

BIOSIMILAIRES

Enjeux réglementaires – Cas de la prescription Hors AMM

Amir TOUAFEK

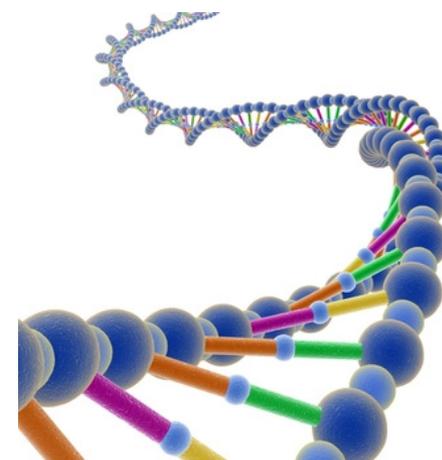
Ordre national des Pharmaciens

VP chargé de l'Industrie

Président de la CNDR

Membre du Comité mixte Algérie – USA pour la création d'un pôle
biotechnologique régional – 2020 -

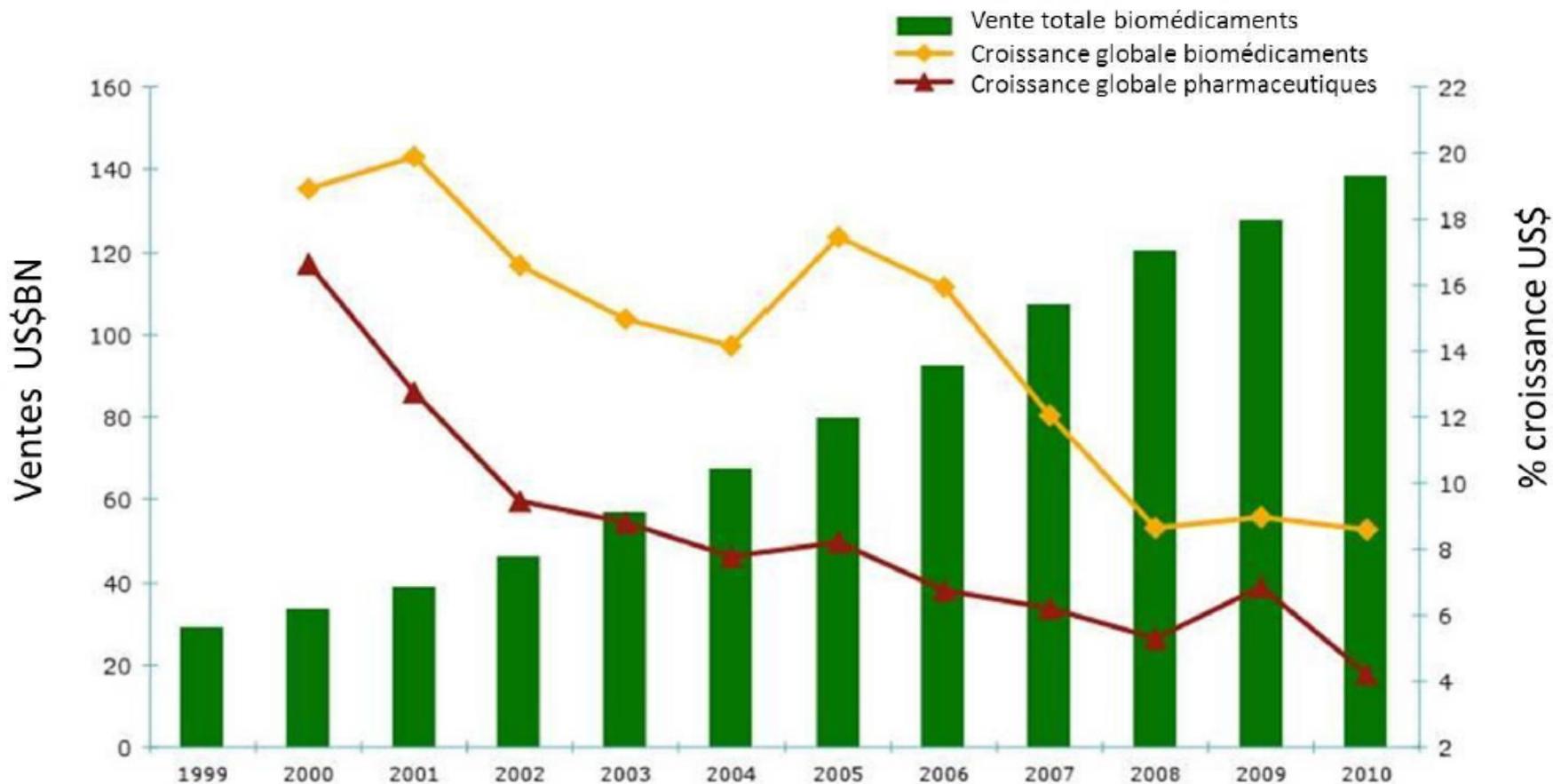
Algérie



Biosimilaires et Prescription Hors AMM

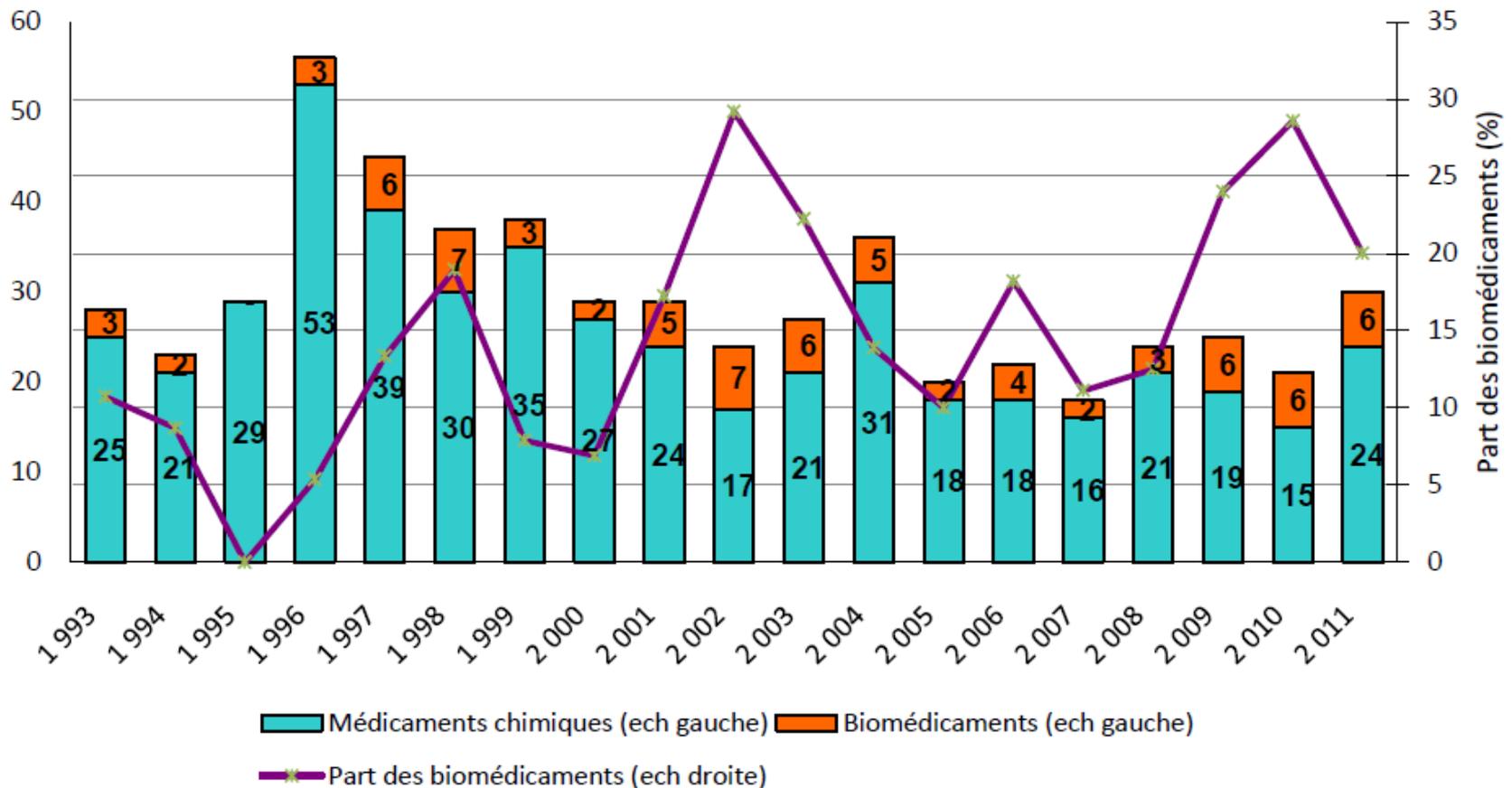
Pourquoi en parler ?

