Biosimilaires des Ac Anti-TNF dans les MICI en pratique ?
SYMPOSIUM Partenaire AMGEN

Dr Patrick Faure,
Clinique Pasteur, Toulouse

CLINIQUE Pasteur TOULOUSE

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MÉDICAMENT

les médicaments biosimilaires

QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE ?

issu du vivant
(par exemple une protéine)

cliniquement équivalent, comparable à un médicament biologique de référence qui a déjà une AMM[1] et dont le brevet est tombé dans le domaine public

« Bio similaire »

HAS. Bon usage des medicaments. Les medicaments biosimilaires. 2017.

AMGEN

Biosimilaire

- Médicament **biologique similaire** à un autre médicament biologique déjà utilisé (« médicament de référence ») dont le **brevet est tombé dans le domaine public**.
- Les biomédicaments sont obtenus par un procédé biotechnologique qui implique une source biologique (proteines, cellules..)
- Beaucoup plus **complexe et pas comparable à** un médicament générique (copie d'une formule chimique)
  - Molécule biologique complexe
  - Organisme vivant : variabilité aussi bien pour le princeps que pour le similaire

Biosimilaire : processus de fabrication complexe et structuré

- Similarité sur la structure moléculaire
- Une conformation dans l'espace précise
- Equivalence physico-chimique
- Equivalence sur le plan pharmacologique (PK/PD)
- Activité biologique
- Toxicité chez l'animal et le volontaire sain
- Nécessité d'études de phase 1 et 3 pour démontrer similarité en termes d'efficacité, de sécurité d'emploi et sur le plan pharmacologique.

Développement et production d’un biosimilaire

Les fabricants de biosimilaires ont une connaissance limitée du produit de référence : reverse engineering

Known[1]

Protein sequence

Unknown[1,2]

- **c-DNA sequence**
- Cell line
- Growth media
- Method of cell expansion
- Bioreactor conditions
- Protein recovery conditions
- Purification conditions
- Formulation methods
- Reagents
- Reference standards

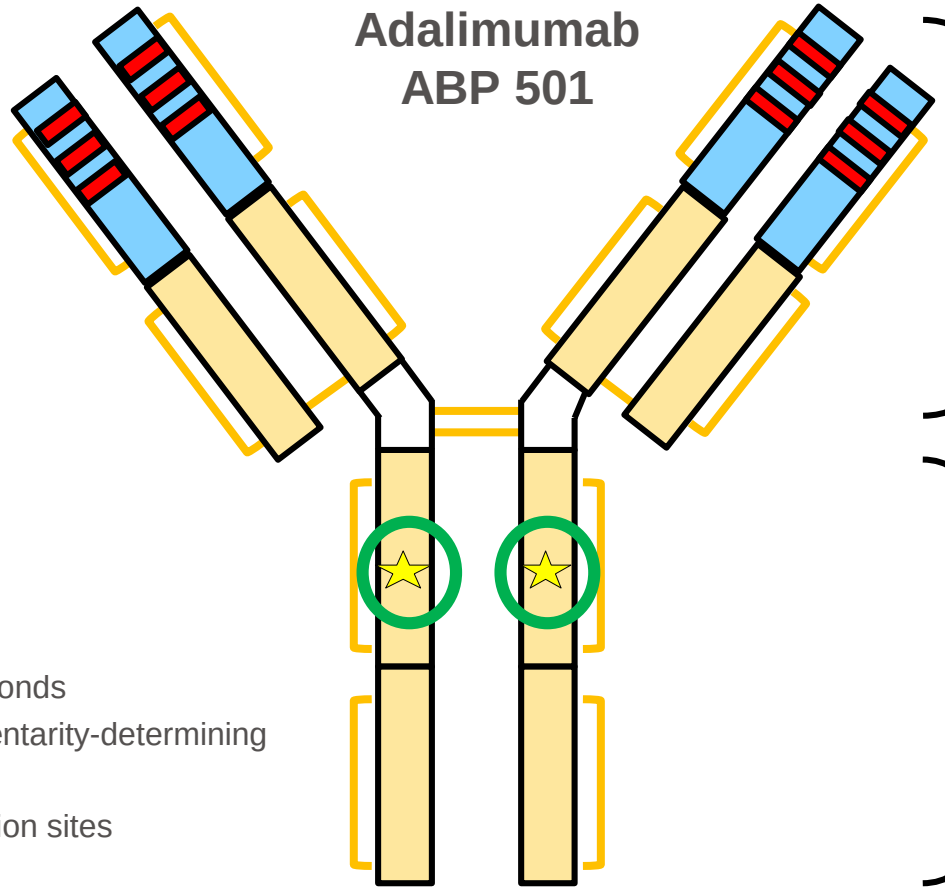
Analytical Characterisation[3,4]

Compare structure and function to the reference product

- 1. Bridges SL Jr, et al. AR 2018 ; 2. Mellstedt H, et al. Ann Oncol 2008:411–9;
  3. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry, 2015;
  4. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1), 2014.

