Les biosimilaires

Springer

Paris

Berlin

Heidelberg

New York

Hong Kong

Londres

Milan

Tokyo

Jean-Louis Prugnaud et Jean-Hugues Trouvin

Les biosimilaires

Jean-Louis Prugnaud
Service de pharmacie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12

Jean-Hugues Trouvin
Département des sciences pharmaceutiques et biologiques
Université Paris Descartes
4, avenue de l'Observatoire
75006 Paris

ISBN-13 : 978-2-8178-0036-3 Springer Paris Berlin Heidelberg New York

© Springer-Verlag France, Paris, 2011

Imprimé en France

Springer-Verlag France est membre du groupe Springer Science + Business Media

Cet ouvrage est soumis au copyright. Tous droits réservés, notamment la reproduction et la représentation, la traduction, la réimpression, l'exposé, la reproduction des illustrations et des tableaux, la transmission par voie d'enregistrement sonore ou visuel, la reproduction par microfilm ou tout autre moyen ainsi que la conservation des banques de données. La loi française sur le copyright du 9 septembre 1965 dans la version en vigueur n'autorise une reproduction intégrale ou partielle que dans certains cas, et en principe moyennant les paiements des droits. Toute représentation, reproduction, contrefaçon ou conservation dans une banque de données par quelque procédé que ce soit est sanctionnée par la loi pénale sur le copyright.

L'utilisation dans cet ouvrage de désignations, dénominations commerciales, marques de fabrique, etc., même sans spécification ne signifie pas que ces termes soient libres de la législation sur les marques de fabrique et la protection des marques et qu'ils puissent être utilisés par chacun.

La maison d'édition décline toute responsabilité quant à l'exactitude des indications de dosage et des modes d'emploi. Dans chaque cas il incombe à l'utilisateur de vérifier les informations données par comparaison à la littérature existante.

Maquette de couverture :

Mise en page : S-PAO Service, Caroline Trabouyer – Saint-Galmier (42)

Illustration de couverture : Model of human hemoglobin © culig#25824133

Liste des auteurs

Christos Chouaïd

Service de pneumologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12
UMR Inserm S-707

Didier Kamioner

Service de cancérologie
et d'hématologie
Hôpital Privé de l'Ouest
Parisien
14, avenue Castiglione
del Lago
78190 Trappes

Francis Megerlin

PhD MCF droit et économie
de la santé
Liraes
Université Paris Descartes
4, avenue de l'Observatoire
75006 Paris
Senior Fellow BCHT

Mira Pavlovic

DEMESP
Haute Autorité de santé
2, avenue du Stade de France
93218 Saint-Denis La Plaine
Cedex

Jean-Louis Prugnaud

Service de pharmacie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75571 Paris Cedex 12

Jean-Hugues Trouvin

Département des sciences
pharmaceutiques
et biologiques
Université Paris Descartes
4, avenue de l'Observatoire
75006 Paris

Sommaire

Préface	
Biosimilaires – une philosophie ?	
<i>Christian K. Schneider</i>	IX
 Preface	
Biosimilars – a philosophy?	
<i>Christian K. Schneider</i>	XV
 Avant-propos.....	XXI
 I – Caractéristiques des biosimilaires	
<i>J.-H. Trouvin</i>	1
 II – Du concept biosimilaire à l'AMM	
<i>M. Pavlovic, J.-L. Prugnaud</i>	27
 III – Immunogénicité	
<i>J.-L. Prugnaud</i>	45
 IV – Substitution et interchangeabilité	
<i>J.-L. Prugnaud</i>	57
 V – Les G-CSF : le point de vue du médecin onco-hématologue	
<i>D. Kamioner</i>	65
 VI – Le point de vue du médecin oncologue	
<i>C. Chouaïd</i>	77
 VII – Biosimilaires : quelques aspects de gestion des coûts et des risques	
<i>F. Megerlin</i>	91

Postface

Point de vue : les défis des biosimilaires

Christian K. Schneider 111

Afterword

Perspectives: Challenges with biosimilars

Christian K. Schneider 115

Préface

Biosimilaires – une philosophie ?