Marché Mondial des Bio médicaments



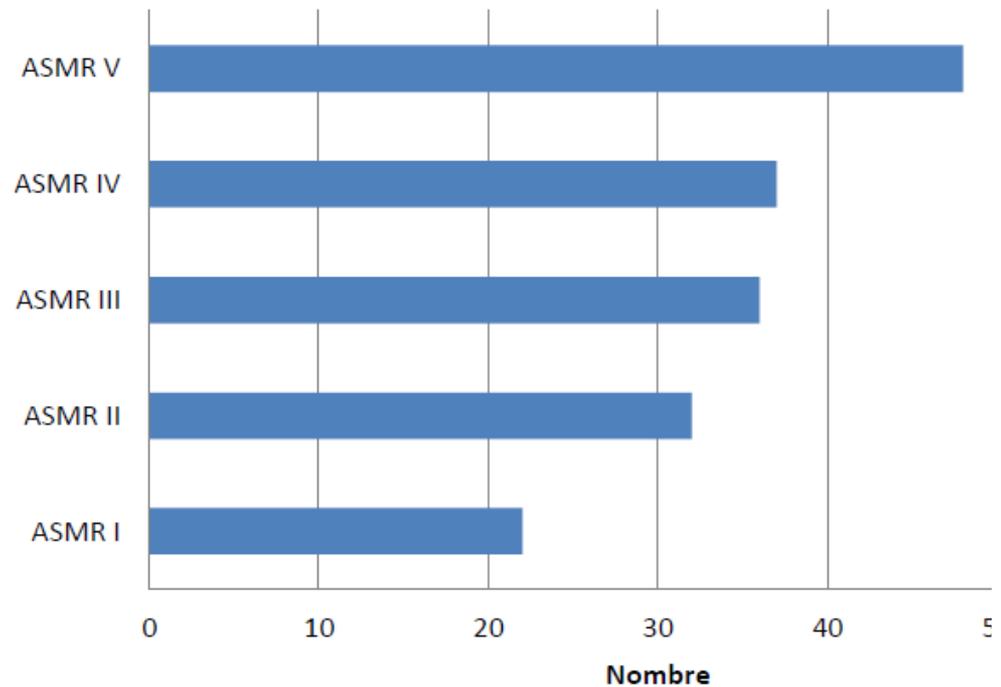
Source: IMS Health, MIDAS, MAT Dec 2010, Biologic market only

Biomédicaments Vs Médicaments chimiques (FDA)



117 Bio médicaments et ASMR (a l'exclusion des Biosimilaires)

ASMR I : 13%
ASMR II : 18%
ASMR III : 21%
ASMR IV : 21%
ASMR V : 28%.



41 Nouvelles entités autorisées par la CE – 2011 -

11 médicaments biologiques

5 médicaments avec une indication pédiatrique

5 médicaments orphelins

8 nouvelles associations

2 AMM conditionnelles et 1 AMM sous circonstances exceptionnelles

Principales indications :

■ Maladies infectieuses : 10 (dont Hépatite C : 2, HIV : 2 et Vaccins : 2)

■ Cancers : 6

■ Cardiovasculaire : 5

■ Neurologie : 3

■ Sclérose en plaques : 2

Source : Site Internet de l'EMA

48 Nouvelles entités autorisées par la FDA - 2011 -

16 médicaments biologiques

9 nouvelles associations

10 médicaments orphelins

12 priority review drugs (médicament représentant un progrès par rapport aux traitements déjà disponibles)

21 standard review drugs (médicaments présentant des propriétés similaires aux traitements déjà disponibles)

Principales indications :

■ Cancers : 8

■ Maladies infectieuses : 8 (dont Hépatite C : 2 et HIV : 2)

■ Cardiovasculaire : 4

■ Neurologie : 4

Source : Site Internet de la FDA

Biosimilaires et Prescription Hors AMM

Pourquoi en parler ?

Les Biomédicaments représentent :

- ✓ 20% des ventes mondiales
- ✓ Le double de la croissance globale du marché (8%)
- ✓ Aux USA en 2002/2003 1 médicament sur 2 enregistré était un Biomédicaments (FDA)
- ✓ En moyenne 70% des Biomédicaments mis sur le marché ont un SMR important ou très important
- ✓ Ils traitent majoritairement les pathologies d'aujourd'hui et de demain

Biosimilaires et Prescription Hors AMM

Quelle est la spécificité du BIOSIMILAIRE?

Génériques

Spécialité générique à un médicament de référence celle qui a la même composition qualitative et quantitative en substances actives et la même forme pharmaceutique que le médicament de référence et dont la bioéquivalence avec le médicament de référence a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.