Design considerations:

Activities relevant to the mechanisms of action



Disulfide bonds
Complementarity-determining region
Glycosylation sites

Functional activities

Fab-mediated activities

- TNFα binding
- TNFα neutralisation

Fc-mediated activities

- FcγR binding
- FcRn binding
- C1q binding

Fab- and Fc-mediated activities

- Effector functions
- Inhibition of proliferation in a MLR

Fab, fragment antigen binding; Fc, fragment crystallisable; FcγR, Fc-gamma receptor; FcRn, neonatal Fc receptor; MLR, mixed lymphocyte reaction; TNFα, tumour necrosis factor alpha.
Amgen Inc. Background Information for AAC 12 July 2016. Biologics License Application for ABP 501.

For internal use only, only use by RML's. Property of Amgen. Diffusion and reproduction prohibited.

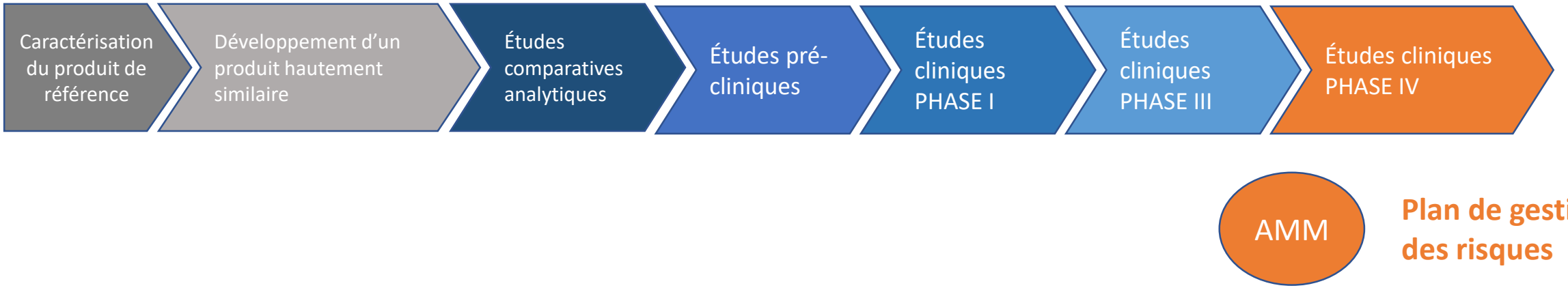
© 2018 Amgen Inc. All rights reserved. Not for reproduction.

