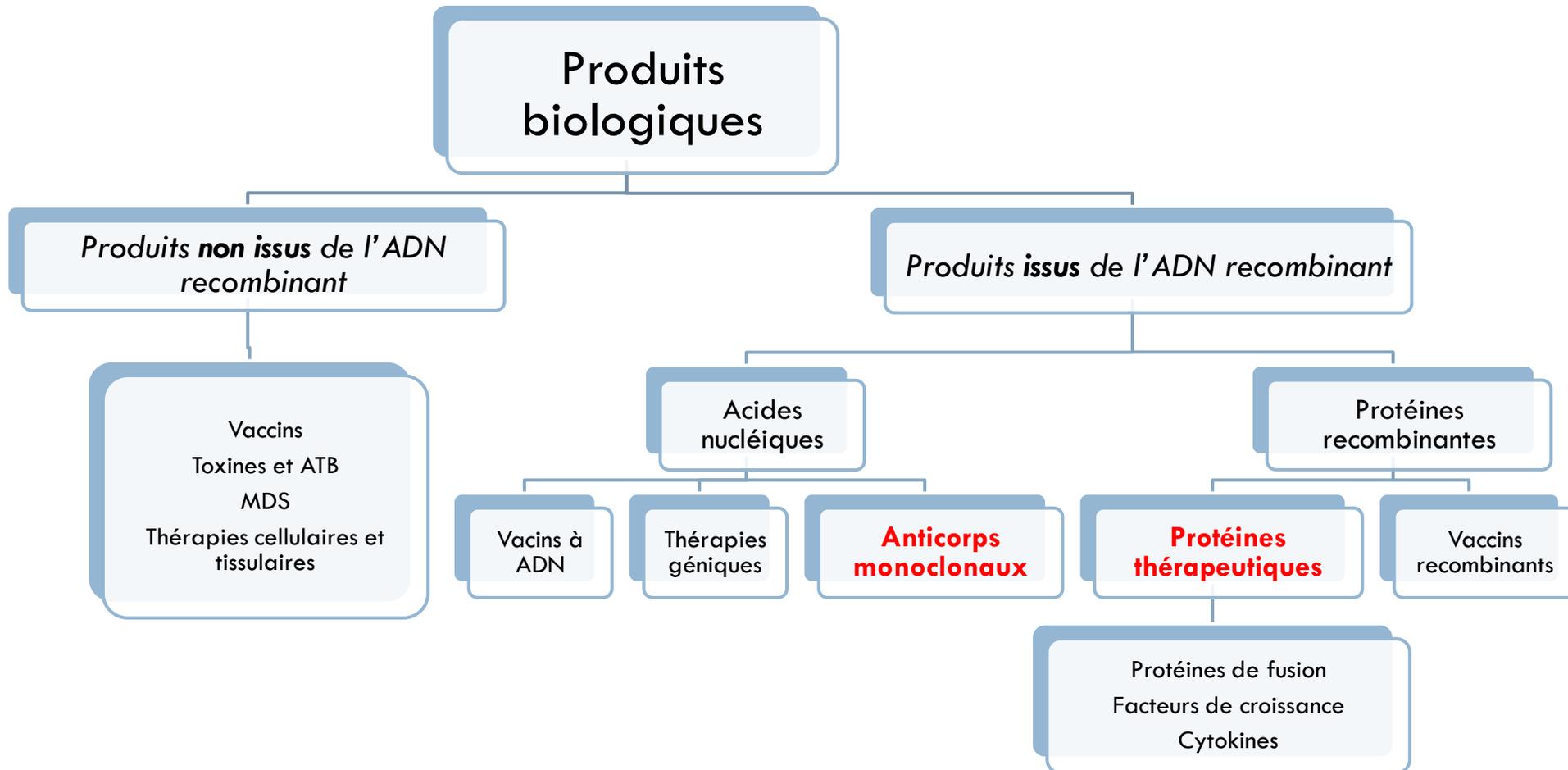
Enjeu économiques : l'exemple de l'alternative SC

