



# Place et Enjeu des Biosimilaires : Spécificités par rapport aux génériques chimiques

J. L. PRUGNAUD

et

J.M. CHÉRON



# Plan de la présentation

- **Rappels du contexte juridique**
  - **Spécialités génériques**
  - **Médicaments biologiques similaires**
  - **Exercice de comparabilité**
- **Exemples de comparabilité**
- **Exigences en termes pré-cliniques et cliniques**
- **Le problème de l'immunogénicité**
- **Conclusion**



## Contexte Juridique CSP L.5121-1;5a

- Chemical: “**Generic Medicinal Product**” (Dir.2004/27/EC art. 10(2) b)

### 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.



## Contexte Juridique CSP L.5121-1;5a

### Spécialité générique à un médicament de référence

- les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique. De même, les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont regardés comme ayant la même composition qualitative en principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité.



## Contexte Juridique CSP L.5121-1;5a

### Spécialité générique à un médicament de référence

- (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, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription.....



## Contexte Juridique Directive 2004/27/EC

- Biologics: “**Similar Biological Medicinal Product**”  
(Dir.2004/27 art. 10(4))

### Définition **Communautaire** du Médicament Biosimilaire

- 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.**



# Biosimilar Quality Guideline

- Comparability exercise

*“It is not expected that the quality attributes in the biosimilar and reference medicinal products will be identical... structural differences.. must be justified.”*

*“... differences in impurity profiles and significant differences in product related substances may have consequences with regard to the amount of data which may be required in order to make satisfactory justification of the safety and efficacy of the biosimilar product.”*