Un développement long, multi étapes et essentiellement comparatif

DEVELOPPEMENT Technique d'un produit hautement similaire

CONFIRMER LA BIOSIMILARITÉ

7 à 8 ans de développement

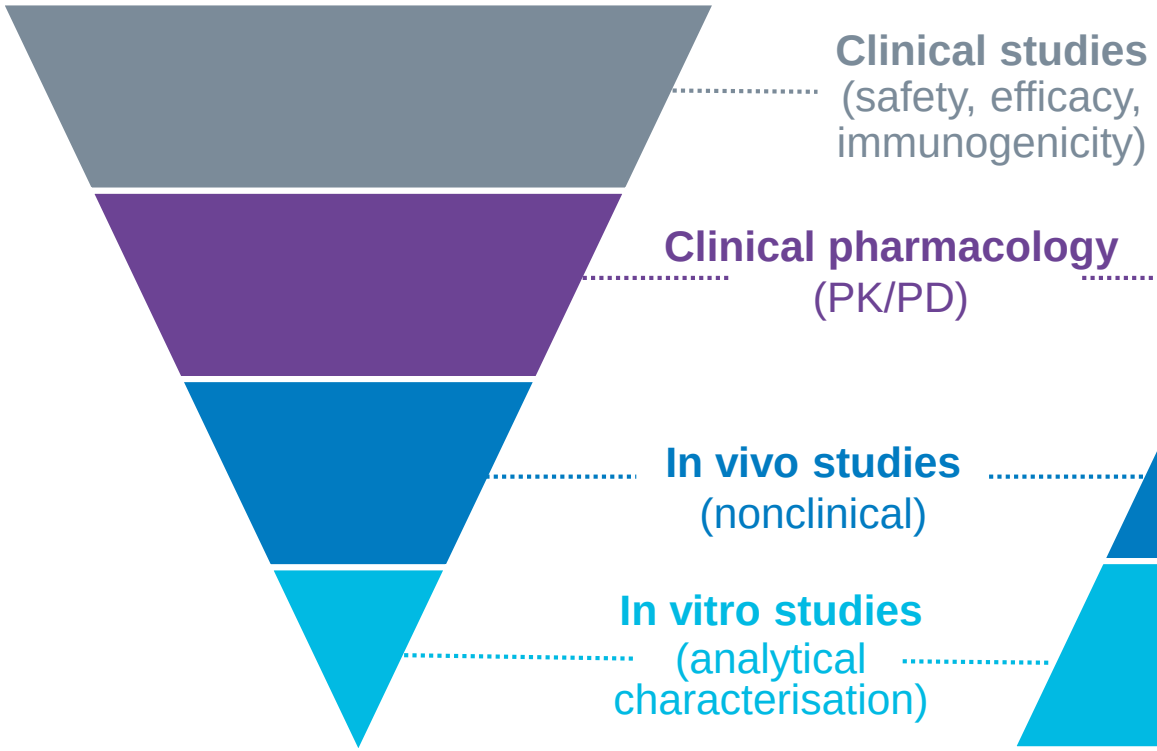


Plan de gestion des risques

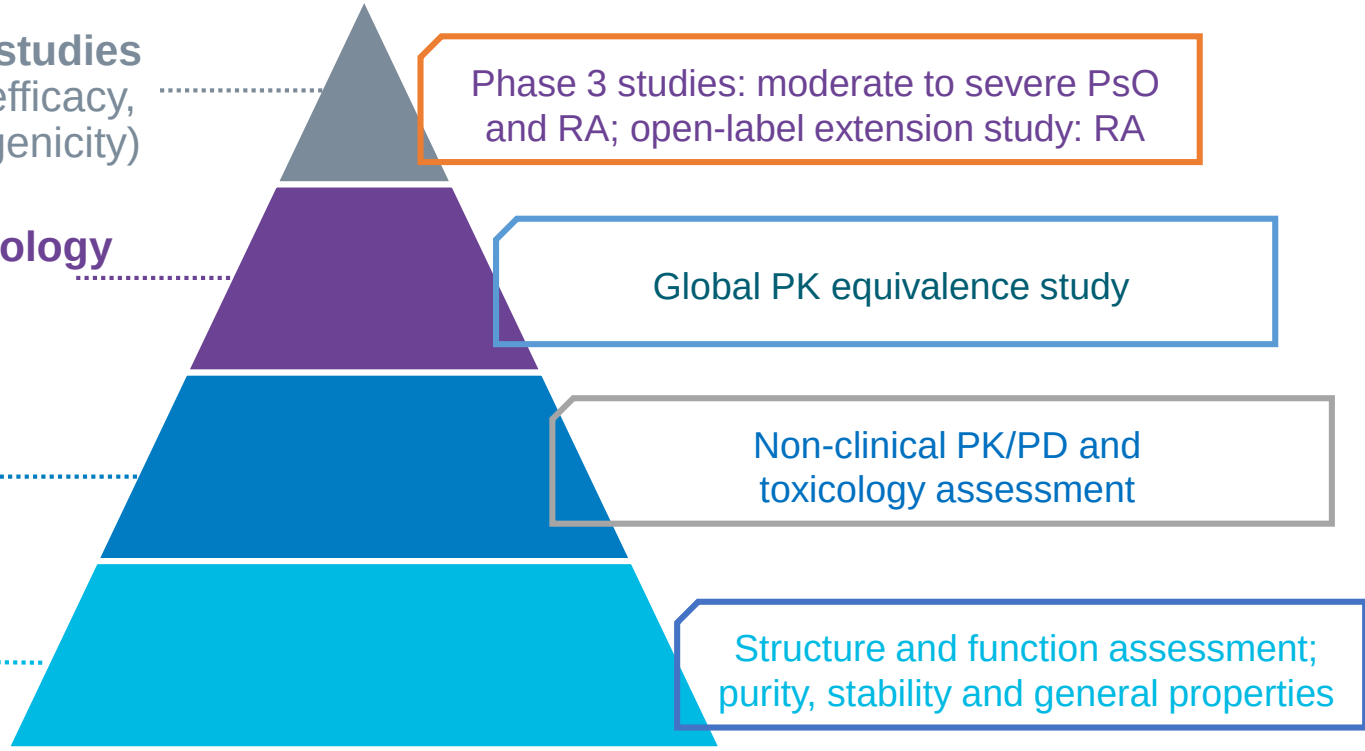
Différences de développement entre un produit de reference et biosimilaire

But principal: démontré le bénéfice clinique

But principal: démontré la biosimilarité



Produit de référence



Biosimilaire

Demonstrate safety, purity, and potency in one or more appropriate conditions of use for which the reference product is licensed

- PK/PD, pharmacokinetics/pharmacodynamics.
- 1. Kozlowski S. Oral presentation at Biotechnology Technology Summit, 2014; 2. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for Industry. 2015;
  3. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 2014

Types d'études

Essai d'équivalence[1,3–5]	Essai de non infériorité[1–3]	Essai de supériorité[1–3]
Démontre que le produit proposé a un effet similaire au produit de référence	Démontre que le produit proposé n'est pas moins efficace que le produit de référence*	Démontre que le produit propose a une efficacité supérieure à celle du produit de référence
Utilisé pour les biosimilaires[1,2,3]	**Habituellement utilisés pour biomédicament princeps vs placebo [1]**	

- *Shows one treatment is no worse than the other but cannot rule out biobetter or increased activity leading to more adverse events5

- 1. Isakov L, et al. Am J Ther 2016;23:e1903–10; 2. ICH Topic E9. Statistical principles for clinical trials, 1998; 3. Pater C. Curr Control Trials Cardiovasc Med 2004;5:8; 2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues, 2014; 3. FDA. Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry, 2015

L’extrapolation

- Le développement clinique d’un médicament biosimilaire repose sur la démonstration de son équivalence au médicament biologique de référence en termes de **qualité**, de **sécurité** et d’**efficacité**.
- Des études chez l’animal et chez l’homme démontrant notamment la bioéquivalence au plan pharmacocinétique[4] et **surtout son équivalence en termes d’efficacité clinique et de tolérance** au médicament biologique de référence sont nécessaires pour obtenir une AMM.
- Les bénéfices et les risques sont donc équivalents à ceux du médicament biologique de référence.