- **Identifier par exemple les situations où une injection SC :**
 - Peut favoriser la **rotation d'un HDJ** et donc sa capacité à absorber + de séjours
 - Peut optimiser la **qualité** de vie du patient
- **Ces paramètres devront être mesurés en pratique clinique :**
 - Mis en perspective de l'hypothèse Surcoût princeps en SC/Biosimilaire
 - Avec capacité de produire plus de séjours (dans contexte de saturation des HDJ)
 - **Le paramètre rotation** aura sa pertinence circonscrite aux seules situations de mono-chimiothérapie (traitement d'entretien)
 - Neutralisée pour les poly-chimiothérapies par les temps d'injection des autres chimios
 - Vigilance dans prise en compte du paramètre durée d'injection/exigences réglementaires de surveillance des patients en post-injection

En résumé

- Un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique
- Le médicament biosimilaire et le médicament biologique de référence sont semblables mais pas totalement identiques
- **Non substituables, interchangeables**
- Les données requises pour le développement et l'autorisation des médicaments biosimilaires sont plus importantes que pour les génériques et **incluent des études cliniques**
- **Marché concurrentiel**

Classification des produits biologiques



Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial.

[Jørgensen KK](#)¹, [Olsen IC](#)², [Goll GL](#)², [Lorentzen M](#)³, [Bolstad N](#)⁴, [Haavardsholm EA](#)⁵, [Lundin KEA](#)⁶, [Mørk C](#)⁷, [Jahnsen J](#)⁸, [Kvien TK](#)⁹; NOR-SWITCH study group.

⊕ Collaborators (47)

⊕ Author information

Erratum in

Department of Error. [[Lancet](#). 2017]

Abstract

BACKGROUND: TNF inhibitors have improved treatment of Crohn's disease, ulcerative colitis, spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and chronic plaque psoriasis, but are expensive therapies. The aim of NOR-SWITCH was to examine switching from originator infliximab to the less expensive biosimilar CT-P13 regarding efficacy, safety, and immunogenicity.

METHODS: The study is a randomised, non-inferiority, double-blind, phase 4 trial with 52 weeks of follow-up. Adult patients on stable treatment with infliximab originator treated in a hospital setting for at least 6 months were eligible for participation. Patients with informed consent were randomised in a 1:1 ratio to either continued infliximab originator or to switch to CT-P13 treatment, with unchanged dosing regimen. Data were collected at infusion visits in 40 Norwegian study centres. Patients, assessors, and patient care providers were masked to treatment allocation. The primary endpoint was disease worsening during 52-week follow-up. 394 patients in the primary per-protocol set were needed to show a non-inferiority margin of 15%, assuming 30% disease worsening in each group. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT02148640](#).

FINDINGS: Between Oct 24, 2014, and July 8, 2015, 482 patients were enrolled and randomised (241 to infliximab originator, 241 to CT-P13 group; one patient was excluded from the full analysis and safety set for CT-P13) and 408 were included in the per-protocol set (202 in the

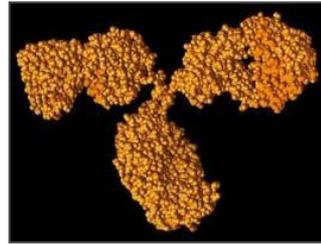
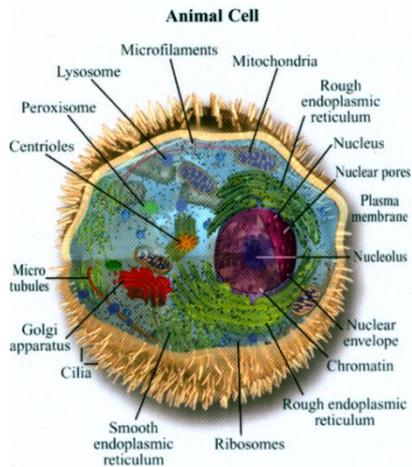
De l'original au biosimilaire