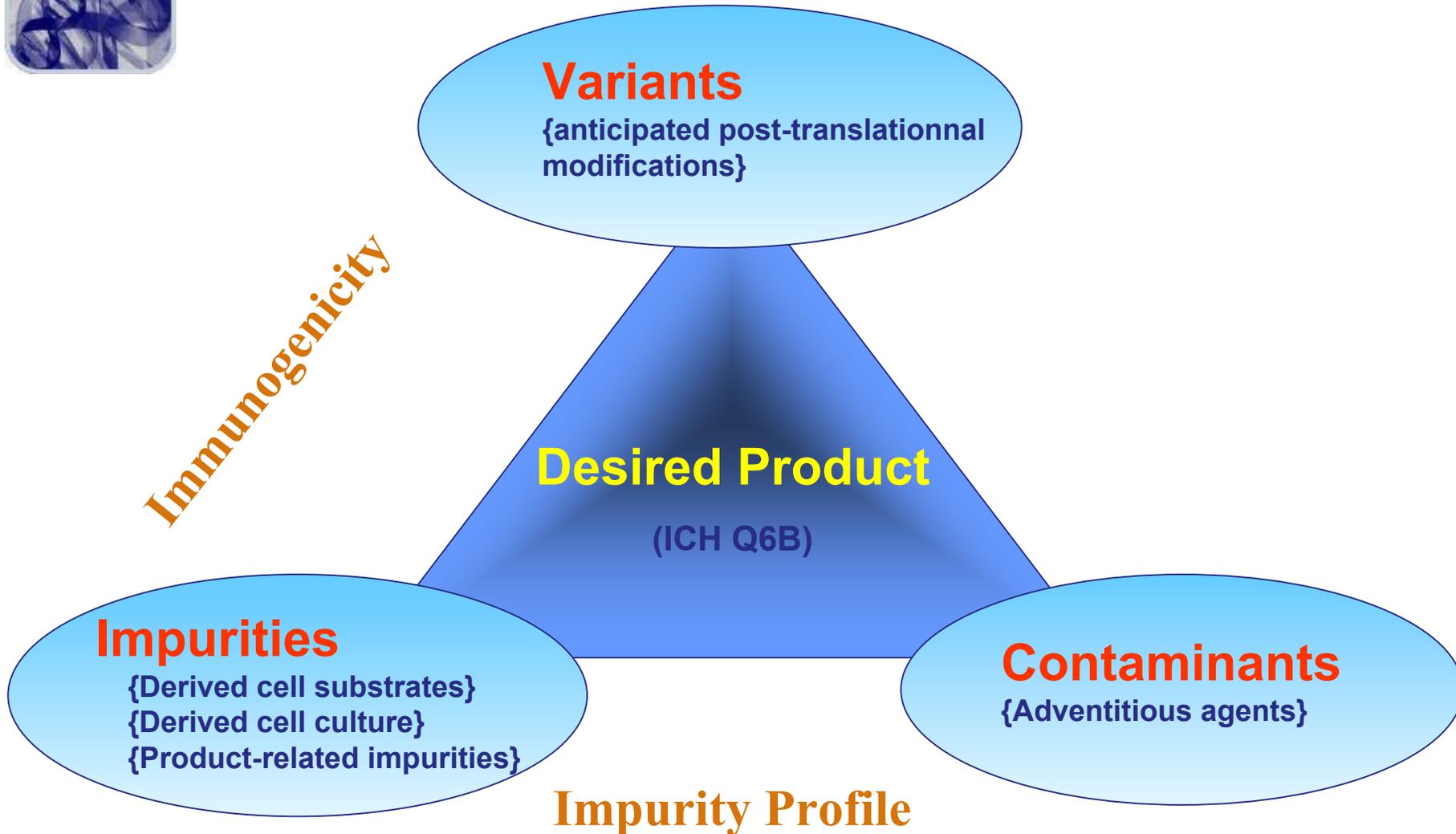


L'enregistrement d'un biosimilaire

=

Un exercice de Comparabilité  
à une spécialité de référence

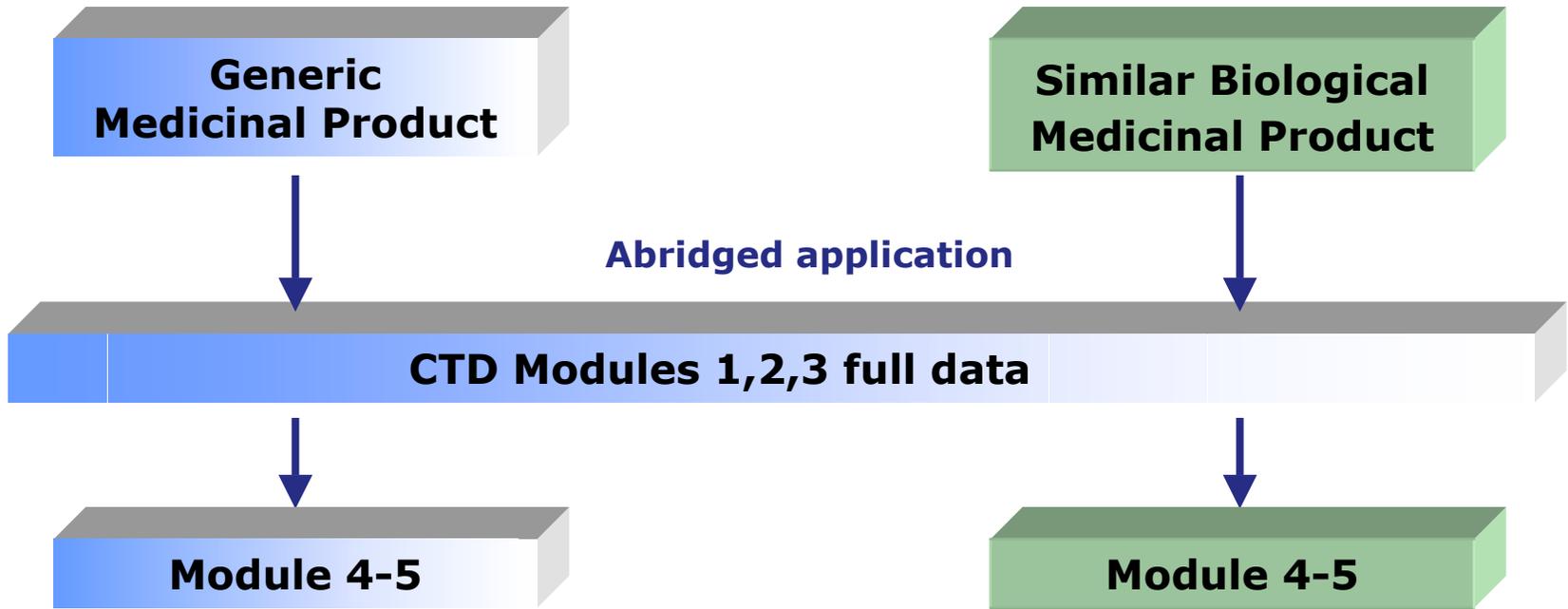
# Comparabilité : Profil d'impuretés





# Contexte Juridique

## Directive 2004/27/EC



- **Bio-equivalence/bio-availability data.**

- **Comparative non-clinical, clinical data**
  - ✓ on a case by case basis