Planter le décor pour les biosimilaires

Les médicaments biologiques, y compris les médicaments issus de la biotechnologie (souvent appelés « produits biologiques »), détiennent un record impressionnant dans le traitement de nombreuses maladies graves et leur marché augmente plus vite que l'ensemble des produits pharmaceutiques. L'insuline produite à partir des techniques de recombinaison de l'ADN fut la première protéine thérapeutique à être approuvée. Elle pénétra le marché américain en octobre 1982 puis obtint son autorisation de mise sur le marché en Europe. Cet événement créa un « climat de ruée vers l'or » et les progrès dans la recherche et le développement de ces médicaments innovateurs prirent un essor significatif. Actuellement, plusieurs centaines de produits biologiques (dans le sens large du terme) ont été approuvés en Europe et aux États-Unis, et le nombre de demandes d'autorisation de mise sur le marché n'a cessé de croître. Cependant, la recherche et le développement des produits médicaux dérivés de la biotechnologie est onéreuse, y compris le travail considérable consacré à définir et maintenir un processus de fabrication bien contrôlé. Pour cette raison, le traitement des patients devient coûteux, ce qui représente un fardeau pour les plans d'assurance santé et pourrait aussi limiter l'accès des patients à ces médicaments. L'expiration imminente des brevets et/ou de la protection des données des premières biothérapeutiques innovantes a apparemment créé un autre « climat de ruée vers l'or » avec un travail sur des « versions génériques » de produits « similaires » à l'original, dépendant en partie, pour l'obtention de leur patente, des données des produits d'origine. Comme nous l'apprendrons dans cet ouvrage, le terme « générique » ne peut pas être utilisé pour les produits biologiques qui ne sont que des « versions copiées » des pro-

duits autorisés. La principale raison est la complexité des structures et des procédés de fabrication des produits biologiques. Même avec les méthodes physicochimiques et biologiques de pointe, dont la sensibilité est très élevée, on ne peut conclure que le produit d'origine et sa version copiée sont « essentiellement similaires » ou même « identiques ». Il peut y avoir des différences infimes qui peuvent avoir un impact considérable sur le comportement non clinique et clinique, comme l'innocuité ou l'efficacité. C'est la raison pour laquelle le terme « biogénérique » est obsolète et un autre terme, notamment « médicament biologiquement similaire » ou « biosimilaire » comme plus employé dans le jargon, a été créé.

L'octroi des autorisations de mise en vente des biosimilaires est devenue une réalité en Europe depuis que le comité scientifique des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a établi un cadre régulateur pour faciliter le développement des médicaments biologiquement similaires et a émis en 2006, une opinion favorable pour deux biosimilaires (les hormones de croissance Omnitrope[®] et Valtropine[®]). Plusieurs aspects de ce cadre et de son application seront discutés dans cet ouvrage. Quoique l'autorisation des premiers biosimilaires ait été un premier pas pour les autres produits suivant un parcours « biosimilaire », une telle approche a ses limites car les essais cliniques sont toujours requis et un parcours de type « générique » n'est pas encore possible. Cependant, certains aspects généraux sont déjà clairs :

- les directives pour le développement des produits biosimilaires peuvent être mises en œuvre ;
- plusieurs aspects de « l'exercice de comparabilité » que les instances régulatrices connaissent bien avec les modifications dans le procédé de fabrication, sont applicables et pourraient déjà être immédiatement appliqués ;
- comme démontré dans le cas de la Valtropine[®], l'utilisation de différentes cellules hôtes pour le produit biosimilaire et le comparateur est possible en principe et ;
- bien que requis, le programme clinique pourrait être écourté par rapport à un programme de développement complet et a pour but principal d'établir la « similarité ».

Les grandes lignes pour le développement des médicaments biosimilaires dans l'Union européenne comprennent :

- la démonstration de biosimilarité en termes de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport à un produit de référence autorisé dans l'UE. Ainsi, tous les essais importants doivent être strictement comparatifs et le même produit de référence doit être utilisé tout au long du programme de développement ;

- l'utilisation d'un modèle d'étude « sensible » (là aussi, les patients sont inclus, voir ci-dessous) capable de détecter d'éventuelles différences entre le biosimilaire et le produit de référence ;
- la démonstration d'une efficacité équivalente plutôt que non inférieure, car cette dernière n'exclut pas la possibilité d'une efficacité supérieure (seul un essai « d'équivalence » peut, *a priori*, établir une « similarité »).

Ce dernier point fait partie des questions les plus fréquemment posées. Que se passe-t-il lorsque le biosimilaire est effectivement plus efficace que le médicament de référence ? N'est-ce pas mieux pour le patient ? Cependant, la réponse est claire : une efficacité supérieure, d'une part, contredirait l'hypothèse de similarité, et pourrait donc empêcher l'extrapolation à d'autres indications du produit de référence, particulièrement celles nécessitant des dosages différents ; elle pourrait, d'autre part, impliquer des problèmes de sécurité, car s'il se révélait plus puissant, le produit pourrait aussi être plus « efficace » de façon indésirable et des problèmes d'innocuité pourraient surgir avec la/les dose(s) recommandé(es) du produit de référence, particulièrement pour les médicaments ayant un indice thérapeutique limité.