▶ Reverse engineering

- ▶ Un médicament existant est désassemblé et caractérisé en détail
- ▶ La protéine résultante est clonée
- ▶ Des centaines de cellules hôtes sont testées
- ▶ **La meilleure combinaison cellule-molécule est établie par une batterie de tests physico-chimique**
- ▶ Le produit sélectionné passe des tests plus avancés et des tests cellulaires/animaux
- ▶ Si la ressemblance est certaine à $>99.9\%$, la similarité est confirmée par la phase clinique

Biologics are produced in living cells

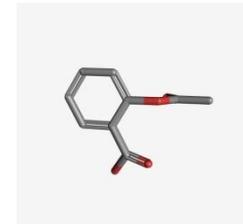
Biologics:
produced in living cells



Large complex molecules
(e.g., IgG antibody)

- Produced by genetically modified living cells in a complex biotechnological processes (i.e. optimized and controlled temperature, pH, oxygen, feeds, etc.).
- Incomplete characterization
- Examples: monoclonal antibodies, therapeutic proteins...

Small molecules drugs:
chemically synthesized



Small molecules
(e.g., aspirin)

- Synthesized through a series of chemical reactions.
- Full characterization
- Manufacturing process can be reproduced to yield an identical end product (i.e. a generic).

Approche pas à pas pour établir la biosimilarité

- ▶ **Caractérisation physico-chimique et biologique**
- ▶ **Etudes non cliniques**
 - ▶ Fonctionnalité *in vitro* et, si nécessaire, *in vivo*
- ▶ **Etudes PK/PD**
 - ▶ Etude de bioéquivalence
- ▶ **Etudes d'efficacité et de sécurité (phase III)**
 - ▶ Puissance suffisante, randomisée, type démonstration d'équivalence
 - ▶ Dans une indication approuvée, sensible à la détection de différences
 - ▶ Données de sécurité doivent aussi être collectées avant l'enregistrement

Méthodes analytiques

Exemple de l'infliximab

- ▶ **Structure primaire (séquence acide aminés)**
 - ▶ HPLC
- ▶ **Structures supérieures**
 - ▶ peptide mapping, FT-IR, circular dichroism (near and far-UV), scanning calorimetry, X-ray crystallography, ...
- ▶ **Pureté / impureté**
 - ▶ SEC-HPLC, SEC-MALS, and SV-AUC
- ▶ **Charge des isoformes**
 - ▶ isoelectric focusing (IEF), IEC-HPLC
- ▶ **Glycosylation**
 - ▶ LC-MS peptide mapping, PNGase followed by normal phase HPLC with 2AB labeling
- ▶ **Puissance d'action**
 - ▶ TNF-binding affinity (ELISA), cell-based TNF-binding affinity

Le développement clinique incluant l'étude de l'efficacité

- Le développement clinique des biosimilaires est plus complexe que celui des génériques
- La stratégie doit aborder la notion de la **qualité**, de la **sécurité** et de l'**efficacité clinique (confirmer la comparabilité)**
- Un plan de développement spécifique doit être établi, basé sur des arguments scientifiques et présenté aux autorités