Chemical: "Generic Medicinal Product" (Dir.2004/27/EC art. 10(2) b)

Biosimilaires

Du fait de la complexité de leurs structures et des procédés de fabrication, **le terme générique**, utilisé pour les molécules chimiques, **ne peut être utilisé** pour les produits biologiques. Pour eux, il s'agit – de « *versions copiées* » de produits autorisés – dites « *médicaments biologiquement similaires* » finalement abrégées en **BIOSIMILAIRES**

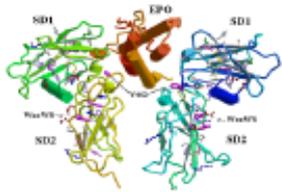
« *Il faut admettre qu'un produit biologique est plus que la seule substance active ; il comprend aussi les impuretés (du procédé, du produit, les micro hétérogénéités, ...)* ».

Dr. Christian K. Schneider

Biosimilaires

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 **des différences liées à la matière première** ou des différences entre **les procédés de fabrication du médicament** de référence biologique, les résultats des essais pré-cliniques ou cliniques appropriés relatifs à ces conditions doivent être fournis.

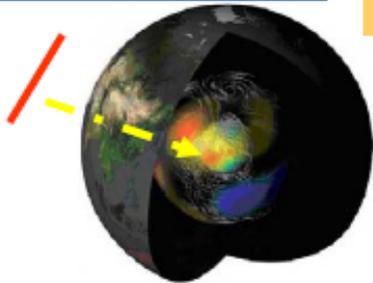
Biologics: "Similar Biological Medicinal Product" (Dir.2004/27 art. 10(4))



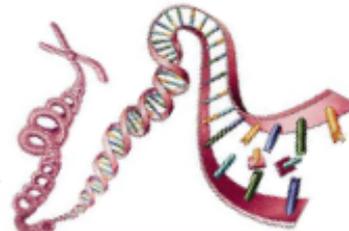
Fabrication d'un produit biologique

Process différents

ADN vecteur
probablement différent



Clonage dans
l'ADN vecteur



Séquence génétique
Peut être identique

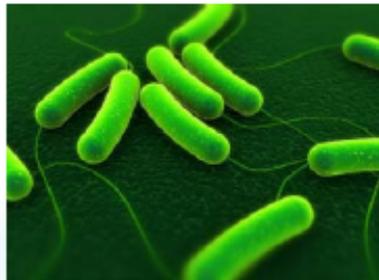
Formulation en
médicament



Formulation différente

Transfert dans
la cellule hôte
recombinante

Processus différent



Cellule recombinante différente
→ système d'expression
différent



Fermentation industrielle

Procédé différent



Processus invitro d'extraction,
modification et de
Purification → influe sur la qualité

GENÉRIQUE

- Origine chimique
- Même composition qualitative et quantitative que la référence
- Même forme pharmaceutique
- Bioéquivalence avec la référence démontrée par étude de biodisponibilité
- **Pour toutes les indications**

- Dossier abrégé : dossier pharmaceutique – étude de biodisponibilité
- **Inscription au répertoire des génériques - substitution possible**

BIOSIMILAIRE

- Origine biologique
- Mêmes propriétés physicochimiques et biologiques que la référence
- Même forme pharmaceutique
- Bioéquivalence avec la référence démontrée par études pré-cliniques et cliniques
- **En théorie, indication par indication, en termes de qualité, sécurité et efficacité**

- Dossier "complet" : pharmaceutique, pré-clinique, clinique
- **Pas d'inscription au répertoire des génériques - pas de substitution**