Dans le cas où la similarité avec le produit de référence a été démontrée de façon convaincante pour une indication clé, l'extrapolation des données d'efficacité et d'innocuité à d'autres indications du produit de référence, non étudiées pendant le développement, pourrait s'avérer possible, si justifiée sur le plan scientifique. Souvent, cela n'est pas aussi simple, car plusieurs éléments essentiels doivent alors être réunis, tels que l'implication du/des même(s) mécanisme(s) d'action pour chaque indication, ou par exemple, l'implication du/des même(s) récepteur(s) médiateur(s) de ce(s) mécanisme(s) d'action(s). C'est un aspect qui sera repris dans cet ouvrage.

Il est évident que, même si une diminution de l'inventaire des données est possible pour un biosimilaire, l'inventaire des données en préautorisation est quand même considérable. Le dossier CMC (chimie, production et contrôle), également appelé dossier « qualité » dans le jargon des instances régulatrices est même plus exigeant lorsqu'il s'agit d'un développement « autonome » d'un nouveau médicament biologique. Premièrement, un dossier qualité complet doit être fourni afin de satisfaire les normes de l'instance régulatrice au même titre qu'un médicament biologique original. Ajouté à cela, un exercice de comparabilité détaillé au produit de référence, concernant la substance médicamenteuse et le produit médicamenteux est nécessaire et représente une condition additionnelle, exclusive aux biosimilaires. De même, des données sur l'efficacité et la sécurité sur l'humain sont toujours nécessaires, mais – et cet aspect est au cœur du développement d'un biosimilaire – à un degré moindre pour le

développement d'un médicament original. C'est là, et avec la possibilité d'omettre certains essais non cliniques normalement nécessaires pour une substance originale, que se trouve la possibilité de réduire considérablement le coût de développement. L'importance de la diminution des données au cours des essais non cliniques et cliniques dépend de plusieurs considérations, notamment du niveau de précision du caractère de la molécule par des méthodes d'analyse de pointe, des différences observées entre le biosimilaire et le produit de référence, et enfin de l'expérience clinique acquise avec le produit de référence et/ou la classe de la substance.

Biosimilarité - une philosophie ?

La difficulté rencontrée par les développeurs de biosimilaires est qu'il n'y a généralement pas d'accès direct aux données propriétaires des sociétés créatrices. Le développeur d'un biosimilaire doit alors se procurer le médicament dans une pharmacie, purifier la substance médicamenteuse et développer un procédé afin de pouvoir fabriquer le biosimilaire; en d'autres termes, le développement d'un biosimilaire nécessite la mise en place d'un nouveau procédé de fabrication en partant de zéro. Si le cadre européen des biosimilaires avait exigé un procédé de fabrication identique à celui des produits d'origine, les programmes de développement des biosimilaires auraient automatiquement été rendus difficiles, voire même impossibles. Il est mentionné, dans les directives respectives sur les biosimilaires¹ qu'« il n'est pas attendu que les attributs de qualité du similaire biologique soient identiques à ceux des médicaments de référence ». Cela découle du fait que le produit biotechnologique est défini selon son mode de fabrication, y compris toutes les impuretés liées aux procédés et au produit, les microhétérogénéités, les excipients, etc. (« le procédé détermine le produit » ou « le procédé est le produit »). Comme la méthode de fabrication des médicaments biologiques est complexe, il peut y avoir de légères différences de la substance active entre la référence biologique et le biosimilaire; cependant, la signification de « légères différences » sera malheureusement liée à une décision au cas par cas, basée sur les données et diverses considérations telles que la complexité de la molécule en question, la variabilité inhérente connue comparée au médicament de référence, un éventuel impact clinique, etc. On peut facilement admettre qu'un produit biologique est donc plus que la seule substance active et qu'il comprend aussi les impuretés mentionnées précédemment, etc. De

¹ (Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues CHMP/49348/05)

« légères différences » peuvent avoir un impact important, mais en théorie, certaines différences (par exemple en impuretés), peuvent par ailleurs n'avoir aucun impact.

Alors, comment résoudre ce problème et établir la biosimilarité ?