Démonstration de son équivalence au médicament de référence

Mechanisms of action

- ABP 501 is highly similar to adalimumab in sTNFα and mbTNFα binding, neutralisation, effector functions, and immune cell function[1]

Pharmacokinetics

- PK is similar between ABP 501 and adalimumab in 3 populations; no expected difference in other indications[2,3]

Immunogenicity

- Immunogenicity is similar in moderate to severe rheumatoid arthritis (with methotrexate)[4] and moderate to severe chronic plaque psoriasis (without methotrexate)[5]

Efficacy and safety

- Efficacy and safety of ABP 501 are similar to adalimumab in 2 sensitive patient populations[4,5]

mbTNFα, membrane-bound tumour necrosis factor alpha; PK, pharmacokinetics; sTNFα, soluble tumour necrosis factor alpha.

1. Velayudhan J, et al. BioDrugs 2016;30:339–51; 2. Kaur P, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:526–33; 3. Amgen Inc. Background Information for AAC 12 July 2016. Biologics License Application for ABP 501; 4. Cohen S, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:1679–87; 5. Papp K, et al. J Am Acad Dermatol 2017;76:1093–102.

For internal use only, only use by RML's. Property of Amgen. Diffusion and reproduction prohibited.

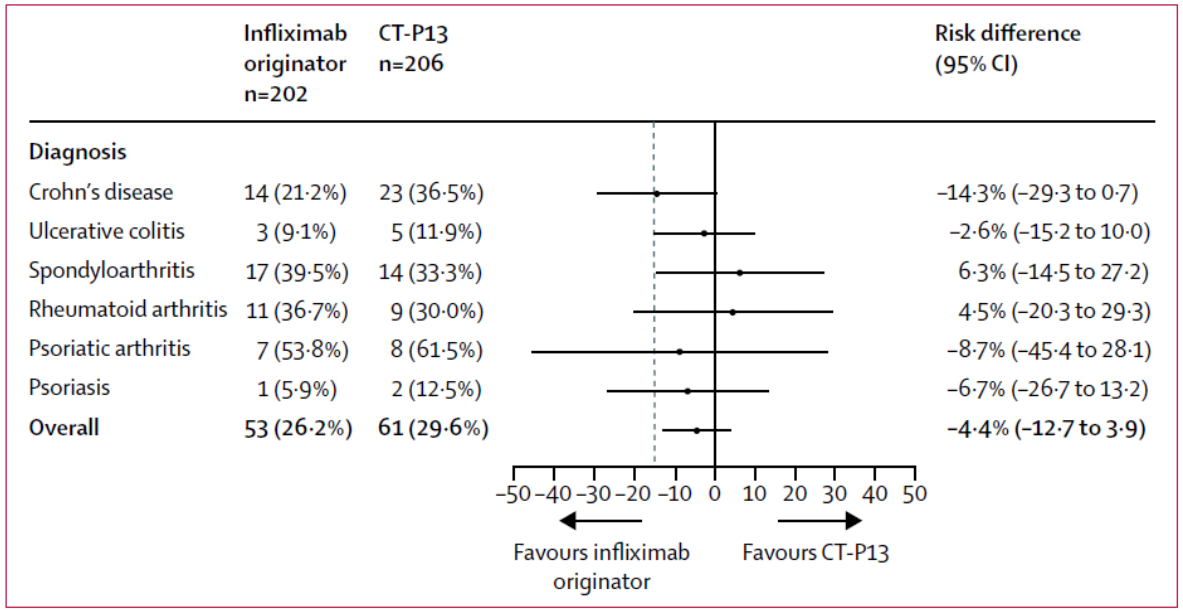
© 2018 Amgen Inc. All rights reserved. Not for reproduction.

For internal use only, only use by RML's. Property of Amgen. Diffusion and reproduction prohibited.

INFLIXIMAB biosimilaire versus IFX princeps : résultats de l'essai NOR-SWITCH

Méthode

- **Essai de non-infériorité, contrôlé, randomisé, en double aveugle, mené par l'État norvégien**
- **Inclusion : tous les malades (n = 481) traités par IFX en entretien depuis au moins 6 mois toutes indications confondues (rhumatologie, gastroentérologie, dermatologie)**
- **Randomisés (1/1) : poursuite IFX princeps ou switch pour biosimilaire CT-P13**
- **Objectif principal : taux d'aggravation de la maladie à 12 mois**



Objectif principal à S52

Objectifs secondaires :

-Pas de différence concernant EI

-Equivalence concernant TRI et Ac anti IFX

Joergensen K et al, Lancet 2017

© 2018 Amgen Inc. All rights reserved. Not for reproduction.

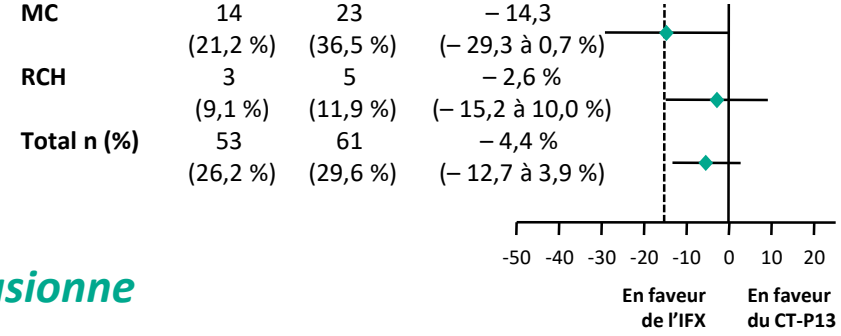
INFLIXIMAB biosimilaire versus IFX princeps : résultats de l'essai NOR-SWITCH chez les patients atteints de MICI

- **Méthode : cf dia précédente**
- **Objectif : analyse des sous-groupes MC (n = 155) et RCH (n = 93)**
- **Aggravation :**
  - RCH : augmentation du score Mayo partiel ≥ 3 avec score Mayo partiel ≥ 5 points.
  - MC : augmentation de l'HBI ≥ 4 points et score de l'HBI ≥ 7 points.