Challenges in relation to comparability exercise

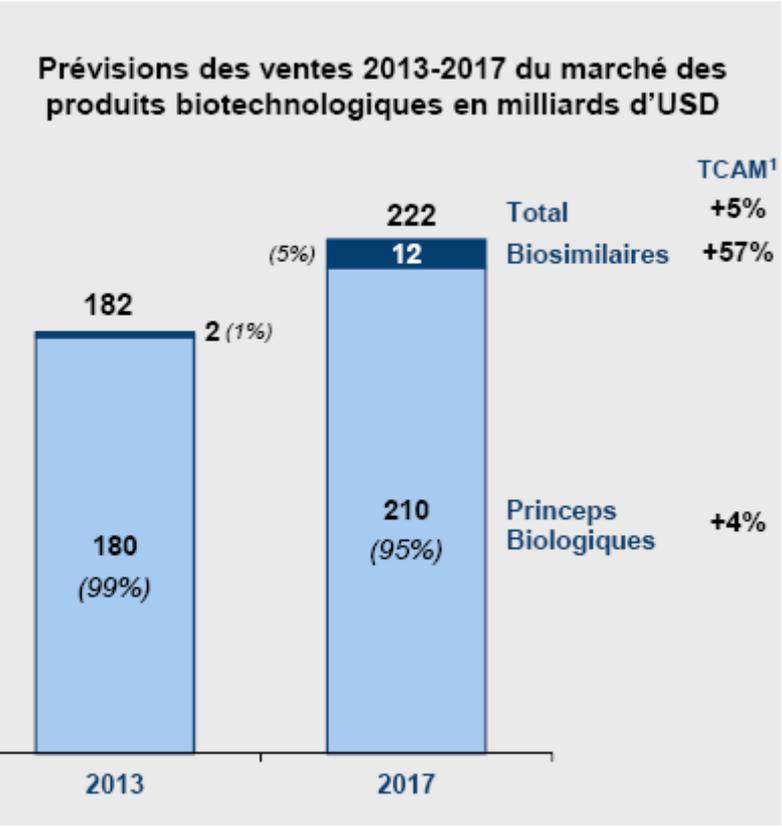
- International differences in guidelines (FDA/ EMA/ WHO)
- Still remaining questions :
 - ▣ Number of subjects, Number and size of Batches ...
 - ▣ Need of examples on how comparative analytical data can influence decisions about the type and amount of NC and C data
 - ▣ Requirement in case of transfer of technology
- Access to information about the reference Biotherapeutic Product
- Level of expertise to assess Similar Biological Product in the National Regulatory Authority
- Lack of human (experts) and financial resources
- Regulating the post approval changes

Challenges in relation to testing of biosimilars

- Capacity to analyse SBP (biological activity testing)
- Access to stat-of-the art analytical methods : Significant protein quality factors (critical quality attributes),
- Access to equipment
- Access to material : **reference standards**, Original brand drug substance
- Immunogenicity testing

Le marché des biosimilaires devrait s'accroître de façon significative, porté par des expirations de brevets et des mesures réglementaires, mais sa taille restera limitée

Développement des biosimilaires – Prévion des ventes au niveau mondial (2013-2017)



Leviers

- La **tension sur les prix**, exacerbée par une population vieillissante, la crise financière ainsi que la baisse des économies induites par les produits génériques, doit favoriser le développement des produits biosimilaires
- Les **expirations de brevets de produits biologiques** (d'ici à cinq ans) : vont accroître la taille du marché potentiel
- Les budgets limités de **l'industrie pharmaceutique dans les pays en développement** devraient favoriser les produits biosimilaires

Barrières

- Les **incertitudes quant à l'évolution des cadres réglementaires** risquent de freiner les investisseurs à parier sur les biosimilaires
- Le **manque d'expérience et de recommandations sur les produits biosimilaires** risquent de ralentir l'utilisation des biosimilaires par les prescripteurs (interchangeabilité/extrapolation des indications)
- La **faiblesse des baisses de prix** risque de limiter le développement des biosimilaires (i.e. ~25% en Europe et ~35% aux Etats-Unis)
- **Risque de renforcement des stratégies de défense des brevets**
- **Importance des coûts de développement et de fabrication induits** par le coût des infrastructures notamment (200 M USD à 300 M USD)