Premièrement, il faut créer un important support de données de pointe issues de la chimie, de la fabrication et du contrôle (« données de qualité ») qui pourra non seulement satisfaire les pharmacopées, mais être aussi strictement comparatif au produit de référence. Cela sert de base pour diminuer les exigences en matière de données non cliniques et cliniques. En ce qui concerne les données cliniques, il existe au moins une différence essentielle dans les programmes de développement clinique concernant les développements « autonomes », tels que les produits biologiques ayant un mécanisme d'action original, et cette différence conceptuelle est parfois difficile à accepter par les cliniciens. Le but d'un programme de développement de biosimilarité n'est pas d'établir des bénéfices pour le patient ; le produit de référence les a déjà établis depuis des années. Le but d'un programme de développement de biosimilarité est d'établir une biosimilarité et s'il y a des différences cliniques pertinentes, d'utiliser un modèle clinique pertinent. En fait, les patients sont, dans ce cas, assimilés à des « modèles » pour établir la similarité. Cela signifie que la conception de l'essai (y compris le critère d'évaluation primaire, le critère d'évaluation secondaire, le choix des patients, etc.) peut suivre une philosophie différente de celle de la substance originale. Par exemple, pour une indication clinique pouvant présenter différents stades de gravité, il serait peu judicieux d'inclure des patients présentant les différents stades de la maladie. Si se produisait – en dépit d'une répartition aléatoire et/ou d'une stratification – une distribution inégale de ces nombreux facteurs tels que des antécédents différents, des prétraitements différents, des présentations de la maladie au moment de l'entrée dans l'essai différentes, etc., les différences entre deux bras comparant le médicament biologique et le biosimilaire pourraient être difficiles à interpréter ; une différence perçue peut-elle être attribuée à une différence au niveau des molécules ? Et dans ce cas, que conclure si on ne retrouve pas de différences mesurables sur le plan analytique ? Ou bien, peut-on expliquer les différences enregistrées par les différences entre les patients des groupes ? En d'autres termes, en ne se concentrant pas sur une population homogène de patients, il peut se faire que le critère d'évaluation mesure les différences dans la présentation de la maladie au

lieu de mesurer les différences entre les molécules. De même, en suivant cette philosophie, le critère d'évaluation clinique le plus sensible serait plus pertinent qu'un critère qui évaluerait le bénéfice clinique. Actuellement, les anticancéreux biologiques possédant un mécanisme d'action cytotoxique ne sont toujours pas autorisés en tant que biosimilaires ; néanmoins, des discussions futures devront éclaircir le choix du critère d'évaluation pour de tels scénarios. Doit-il être un critère d'évaluation plus sensible et mesurable, comme le taux de réponse tumorale, ou doit-il être un critère d'évaluation clinique plus pertinent, comme la survie globale des patients cancéreux ? Le taux de réponse tumorale ne mesure que l'activité du médicament et non pas le bénéfice qu'en tire le patient. Par ailleurs, une substance hautement active qui donne un taux élevé de réponse tumorale peut aussi être considérablement toxique et ainsi réduire la survie, ce qui évidemment n'est pas un bénéfice pour les patients tout en remplissant les conditions du critère « taux de réponse tumorale ». Par conséquent, pour les nouvelles substances, un critère d'évaluation de bénéfice associé au temps est généralement recherché, par ex., la survie globale. Cependant, on peut plaider que le bénéfice de survie a déjà été établi depuis des années par le produit original et que pour le biosimilaire il n'est pas nécessaire de répéter cette même évaluation. De telles considérations sont toujours sujettes à des débats passionnés. Depuis que les biosimilaires sont devenus une réalité, les développeurs étendent leurs recherches vers des molécules plus complexes – y compris les anticorps monoclonaux qui sont bien plus complexes que les biosimilaires autorisés actuels (comme les hormones de croissance). Il est temps de discuter de l'état actuel des connaissances en produisant un ouvrage condensé contenant tous les aspects pertinents relatifs à ce sujet. Je suis certain que cet ouvrage n'intéressera pas seulement les développeurs de biosimilaires ou les instances régulatrices – *je suis persuadé que les médecins aussi, qui sont les « utilisateurs » de biosimilaires, doivent savoir comment les biosimilaires sont conçus et développés, car ils sont tout à fait différents des génériques, ce qui a des répercussions cliniques certaines.*

Christian K. Schneider

*Président CHMP Working Party on Similar Biological (Biosimilar)
Medicinal Products Working Party (BMWP), European Medicines
Agency, Londres, Royaume Uni.*

*Paul-Ehrlich-Institut, Federal Agency for Sera and Vaccines,
Langen, Allemagne.*

*Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research,
Hanovre, Allemagne.*

Preface

Biosimilars – a philosophy?