Critère de jugement principal : aggravation de la maladie (score Mayo partiel dans la RCH et HBI dans la MC)

Analyse per protocole	IFX(n = 202)	CT-P13(n = 206)	Difference de taux (IC_{95})
Aggravation de la maladie*	53 (26,2 %)	61 (29,6 %)	-4,4 (-12,7 ; -3,9)

Aggravation de la maladie



La substitution de l'IFX biosimilaire à l'IFX princeps n'occasionne pas une aggravation de la maladie

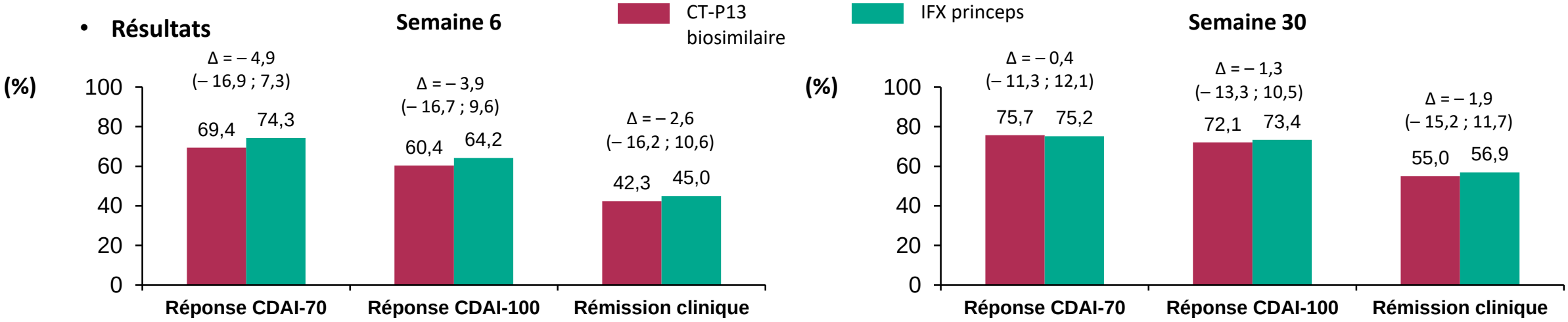
Joergensen K et al, Lancet 2017

For internal use only, only use by RML's. Property of Amgen. Diffusion and reproduction prohibited.

© 2018 Amgen Inc. All rights reserved. Not for reproduction.

Premier essai randomisé contrôlé évaluant le biosimilaire de l'infliximab en initiation de traitement dans la MC

- **Rationnel :** l'essai NOR-SWITCH a montré que l'on pouvait "switcher" de l'IFX princeps vers son biosimilaire dans les maladies inflammatoires
- **Méthode :** essai de phase III ; 220 patients ; patients avec une MC commençant un traitement par IFX ; critère de jugement principal = réponse clinique (baisse du CDAI de 70 points) à S6 ; 180 patients ont terminé le suivi à S30
- **Résultats**



– Pas de différences concernant la CRP, la calprotectine fécale, la rémission sans corticoïdes, et les scores de qualité de vie

Pas de différences entre l'IFX princeps et son biosimilaire

DDW 2017 - D'après Kim YH et al., abstr. 248, actualisé

Interchangeabilité

- **Il est possible de changer** un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires, ce qui définit l'**interchangeabilité**.
- Ce changement doit être décidé entre le médecin et le patient.
- Different de la substitution qui est décidée par le pharmacien

Quel est l'intérêt d'un médicament biosimilaire?

- Biosimilaires : **30% moins chers** que le médicament de référence
  - Plusieurs millions de dollars économisés/an
- Biothérapies : **25%** du budget médicament global
  - Progression constante au cours des dernières années
- Intérêt en santé publique :
  - Permettre le financement de progrès futurs et garantir un large accès à l'innovation pour tous les patients