¹ Taux de croissance annuel moyen

NOR Switch

▶ Infiximab

- ▶ **Etude NOR-SWITCH**, financée par le gouvernement norvégien
- ▶ **Toutes les indications** [gastro-entérologie (248), rhumatologie (168), dermatologie (65)]
- ▶ Programme de switch de l'original au biosimilaire, avec randomisation 1:1 [poursuite ou switch], suivi de 52 semaines
- ▶ Etude de non-infériorité
- ▶ 481 patients, 408 inclus dans l'analyse per protocol

NOR Switch

▶ **Efficacité**

- ▶ Taux d'**aggravation** de la maladie identique [26% Remicade vs 30% biosimilaire, pas inférieur]

▶ **Sécurité**

- ▶ Fréquence d'**effets indésirables** identique [70% vs 68%]
[sérieux: 10% vs 9%; arrêt traitement 4% vs 3%]
- ▶ **Anticorps**: nombre de patients identique [7% vs 8%]

Jorgensen K, The Lancet 2017;389:2304

Aggravation de la maladie

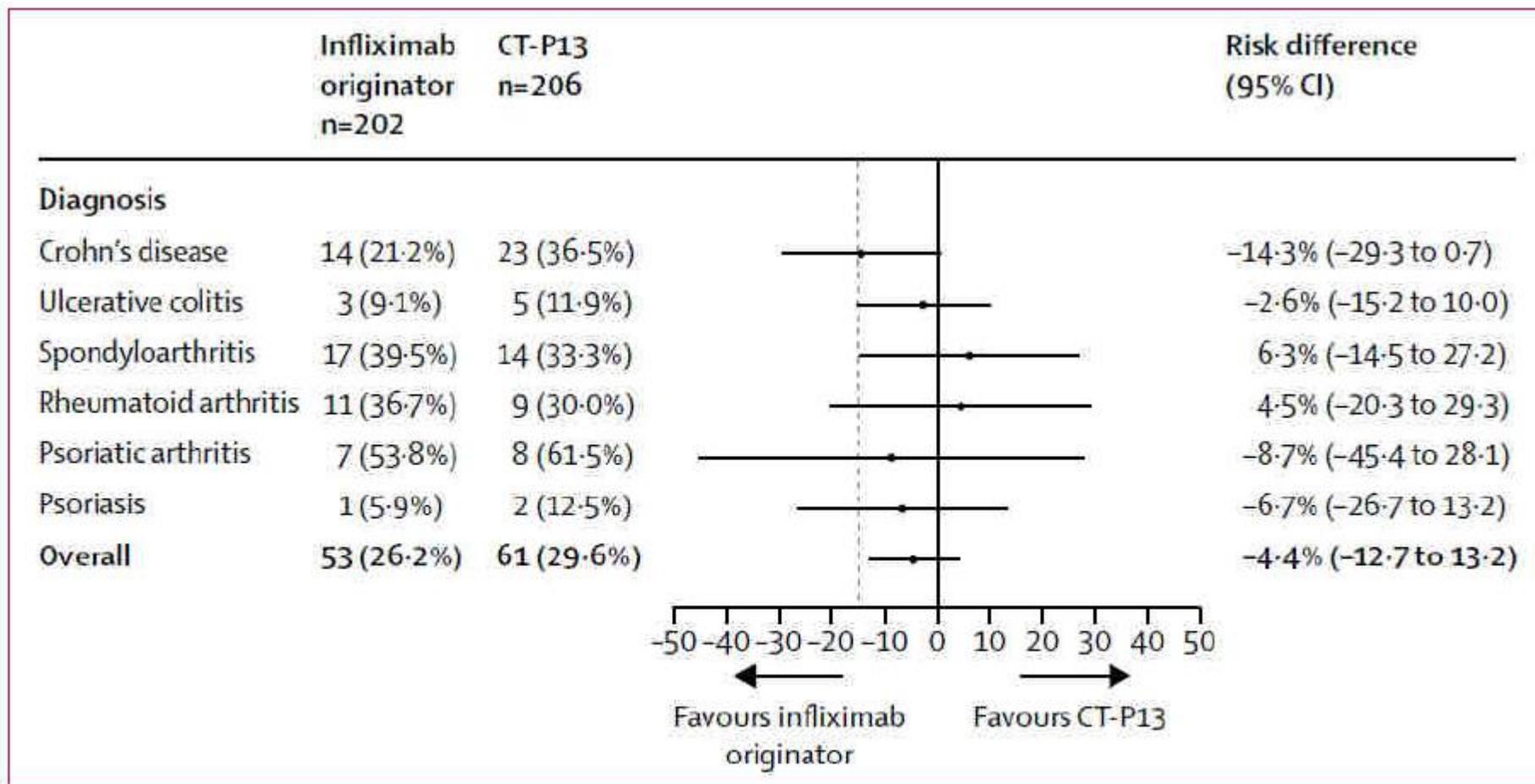


Figure 2: Forest plot of risk difference according to disease

Figure shows data for the per-protocol set. Risk difference is adjusted for treatment duration of infliximab originator at baseline.

16 Etats membres de l'Union Européenne (et deux autres pays européens) suivent des règles strictes contre la substitution automatique par les pharmaciens de ville

Position des pays européens sur la substitution des biosimilaires