  - ✓ principles to be addressed in specific CHMP guidance

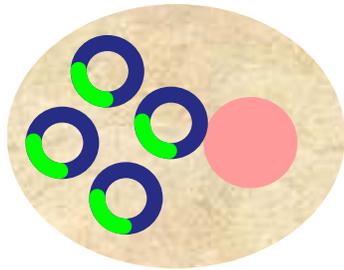


# **Pourquoi cette position des Autorités réglementaires ?**

## **Quelques exemples concrets**



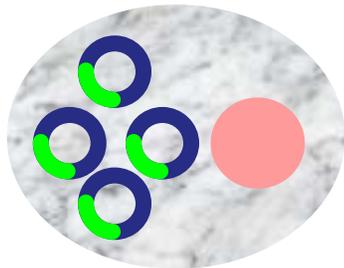
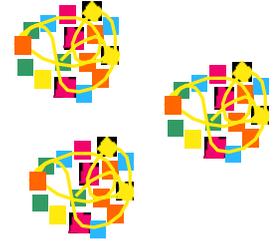
# Hétérogénéité du système d'expression : les cellules



Gene



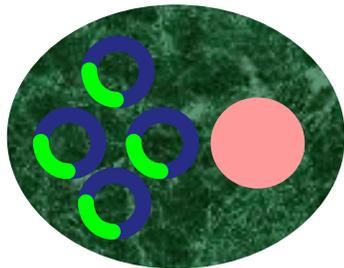
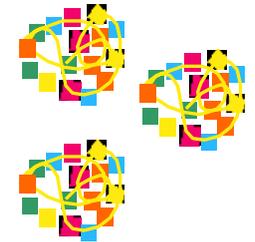
Protein