L’ Adalimumab en chiffre

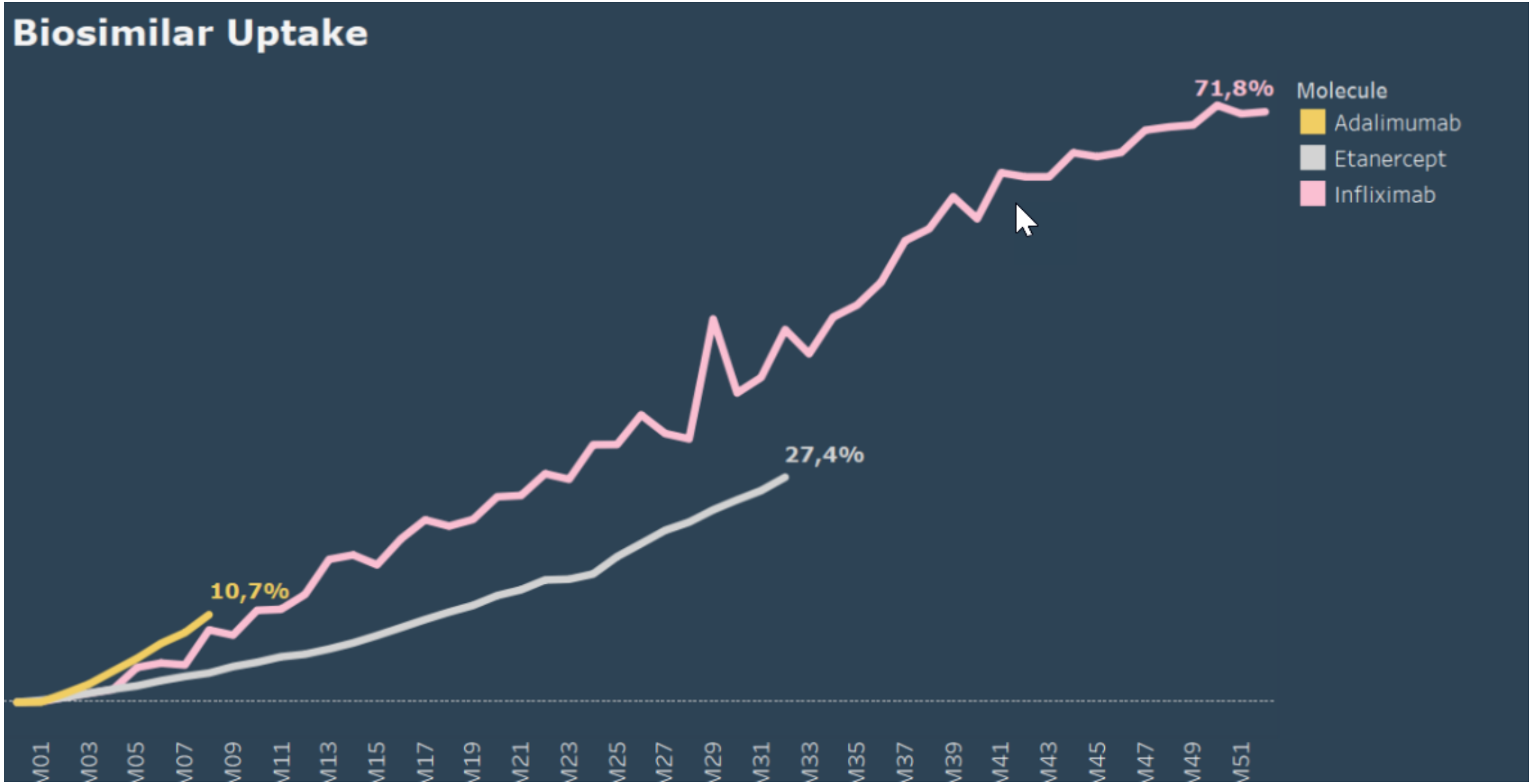
- Adalimumab : 19 milliard de dollars de vente par an avec une progression de 15% /an, avec 2/3 du marché aux USA
- Chiffre d’affaire le plus important au monde
- En Europe : 4 Milliards de dollars
- En France en 2016: 478 millions d’euros
- Bataille sur le territoire européen car aux USA bataille juridique brevet bloqué jusqu’en 2023