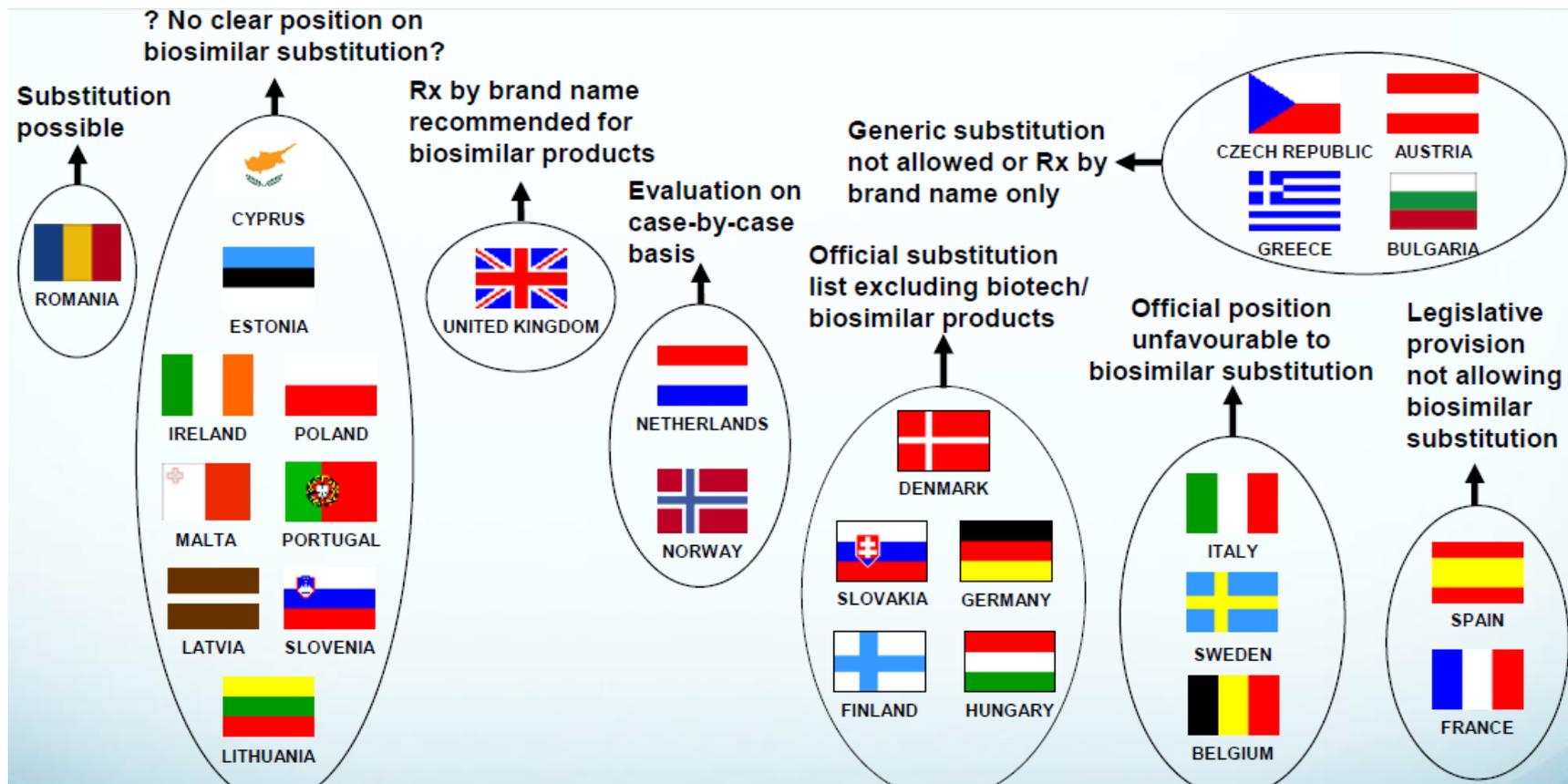
Biosimilaires et Prescription Hors AMM

Dans le champs de prescription d'un produit biologique : quel est donc la perspective donnée à la substitution par un BIOSIMILAIRE?

Substitution

Substitution : (Le pharmacien)... peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité,...

Substitution d'un BIOSIMILAIRE



Biosimilaires et Prescription Hors AMM

Dans le champs de prescription d'un produit biologique : quel est donc la perspective donnée à l'interchangeabilité d'un BIOSIMILAIRE?

Interchangeabilité – BIOSIMILAIRE -

Interchangeabilité :

Possibilité, par une prescription médicale, d'échanger un médicament par un autre équivalent thérapeutique ou une copie et inversement

Risques

- Liés au médicament

- Liés à la méthodologie des essais cliniques

- Liés aux patients et à certains types de substances actives

Interchangeabilité

En France, la substitution d'un médicament princeps par une copie est réglementairement définie pour les médicaments génériques.

Les Biosimilaires ne sont pas substituables.

*Rien n'interdit l'interchangeabilité d'un médicament biologique princeps par un biosimilaire **dans le respect des indications de l'AMM** mais cet échange relève d'un acte médical.*

Interchangeability

*Aux **USA**, la preuve d'**interchangeability** ouvre droit à la désignation du biosimilaire par la même DCI que le produit de référence ainsi que le droit à la substitution par le pharmacien.*

« Cette démonstration est très louable dans son intention de sécurité mais la démonstration en sera quasiment impossible ».

D'où l'obligation de DCI distinctes, aux USA , entre biosimilaires et princeps, contrairement à l'Europe où la substitution n'est pas applicable et la prescription de biosimilaires réputée exclusivement sous contrôle médical.