Setting the scene for biosimilars

Biological medicinal products including biotechnology-derived medicinal products (often referred to as “biologicals”) have an impressive record in treating numerous serious diseases, and their market is growing faster than that of all pharmaceuticals combined. Insulin produced by using recombinant DNA technology was the first approved therapeutic protein. It entered the US market in October 1982 and subsequently also gained its marketing authorisation in Europe. Since that time, which created, a “gold rush mood” of sorts, the progress in the research and development of these innovative medicinal products has accelerated significantly. At present, several hundreds of biologicals (in the broader sense) have been approved in Europe and the United States, and the number of applications for marketing authorization is still rising. However, the research and development on biotechnology-derived medicinal products is costly, including also the considerable work one needs to invest into defining and maintaining a well-controlled manufacturing process. Therefore, high costs must often be paid when it comes to treating patients, which represents a burden to health care systems and thus might limit access of patients to these medicines. The upcoming expiration of patents and/or data protection for the first innovative biotherapeutics has apparently created another “gold rush mood” to work on “generic versions” of products “similar” to the originals and relying in part for their licensing on data from these originator products for their licensing. As we will learn in this book, however, the term “generic” cannot be used for such biologicals that are “copy versions” of licensed products. The most important reason is that biologicals are complex both as regards their structure and

their manufacturing process. Even with very sensitive state-of-the-art physicochemical and biological characterisation methods, one cannot conclude that an originator product and a copy version of it are “essentially similar” or even “identical”. There could be minute differences, and these differences could have a huge impact on non-clinical and clinical behaviour, such as safety or efficacy. This is why the term “biogeneric” is obsolete, and another term, namely “similar biological medicinal product”, or, in widely used jargon, “biosimilars”, has been coined.

Licensing of biosimilars has already become a reality in Europe, since the European Medicines Agency’s scientific Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has established a regulatory framework for similar biological medicinal products for their facilitated development, and issued a positive ruling on two “biosimilar” applications in 2006 (Omnitrope and Valtropin, both of which are growth hormones). Many aspects of this framework and its application will be discussed in this book. Although the licensing of the first biosimilars was an initial step for other products following the biosimilar route, such an approach also has its limitations in that clinical trials are still required, so no real “generic” route is yet possible. Some general aspects are, however, already clear now: (i) guidelines for the development of biosimilar products can be implemented, (ii) many aspects from “comparability exercise” that regulators are already well accustomed with from changes in manufacturing processes of biologicals are applicable and have been readily applied already, (iii) as shown in the case of Valtropin, the use of different host cells for the biosimilar product and the comparator in principle can be possible, and (iv) although required, the clinical programme might be abridged as compared to a full development and has the primary aim of establishing “similarity”.

The main principles for the development of a biosimilar medicinal product in the EU currently include

- Demonstration of “biosimilarity” in terms of quality, safety and efficacy to a reference product that is licensed in the EU. Therefore, all main studies should be strictly comparative, and the same reference product should be used throughout the development programme.
- Use of a ‘sensitive’ test model (and here patients are also included, as discussed further below), able to detect potential differences between the biosimilar and the reference product.
- Demonstration of equivalent rather than non-inferior efficacy, as the latter does not exclude the possibility of superior efficacy (only an “equivalence” trial can normally *a priori*, on formal grounds, establish “similarity”).

This last point is a frequently asked question: What if the biosimilar is indeed more efficacious than the reference medicinal product? Would that not be desirable for the patient? However, the answer is clear: A superior efficacy would not only contradict the assumption of similarity and would thus potentially preclude extrapolation to other indications of the reference product, particularly those with different dose requirements; it could also imply safety concerns, since in case of higher potency the product could also be more “efficacious” in an unwanted sense, and safety issues could arise when using the dose(s) recommended for the reference product, especially for drugs with a narrow therapeutic index.

If similarity with the reference product has been convincingly demonstrated in a key indication, extrapolation of efficacy and safety data to other indication(s) of the reference product, not studied during development, may be possible if scientifically justified. This is sometimes not straight-forward, since it usually requires several prerequisites like involvement of the same mechanism(s) of action for each of the indications, or for example the involvement of the same receptor(s) for mediating this mechanism(s) of action. This is one of the aspects that will also be discussed later in this book.

It is clear that, although a reduction in the data package is possible for a biosimilar, the pre-licensing data package is still substantial. The dossier for the CMC part (Chemistry, Manufacturing, Controls, or also the “quality” dossier in regulatory jargon) has even higher requirements than a “stand-alone” development of a new biological drug: Firstly, a full quality dossier has to be provided that meets regulatory standards to the same level as a novel biological medicinal product. Secondly, on top, a comprehensive comparability exercise to the reference product on the drug substance and drug product level is required, which is an additional requirement, exclusive to a biosimilars. Likewise, human efficacy and safety data are always required, but – and this is at the heart of a biosimilar development – to a lesser extent than for the development of a novel medicinal product. Here, and in the possibility to omit certain non-clinical studies usually required for a novel compound, lies the possibility to reduce the costs of development considerably. The amount of possible reduction in non-clinical and clinical data requirement depends on various considerations, including how well the molecule can be characterised by state-of-the-art analytical methods, on observed differences between the biosimilar and the reference product, and on the clinical experience gained with the reference product and/or the substance class in general.