Substitution des biosimilaires



Croatie, Finlande, Irlande, Hongrie, Malte, *Norvège*¹, Roumanie, Suède
→ **Loi contre la substitution automatique**

Allemagne, Belgique, Croatie, Danemark, Grèce, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Slovaquie, *Suisse*¹
→ **Directives interdisant la substitution automatique**

France → **Les pharmaciens sont autorisés à substituer un produit biologique princeps par son biosimilaire, pour autant qu'il s'agisse d'une prescription pour initiation et que le prescripteur soit informé par téléphone (publication du décret d'application attendue pour 2015)**

Autriche, République Tchèque, Lituanie, Portugal, *Serbie*¹
→ **Pas de réglementation spécifique / pas de recommandation spécifique / informations insuffisantes**

Bulgarie², Chypre, Estonie, Lettonie, Pologne
→ **Pas de loi ni de recommandation mais substitution automatique effective**



Insulin



INN	Trade Name	MAH	MAA	MA
INSULIN	LANTUS	SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND	R	04/2003
	GLARGEN	MEDIS (TUNISIA)	B 01/2014	-
	ENDULIN	Mylan	B	

Enoxaparin

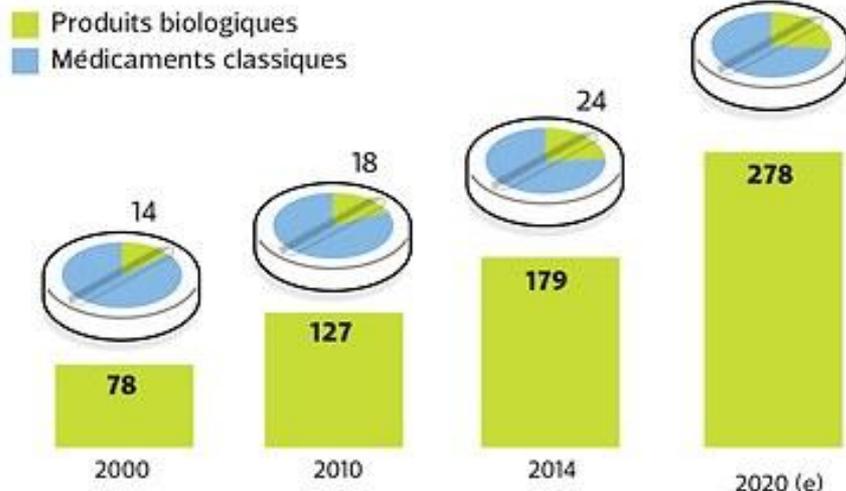


INN	Trade Name	MAH	MA
ENOXAPARINE	LOVENOX	SANOFI-AVENTIS FRANCE	R 10/1990
	ENOXA anti-xa/0.2ml	MEDIS (TUNISIA)	B 05/2007
	ENOXAMED	UNIMED (TUNISIA)	B 01/2015