Interchangeabilité et Risques

Liés aux médicaments

Similarité et non identité

Variabilité des produits biologiques

Souches de production différentes

Limites des études de qualité comparatives

Liés à la méthodologie des essais cliniques

Etudes cliniques comparatives

Equivalence d'efficacité clinique

Tolérance comparative

Etudes limitées dans le temps

Obligation d'une Pharmacovigilance renforcée

Disease management en post AMM

Suivi spécifique de populations

Liés aux patients et à certains types de substances actives

Immunogénicité (Prod. Biologiques = Prod. Immunogènes)

Biosimilaires et Prescription

Les Biosimilaires ne sont pas des génériques

Ils ne sont pas substituables

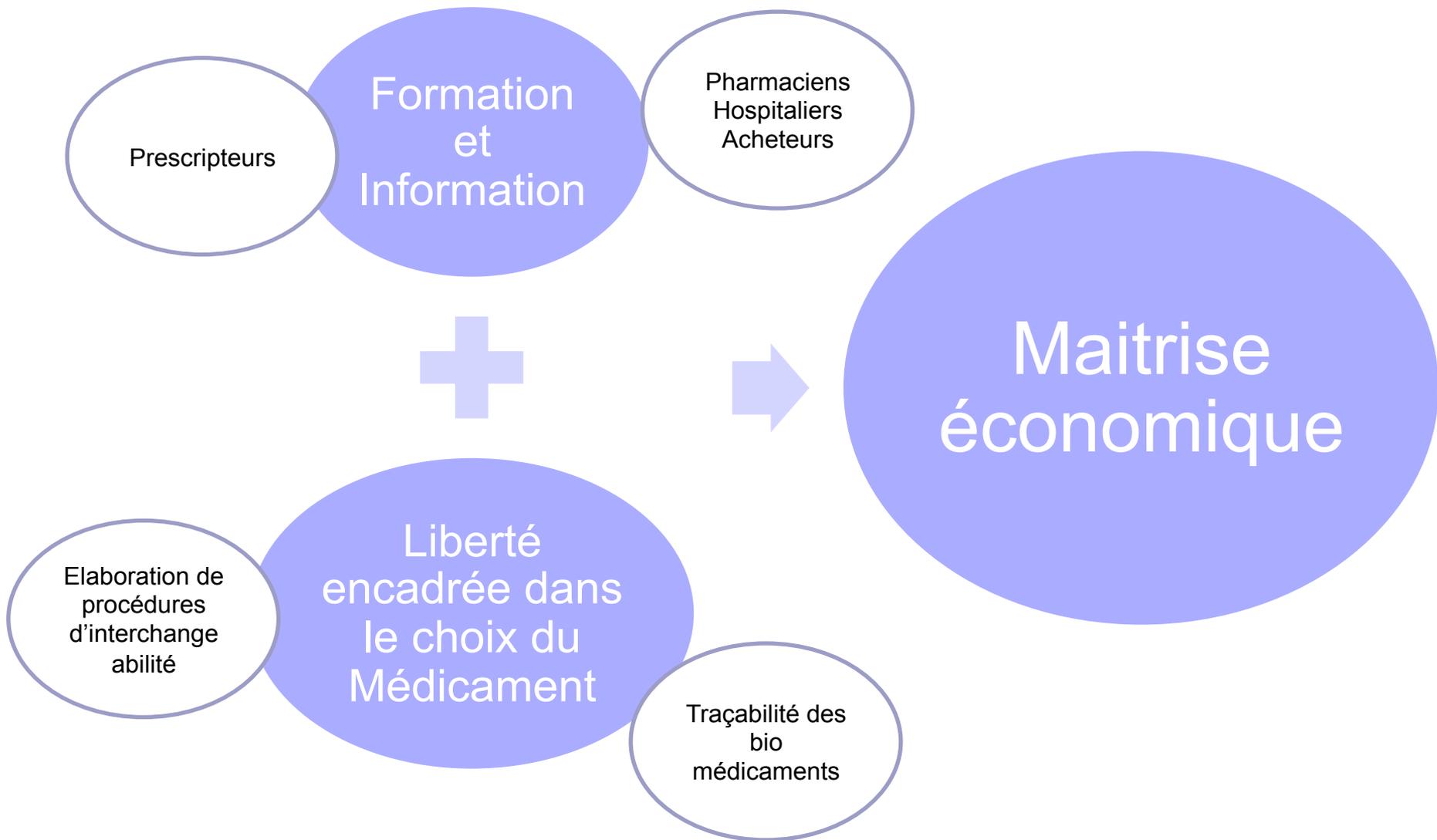
Il n'existe pas d'études d'interchangeabilité des Biosimilaires

L'interchangeabilité est **sous responsabilité médicale**

Elle nécessite un protocole spécifique et n'est pas applicable à tous les patients

OUI MAIS

Interchangeabilité peut s'envisager SI :



Biosimilaires et Prescription Hors AMM

Peux t-on envisager un champs de prescription Hors AMM en cas d'interchangeabilité d'un Biosimilaire ?