Gene



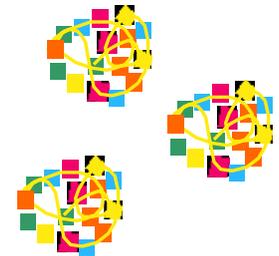
ProTein



Gene

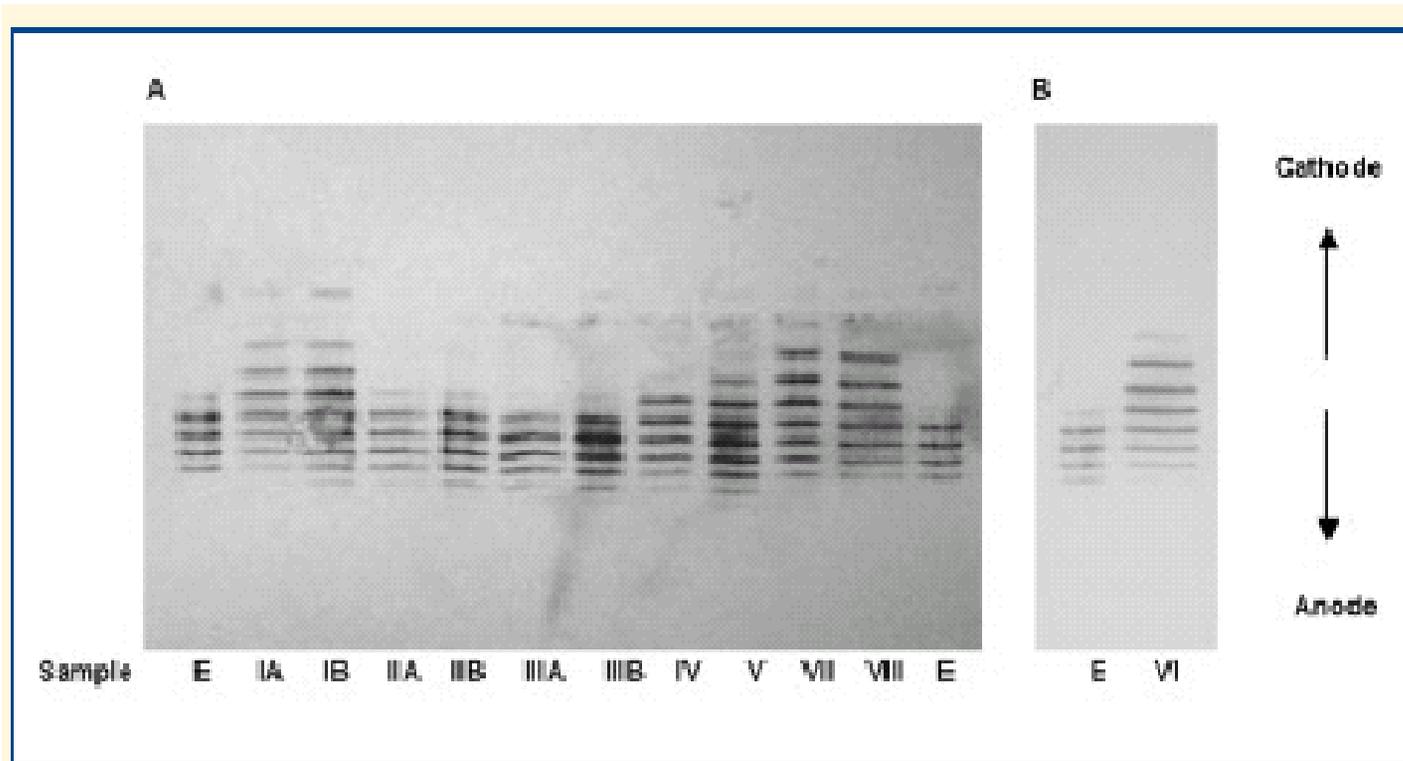


pRoTEiN





# Hétérogénéité du système d'expression: Isoformes de l'EPO



**Figure 1**  
Isoelectric Focusing / Western Blot. Isoform distribution of each sample is shown.

*Schellekens H. Nephrol Dial Transplant 2005*



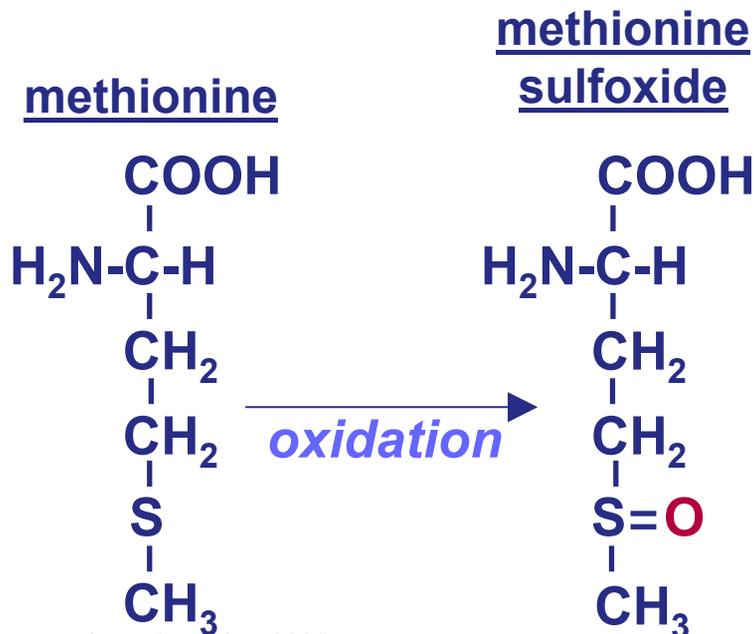
## Nouvelle “Master Cell Bank” Protéine recombinante

- Après phase 3, avant commercialisation:
  - **Nouvelle MCB**
  - **Process de production non changé mais transféré dans nouvelle unité.**
- **Nouveau produit:** pas de changements significatifs : physicochimie, activité biologique, pharmacocinétique.
- **Mise sur le marché.**
- **Augmentation de l’incidence de formation d’anticorps.**

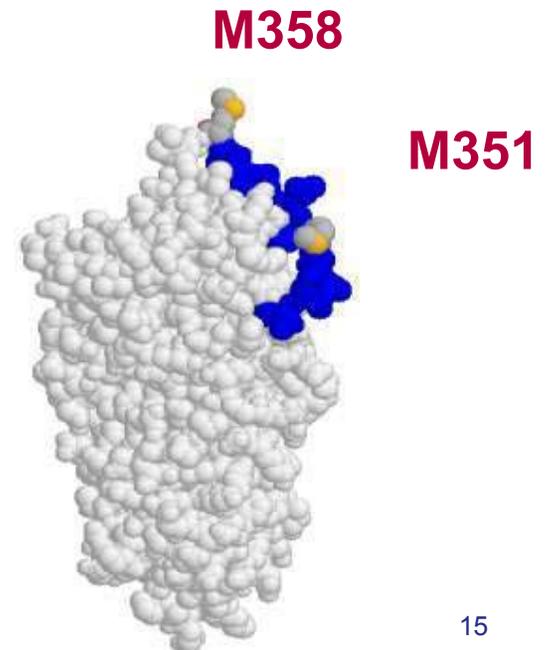


# Perte d'activité après changements mineurs $\alpha$ 1-Antitrypsin

- Inhibiteur d'élastase (44 kDa)  
10 met et 1 cys non appariée
- Thérapeutique de supplémentation
- Expression dans E. Coli BL21
- **Activité perdue par oxidation du site actif sur met358**



Lyon 2 octobre 2008





# Changement de producteur

- Protéine pégylée
- **Fournisseur de PEG changé.**
- Pas de changements détectés dans les tests physicochimiques du produit fini.
- **Changements significatifs de pharmacocinétique.**
- **Mélange d'isomères de PEG avait changé.**



## Sites de fabrication multiples

- Protéine recombinante “Identique” fabriquée par même procédé au Japon et aux US.
- PK étudiée pour comparabilité
- **AUC ratio=60%**
- **Différences ethniques? Non**
- **Variation de glycosylation sur un des six sites de glycosylation**