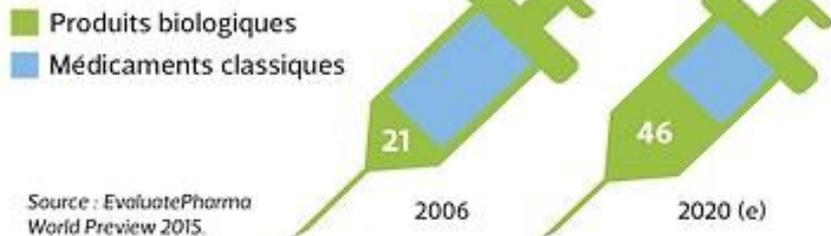
Marché international des biothérapies

UNE MONTÉE EN PUISSANCE RAPIDE

Part des produits biologiques dans la production totale de médicaments, en %, et leur chiffre d'affaires, en Mds\$



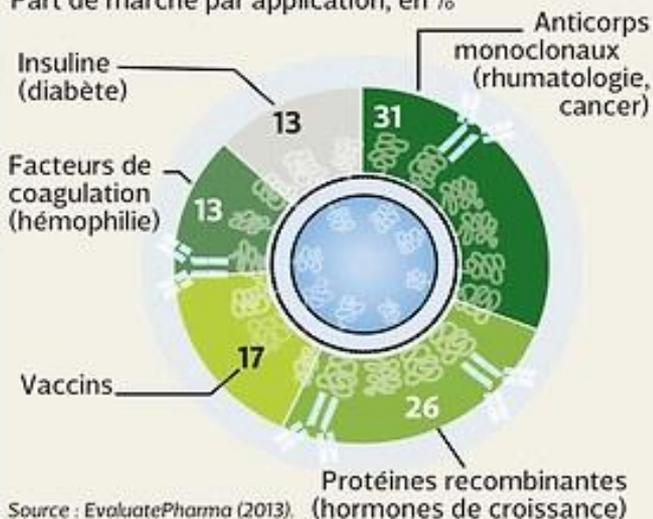
Part des produits biologiques dans les 100 premiers médicaments, en %



Source : EvaluatePharma World Preview 2015.

Cinq grandes catégories

Part de marché par application, en %



Source : EvaluatePharma (2013).

Les cinq premiers médicaments mondiaux sont biologiques

Classement 2014 par vente, en Mds\$

	Produit	Laboratoire	CA
1	Humira*	AbbVie	13
2	Enbrel*	Amgen	9
3	Remicade*	J&J	8,9
4	Lantus**	Sanofi	8,4
5	Rituxan*	Roche	7,5

*Anticorps monoclonal. **Anti-diabétique (insuline).

Les principales craintes

- **Similitude des produits**
 - ▣ Garantie par les plateformes analytiques

- **Evaluation clinique**
 - ▣ Etudes PK, de phase III, puis autres (switch...)

- **Extrapolation des indications**
 - ▣ Pas automatique, sur des arguments scientifiques

- **Sécurité: immunogénicité**
 - ▣ Données rassurantes, idem l'original

- **Fiabilité des fabricants**
 - ▣ Seuls ceux qui maîtrisent la biotech peuvent se lancer



Recul de l'expérience tunisienne :

- Facteur de croissance
- Héparine

Enjeux :

- Insuline (LANTUS) : en cours d'AMM
- **Ac monoclonaux :**
 - **Hikma/Remsima** : Switch des patients faits (MICI, SPA, Behcet, PR)
 - **Mylan/Hertraz**
 - **Etc...**

Pharmacovigilance

Après plus de 10 ans d'utilisation en Europe, aucun problème de sécurité significatif n'a été détecté avec les biosimilaires