Biosimilarity – a philosophy?

The difficulty for the developers of any biosimilar is that there is usually no direct access to originator companies' proprietary data. The developer of a biosimilar thus has to purchase the reference medicine from a pharmacy and then purify the drug substance, and engineer a process to produce the biosimilar – that is, the development of a biosimilar requires the establishment of a new manufacturing process “from scratch”. If the European biosimilar framework had required an identical manufacturing process, then this would have automatically made biosimilar development programmes difficult if not impossible. It is acknowledged in the respective biosimilar guideline (*Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance: Quality Issues CHMP/49348/05*) that “it is not expected that the quality attributes in the similar biological and reference medicinal products will be identical”. This follows from the principle that a biotechnological product is defined by the way it is manufactured, including all process-related and product related impurities, microheterogeneities, excipients, etc (“process determines product”, or “the process is the product”). Due to the complex production method of biological medicines, the active substance may differ slightly between the biological reference and the biosimilar medicine – what “slightly” will mean, however, will unfortunately be a case-by-case decision based on data and involving various considerations like the complexity of the molecule in question, the inherent variability known from the reference medicinal product, the potential clinical impact etc. One can easily recognize that a biological is therefore more than just the active substance, and includes the aforementioned impurities etc. “Slight” differences can have a major impact, but, theoretically, conversely some differences e.g. in impurities may have no impact at all.

So how to solve this problem to establish biosimilarity? First of all, there must be a backbone of extensive and state-of-the-art data from chemistry, manufacturing and control (“quality data”) that not only satisfy pharmacopoeias, but is also strictly comparative to the reference product. This serves as the basis for abridging the non-clinical and clinical data requirements. When it comes to clinical data, there is at least one decisive difference to clinical development programmes for “stand-alone” developments like biologicals with a novel mechanism of action, and this difference in concept is sometimes hard for clinicians to swallow: The aim of a biosimilarity development programme is not to establish benefits for the patient – this has been established already by the reference product years ago. The aim of a biosimilarity development programme is to establish biosimilarity and if there are clinically relevant differences, by employing a clini-

cally relevant model. Indeed, patients are seen here, formally speaking, as a “model” to establish biosimilarity. This means that the trial design including the primary endpoint, secondary endpoints, choice of patients etc may follow a different philosophy than for a novel compound. For example, for a clinical indication that can present itself in different severities, it may be unwise to include patients suffering from different grades of the disease. If there is – despite randomization and/or stratification – an uneven distribution of these numerous factors like different disease history, different pre-treatments, different disease presentation at study entry etc, then differences between the two study arms comparing the reference biological medicinal product with the biosimilar may be difficult to interpret: Is a perceived difference related to differences in the molecules? If so, what if there are no measurable differences on an analytical level? Or could differences be explained by differences in the patients between the groups? In other words – by not focussing on a homogeneous patient population, it could well be that the endpoint measures differences in disease manifestation and not differences between the molecules. Likewise, following this philosophy, the most sensitive clinical endpoint may be more suitable than an endpoint establishing clinical benefit. Currently, anticancer biologicals utilising a cytotoxic mechanism of action are not yet approved as biosimilars; however, upcoming discussions will have to elucidate on what endpoint to choose for such scenarios – should it be a more sensitive and measurable endpoint, e.g. tumour response rate, or should it be a more clinically relevant endpoint like overall survival of cancer patients? The tumour response rate only measures the action of a drug, not patients’ benefit. A highly active compound that yields in a high tumour response rate could, at the same time, be considerably toxic and thus reduce survival, which would obviously not be a benefit for patients whilst still meeting the endpoint “tumour response rate”. Therefore, for new compounds, a time-related benefit endpoint is usually required, e.g. overall survival. However, one could argue that the survival benefit has already been established years before by the originator product, and that for the biosimilar this does not have to be repeated. Such considerations are currently hotly debated.

Now that biosimilars have become a reality, developers are extending their reach to more complex molecules – including monoclonal antibodies that are much more complex than currently licensed biosimilars (e.g., growth hormones). It is therefore time to discuss the current state-of-the-art, condensing all relevant aspects within a single book. I am sure that this book will not only be useful for developers of biosimilars or for regulators – I do think that also physicians, who are the “users” of biosimilars, should know about how biosimilars are

designed and developed, since they are clearly different from generics, which surely has clinical implications.