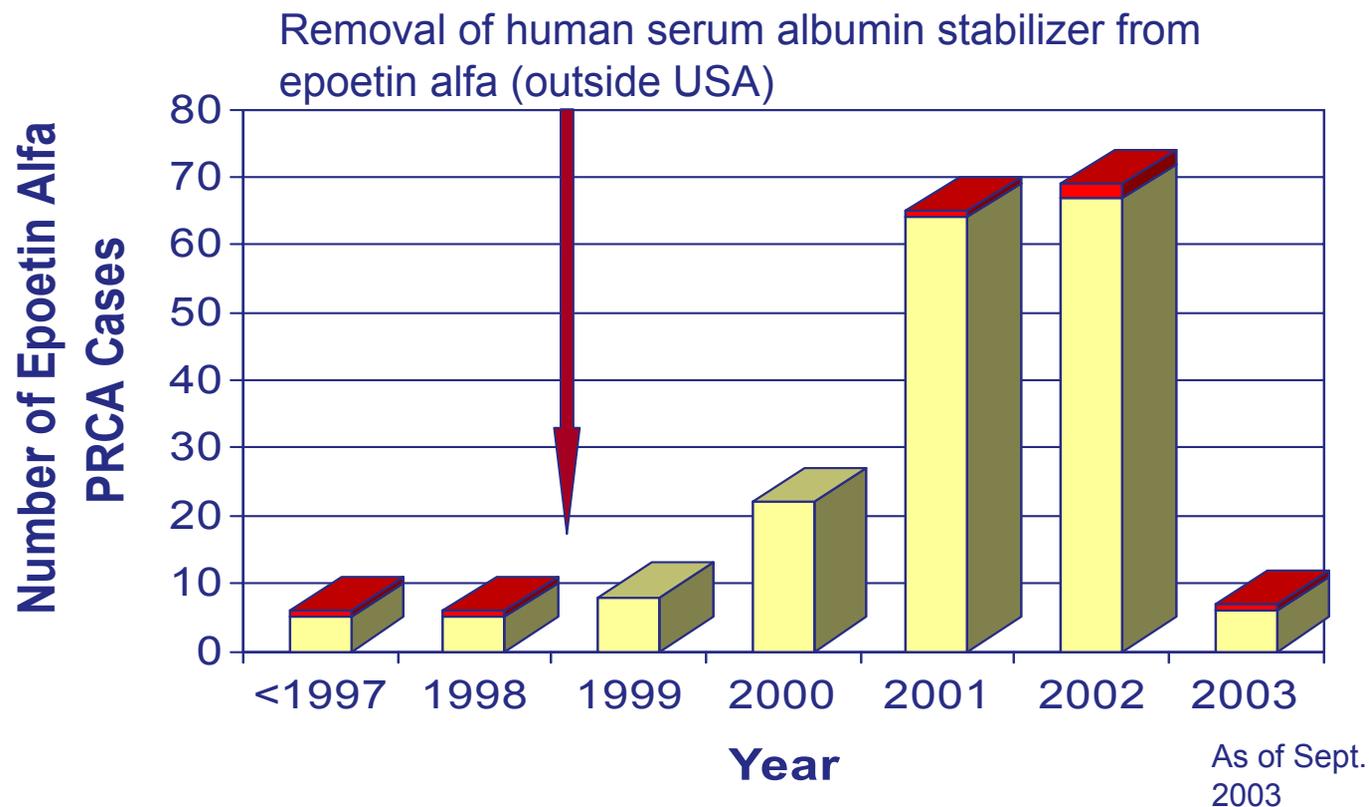


## **Changement de formulation Protéine voie s.c.**

- **Eprex® (époietine Alpha) est une érythropoïétine humaine recombinante, disponible en Europe depuis 1989 pour le traitement de l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique et au cancer.**
- **Les effets secondaires reconnus jusque-là associés au produit étaient:**
  - Hypertension
  - Thromboses
  - Syndrome grippal non spécifique...



## Epoetin Alfa PRCA Cases



■ EPO alfa (Eprenx®) outside USA ■ EPO alfa (Epogen®/Procrit®) in USA

Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development LLC. Summary of PRCA case reports. Available at: [http://www.jnj.com/news/jnj\\_news/1021024\\_095632.htm](http://www.jnj.com/news/jnj_news/1021024_095632.htm). Accessed December 15, 2003.