Les facteurs limitants à la prescription d'un biosimilaire

Le médecin

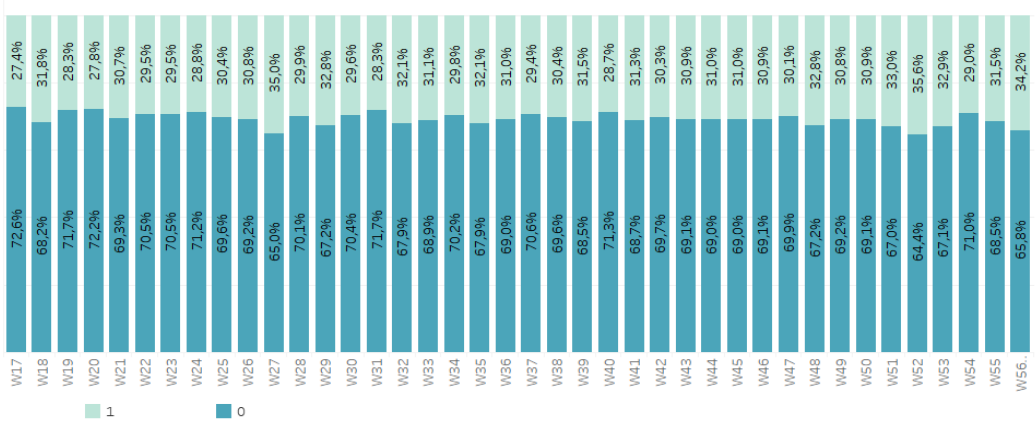
Le patient

Pénétration des biosimilaires anti-TNF en France

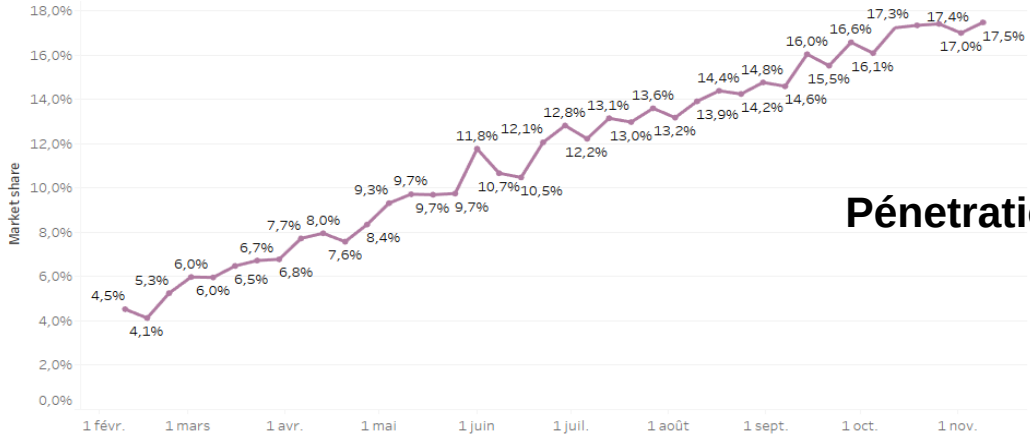


Pénétration des Biosimilaires d'adalimumab en France

Weekly codes 0 & 1 weight on BS Market

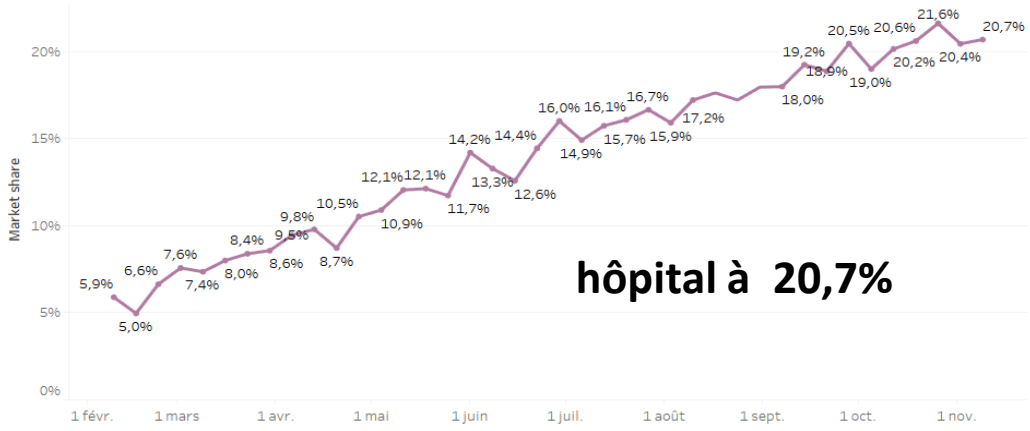


Weekly BS MS on total market



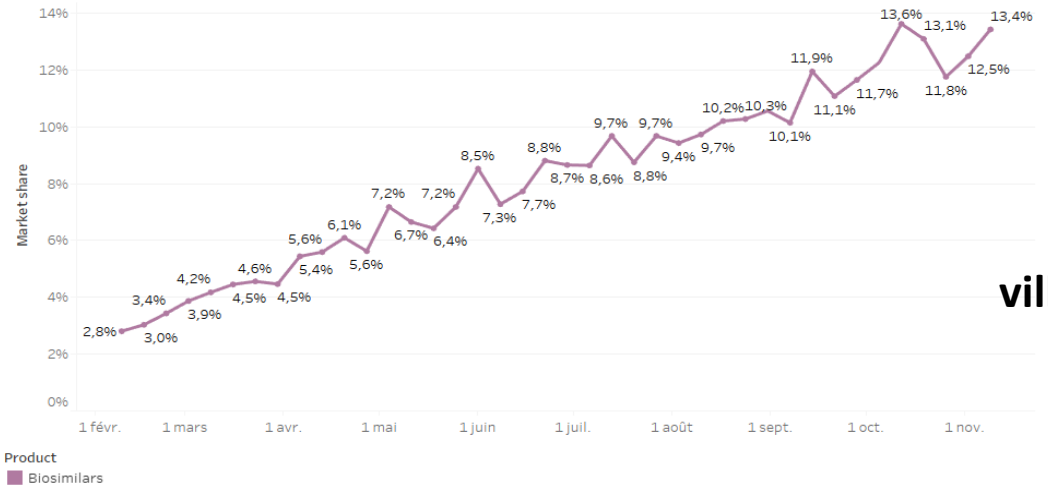
Pénetration globale: 17,5%

Weekly BS MS on Code 0



hôpital à 20,7%

Weekly BS MS on Code 1



ville è 13,7%

Source : Xponent weekly data - last data 15/11/2019
Weekly data run from Saturday to Friday

Incitations à l'hôpital

Instruction générale de la DSS applicable depuis le 1er janvier 2018

PHEV

Conditionné à la signature d'un CAQES

Etanercept, Insuline glargine, adalimumab (depuis le 29 mai 2019)

20%

De l'écart de prix entre le biologique de référence et le biosimilaire **versé à l'établissement prescripteur**