Régime Général du Off-Label

Toute prescription de médicaments qui ne correspond pas à l'indication reconnue par les autorités d'enregistrement selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est dite hors AMM ou *off-label*.

La prescription off-label est légale, mais engage la responsabilité du médecin prescripteur qui devra, s'il y a lieu, prouver avoir respecté les "données acquises de la science" et avoir eu recours à un traitement « reconnu » dans cette indication hors AMM.

Plus qu'à l'ordinaire, le médecin devra s'assurer de l'information éclairée du patient concernant les risques.

La prescription hors AMM dans une indication reconnue ne protège néanmoins pas le médecin prescripteur de toute poursuite. **À l'inverse, dans certains cas il pourrait être fait grief au praticien de ne pas avoir prescrit hors AMM. La responsabilité du pharmacien ayant délivré le produit et de l'infirmière l'ayant administré est aussi engagée.**

RCP et Biosimilaire

Un biosimilaire n'étant pas strictement équivalent à la référence, le Résumé des Caractéristiques du Produit (**RCP**) doit mentionner clairement les données de sécurité et d'efficacité disponibles ainsi que les populations étudiées dans le but d'une information complète des prescripteurs.

En cas de plusieurs indications reconnues, le **RCP** précisera également les données basées sur des extrapolations.

Extension d'indication & Biosimilaire

L'extrapolation des données cliniques d'une indication thérapeutique à une autre, dans le cas des Biosimilaires, **nécessite une évaluation du risque/bénéfice.**

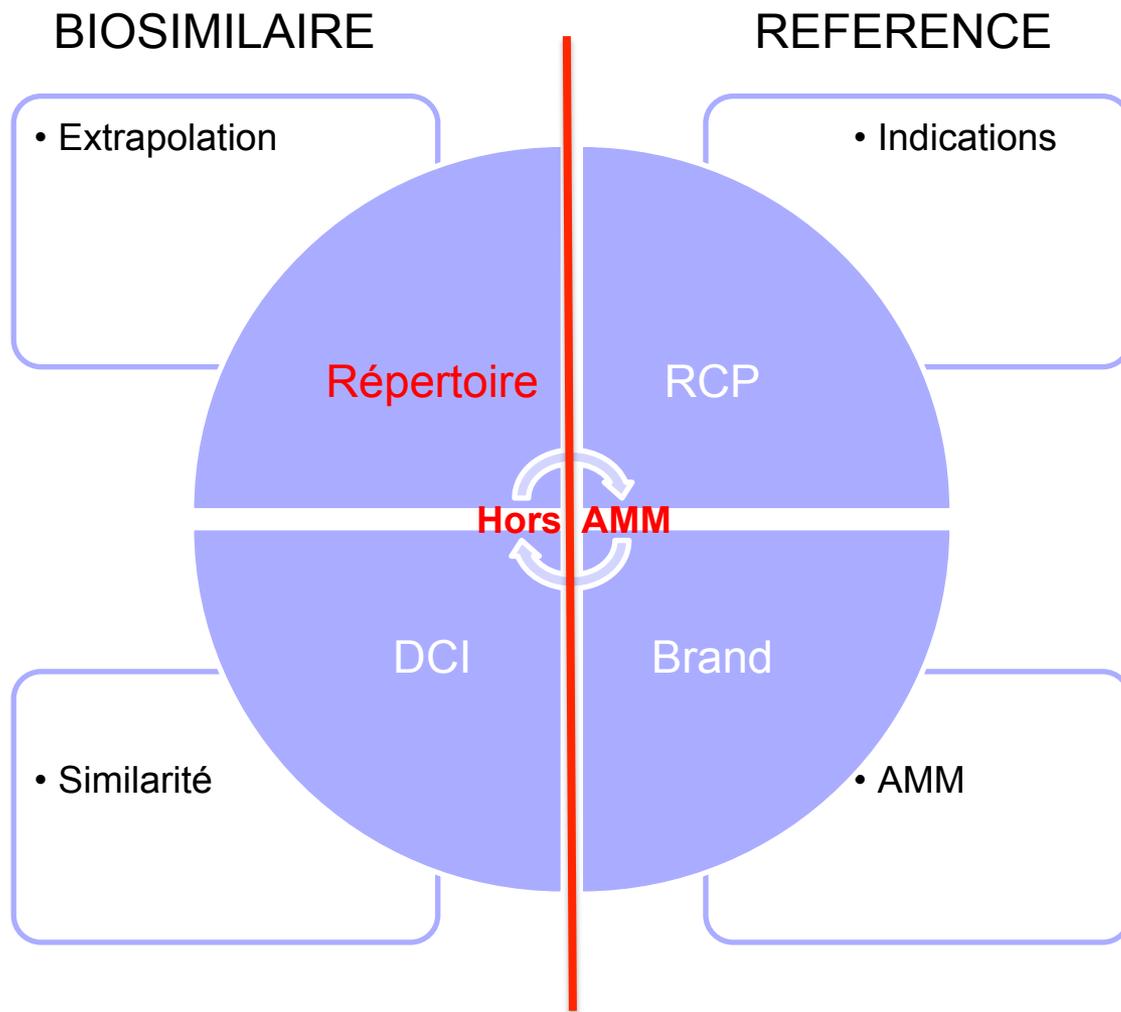
Elle devrait être effectuée au cas par cas.