## Principaux stabilisants utilisés dans les EPO commercialisées

**Epogen<sup>®</sup>/Procrit<sup>®</sup>**  
*(US)*

HSA

**Eprex<sup>®</sup>**  
*(pre 1998)*

HSA

**Eprex<sup>®</sup>**  
*(post 1998)*

Polysorbate 80

Glycine

**NeoRecormon<sup>®</sup>**  
*(1990 launch)*

Polysorbate 20

Glycine

Complex of  
5 other  
amino acids

Calcium chloride

Urea



## Facteurs potentiellement impliqués dans l'immunogénicité d'Eprex®

- Formation de micelles associées à l'Epo (Hermeling et al, 2003)
- Interaction Polysorbate 80-EPO (Bruce Kerwin, 2004)
- Gouttelettes de silicone dans les seringues pré-remplies
- Impuretés lâchées par le caoutchouc des bouchons
- Mauvaise manipulation du produit
- Voie d'administration : SC versus IV



## Immunogénicité d'Epex®

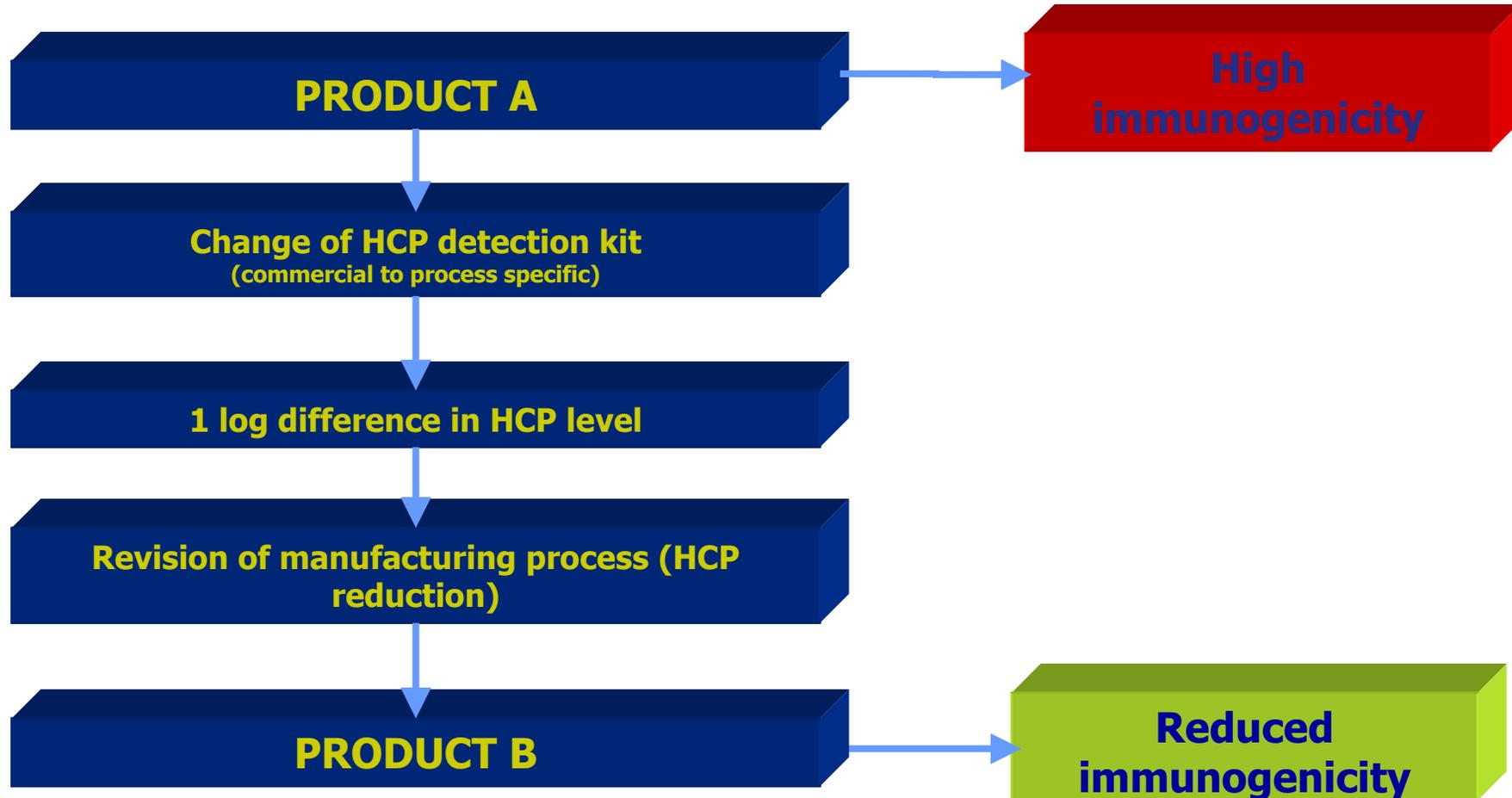
- **Conséquences:**
  - **Juillet 2002: Recommandation d'utiliser de préférence la voie intraveineuse pour le traitement de l'insuffisance rénale chronique**
  - **Décembre 2002: Ré-évaluation du profil de sécurité par l'EMA : voie s.c. contre indiquée pour le CRI**
- **Action:**
  - **Tous les bouchons en caoutchouc sont remplacés par des bouchons recouverts deTeflon®**
  - **NB: Voie SC in IRC ré-autorisée en 2006, à partir de données sur 20.000 patient-années.**