Expérimentation article 51 de la LFSS 2018

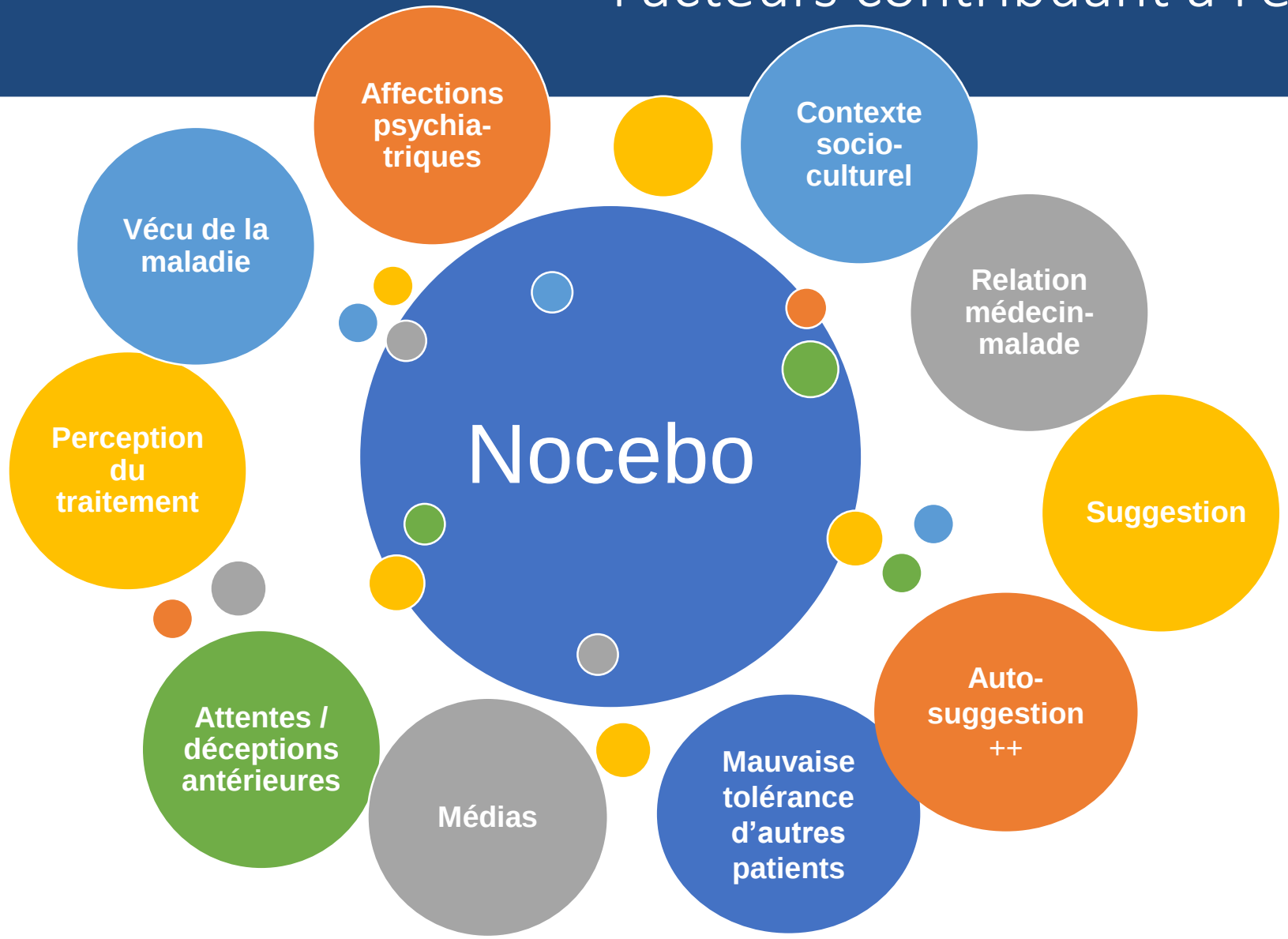
Conditionné à la signature d'un CAQES

Etanercept, Insuline glargine, adalimumab (depuis le 29 mai 2019)

30%

De l'écart de prix entre le biologique de référence et le biosimilaire **versé au service hospitalier prescripteur**

Facteurs contribuant à l'effet nocebo



- Adapté de Webster RK, *et al*. Health Psychol 2016;35(12):1334-5,

Comment prescrire un médicament biosimilaire ?

- Seul le médecin autorisé à prescrire le médicament biologique de référence peut prescrire le médicament biosimilaire correspondant, tout au long du parcours patient. Comme pour toute prescription, il convient de prescrire **dans le cadre d'une décision partagée entre le médecin et le patient**.
- Elle doit respecter les règles habituelles de bonne prescription que sont :
  - l'information du patient ;
  - la surveillance clinique appropriée lors du traitement et ;
  - la traçabilité du médicament prescrit, dans le dossier médical du patient.
- Le médecin en charge du suivi, peut proposer, tout au long du parcours du patient, de changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires : l'**interchangeabilité**.

Conclusion

- Un médicament biosimilaire est un médicament qui, **comme tout médicament biologique**, est produit à partir d'une cellule, d'un organisme vivant ou dérivé de ceux-ci.
- Son efficacité et ses effets indésirables sont **équivalents**, à ceux de son médicament biologique de référence.
- Son AMM répond à des **exigences réglementaires strictes** afin de démontrer que sa qualité pharmaceutique, son efficacité et ses effets indésirables sont cliniquement équivalents à ceux du médicament biologique de référence.
- Il est **possible de changer** un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires, ce qui définit **l'interchangeabilité**. Ce changement doit être décidé entre le médecin et le patient.