Christian K. Schneider

*Chairman, CHMP Working Party on Similar Biological (Biosimilar)
Medicinal Products Working Party (BMWP), European Medicines
Agency, London, United Kingdom.*

*Paul-Ehrlich-Institut, Federal Agency for Sera and Vaccines,
Langen, Germany.*

*Twincore Centre for Experimental and Clinical Infection Research,
Hannover, Germany.*

Avant-propos

Le marché des biomédicaments s'est fortement accru depuis 1998. La progression des ventes mondiales pour ce type de médicaments a été beaucoup plus rapide que celle des autres médicaments, 12 % en moyenne entre 1998 et 2007 contre seulement 4 % pour le secteur hors biomédicaments¹. La part des biomédicaments dans le marché global passera de 10 % à 15 % entre 2007 et 2012 selon les sources de l'IMS (*Intercontinental Marketing Services*) Health. Un récent rapport sur les médicaments issus des biotechnologies évoque 633 biomédicaments en développement dans le monde pour plus de cent maladies². Ceci inclut 254 médicaments développés dans le cancer, 162 dans les maladies infectieuses, 59 dans les maladies auto-immunes et 34 en relation avec les pathologies VIH/Sida.

En 2007 le marché mondial des biomédicaments représentait 71 milliards de dollars dont 67 % pour les protéines thérapeutiques. En 2012, le marché est estimé à 127 milliards de dollars. Le segment des protéines thérapeutiques comprend les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes. Les secteurs qui auraient la plus forte croissance entre 2007 et 2012 sont ceux de l'hématologie, l'endocrinologie et l'oncologie. Parmi les protéines thérapeutiques, les protéines issues de la technologie de l'ADN recombinant et les anticorps monoclonaux généreront plus de 90 % des ventes mondiales entre 2004 et 2010. Ce sont les deux secteurs matures des biomédicaments.

De nombreuses protéines recombinantes sont maintenant dans le domaine public après l'extinction de leur brevet de protection. De ce fait elles sont une cible d'intérêt pour les laboratoires de génériques. Si pour les médicaments génériques classiques, la pression exercée

¹ IMS Health analyse Développement & Conseil, juillet 1998

² Medicines in development. Biotechnology. Billy Tauzin. 2008

par les organismes payeurs et la simplification de leur enregistrement ont contribué à leur très large développement, la difficulté à développer des copies des produits biotechnologiques peut être un facteur de moins forte progression.

Le terme médicament générique est utilisé pour décrire un médicament dont la substance active est une petite molécule obtenue par synthèse chimique qui a une structure bien connue et une action thérapeutique équivalentes au produit d'origine. Généralement la démonstration de la bio-équivalence au comparateur, à travers les études de biodisponibilité, est suffisante pour déduire l'équivalence au plan thérapeutique entre le générique et le médicament de référence. Cette approche n'est pas considérée comme suffisante pour le développement, l'évaluation et l'autorisation d'un médicament biologique se réclamant similaire à un médicament de référence en raison de la complexité moléculaire et de la difficulté à caractériser les structures actives. L'efficacité et la sécurité thérapeutiques peuvent de surcroît être influencées par la source biologique d'obtention et le procédé de fabrication. Des études cliniques sont donc nécessaires pour montrer l'efficacité et la sécurité de ces copies.

Ces copies n'étant pas identiques au produit d'origine mais seulement « similaires », elles sont appelées « biosimilaires » par contraction de l'appellation officielle européenne « médicament biologique similaire à un médicament biologique de référence ». D'autres appellations peuvent être rencontrées dans la littérature comme « biogénérique » mais ce terme ne peut pas être retenu en raison du caractère seulement similaire que peut avoir une copie. Aux États-Unis le terme *follow-on biological product* (FOBP) est employé pour désigner les copies des biomédicaments. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) emploie le terme *similar biotherapeutic product* (SBP)³ pour désigner les biosimilaires.

Cet ouvrage a pour but de montrer comment sont développés les biosimilaires, quels sont les critères et les aspects qui sont pris en compte pour leur enregistrement auprès des autorités, comment la sécurité des patients est préservée, ce qu'il en est de l'aspect particulier de l'immunogénicité, quelles réponses doivent être envisagées concernant la substitution et l'interchangeabilité de ces produits, quel suivi particulier doit être mis en place tant au niveau de la pharmacovigilance que de la traçabilité et quelles perceptions ont les acteurs de terrain que sont les prescripteurs et dispensateurs de ces produits. Les biosimilaires sont des médicaments destinés à être présents dans l'arsenal thérapeutique des médecins. L'ouvrage aborde donc les aspects des stratégies qui sous-tendent l'utilisation des biosimilaires

³ Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). WHO/BS/09.2110

et la responsabilité médicale qui en résulte, si tant est que celle-ci puisse être particulière pour ce nouveau type de médicaments.