Ainsi, le premier biosimilaire de l'EPO autorisé par la Commission Européenne en août 2007, après avis favorable de l'EMA, a été étudié au cours de l'anémie de l'adulte insuffisant rénal chronique et lors de l'anémie induite par une chimiothérapie.

L'extension à l'anémie de l'enfant insuffisant rénal chronique et en chirurgie orthopédique **a été obtenue en l'absence d'étude d'efficacité dans ces groupes spécifiques.**

Néanmoins, l'extension d'indication devrait être faite sur la base des études d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance.

PRESCRIPTION OFF-LABEL



Biosimilaires et Prescription Hors AMM

La primo prescription d'un biosimilaire doit répondre à l'AMM donnée au produit

l'extension d'indication doit être faite sur la base des études d'efficacité, de pharmacocinétique et de tolérance

L'extrapolation des données cliniques d'une indication thérapeutique à une autre, dans le cas des Biosimilaires, nécessite une évaluation du risque/bénéfice

Biosimilaires et Prescription Hors AMM

Enjeux et Conclusion

Enjeux

Comme pour les génériques à une autre époque, nos Pays accusent un **retard** dans l'accès et donc dans la prescription des médicaments Biosimilaires.

On retrouve pour les médicaments biosimilaire **les mêmes arguments de méfiance** qui ont prévalu lors de l'utilisation des premiers génériques et qui, d'ailleurs, persistent encore aujourd'hui.

Comme les médicaments génériques, les médicaments Biosimilaires représentent, déjà aujourd'hui et davantage encore à l'avenir, **un potentiel d'économies non négligeable.**

Économies qui ont pour objectif de **garantir un double accès durable pour les patients** : un accès à des **médicaments moins chers**, mais également un **accès aux médicaments innovants** pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits. **Il y'a nécessité de stimuler, d'encourager la prescription effective des médicaments Biosimilaires dans nos Pays.**

Tout retard dans l'utilisation des Biosimilaires **prive nos Gouvernements d'économies** qui seraient pourtant les bienvenues dans le contexte économique actuel.

Conclusion

Les avantages financiers de l'utilisation des Biosimilaires doivent être mis en balance avec les risques potentiels qui imposent **une information complète et impartiale, y compris auprès des patients.**

Les règles rigoureuses de pharmacovigilance, qui sont l'affaire commune des **médecins, des pharmaciens et de l'industrie pharmaceutique**, doivent être mises en place.

Assurer une **traçabilité fiable** des Biosimilaires est également indispensable, en indiquant clairement le produit concerné.

Toutes les décisions de prescription d'un produit biosimilaire doivent être prises après l'évaluation du rapport bénéfices/risques et seront sous **la responsabilité première du médecin Prescripteur et relayée par celle du Pharmacien.**



Il serait intéressant pour nos professions d'engager la réflexion sur notre capacité à **faire évoluer la relation Médecin-Pharmacien** afin de permettre aux champs d'exercice de ces deux professions de se retrouver dans **un véritable partenariat** dont la finalité sera de permettre à nos populations **d'accéder aux traitements innovants** en saisissant **l'opportunité de l'arrivée inéluctable des Biosimilaires** dans notre arsenal thérapeutique.

Les Instances ordinales peuvent à ce sujet jouer un rôle crucial.

Je vous remercie de votre attention