Cet ouvrage se limite à l'analyse de l'enregistrement européen des biosimilaires car c'est la réglementation mondiale actuellement la plus aboutie depuis les premières directives de 2001 ayant permis au fil du temps d'élaborer des supports constructifs pour aider les industriels à développer les biosimilaires.

L'entrée sur le marché des biosimilaires est caractérisée par beaucoup plus de barrières que pour les génériques, c'est-à-dire des développements nécessaires à la maîtrise de la production et à l'évaluation de leur qualité, sécurité et efficacité. Le marché des biosimilaires présente des coûts de développement importants, des risques plus élevés, demande un temps de développement plus long et une expertise en relation avec le développement clinique de ces produits. Les stratégies de développement des biosimilaires ne sont pas les mêmes que celles des génériques. La complexité du développement ainsi que les coûts de production vont favoriser les laboratoires ayant des ressources financières significatives, une expérience dans le domaine de la production de biomédicaments, voire une expertise dans le marché des produits innovants.

En relation avec les coûts de développement des biomédicaments, le coût moyen des traitements par patient pour cette catégorie de produits est beaucoup plus important. Dans le monde, sept médicaments du « top-dix » des ventes seront en 2014 des produits d'origine biologique et leur coût individuel sera compris entre 10 000 et 100 000 € par personne⁴. L'intérêt de la mise sur le marché de copies similaires au produit d'origine, assurant le même niveau de qualité, la même sécurité et la même efficacité est probant tant pour les organismes payeurs que pour les patients dont la prise en charge ne serait pas assurée ou complète. Cependant en raison de la complexité du développement et de la production des biosimilaires, il doit y avoir une réflexion sur la nécessaire réduction des coûts de ces produits. Sera-t-elle aussi prononcée qu'avec les génériques ?

À un effet coût moins attractif pour la prescription des biosimilaires peut s'ajouter une réticence plus marquée pour l'utilisation de produits biologiques dont l'abord et la maîtrise relèvent dans la très grande majorité des cas de l'expertise d'un médecin spécialiste. Le statut de prescription et de dispensation des biomédicaments relève de réglementations nationales fondées sur des études internationales qui mettent souvent en évidence la complexité de leur utilisation et du suivi des patients. Les biosimilaires n'échappent pas à ces règles et obligations. Il est par conséquent important pour les médecins qui ont en charge le traitement de patients par biomédicaments de bien

⁴ Source : EP Vantage June 2009 ; EvaluatePharma : World preview 2014, report

connaître les apports respectifs de chacun des médicaments disponibles qu'ils soit le produit de référence ou le biosimilaire.

Cet ouvrage a pour but de simplifier l'abord de produits complexes comme les biosimilaires par la connaissance qu'il apporte :

- de la connaissance de la complexité des produits de biotechnologie et de leur mode de production ;
- des facteurs de sécurité de l'enregistrement et de la mise sur le marché par les autorités ;
- de l'analyse des risques et des possibilités d'interchangeabilité ;
- de l'interdiction de substitution d'une prescription par le pharmacien prise par les autorités françaises ;
- de l'analyse des règles édictées par certaines sociétés savantes ou associations professionnelles pour un meilleur suivi et une meilleure prescription des biosimilaires.

Aujourd'hui, par un enregistrement européen centralisé et spécialisé, le nombre de biosimilaires ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché est certes encore restreint mais en avance par rapport à certains pays comme les États-Unis ou le Japon. Dans d'autres pays des firmes proposent des copies de produits biotechnologiques sans pour autant avoir un enregistrement fondé sur une approche équivalente à celle de l'Europe. Actuellement l'Europe est essentiellement concernée par l'hormone de croissance, le facteur de croissance hématopoïétique G-CSF (*Granulocyte Colony-Stimulating Factor*) et l'érythropoïétine. Les prochains enregistrements devraient être marqués par l'arrivée de copies d'autres protéines thérapeutiques comme l'insuline, l'interféron α et les anticorps monoclonaux. De même les copies de médicaments autres que les protéines thérapeutiques devraient arriver sur le marché des biosimilaires comme les héparines fractionnées pour lesquelles a été publiée une recommandation des autorités d'enregistrement. Ce secteur de médicaments est en plein essor. Il demande une connaissance approfondie de la part des professionnels pour que soient maintenues la qualité et la sécurité des traitements des patients.