# Technical challenge

## Process related impurity

- Example : Host Cell protein





# Comparabilité au niveau Qualité

- **Comparabilité au niveau Qualité permet de:**
  - confirmer l'identité du produit
  - confirmer que les profils sont semblables
  - évaluer la pertinence des méthodes analytiques employés
- **De toute façon:**
  - **Procédé différent**  
**= Impureté différente**
  - **Profil de pureté:**  
**... jamais identique...**
- **Problème:**
  - **on ne trouve que ce que l'on cherche**
  - **on ne cherche que ce que l'on connaît**
  - **on ne connaît pas tout...**
- **Comparabilité au niveau Qualité NE permet PAS:**
  - d'anticiper toutes les conséquences cliniques
  - et si pas de différence observé... doute sur les méthodes employées...



# Biosimilaire : Au plan sécurité

- **Exigences de comparabilité biosimilaire vs innovateur**
  - Études conçues pour détecter toutes différences dans les réponses des animaux
  - Études *per se* non suffisantes
- **Études in vitro**
  - Liaisons à des récepteurs
  - Sur cellules animales
- **Études *in vivo***
  - Activité/effet PhD
  - Études de toxicité à dose unique répétée avec ToxKin
  - Tolérance locale si appropriée



# Biosimilaire : Au plan efficacité

- Études comparatives de PhK, PhD, essais cliniques
- Possibilité d'utiliser des « surrogate markers »
  - Taux de neutrophiles pour G-CSF
  - Réduction de la charge virale (Hep C) avec  $INF\alpha$
  - Taux d'hémoglobine pour EPO
- Guides publiés pour différentes substances actives
  - Insuline
  - G-CSF
  - EPO
  - hGH
  - Héparines bpm



# Biosimilaires

- **Protéines thérapeutiques versus petites molécules chimiques**
- **Différence essentielle :**

**immunogénicité**



# Immunogénicité

- **Anticorps (Ac.)**

- **Taux variables** (Extrêmement rares à + 50% des patients)

- **Neutralisants**



~~Efficacité~~

- **Principaux facteurs**

- Nature de la SA
- Impuretés (cellule hôte, variants, agrégats...)
- Excipients
- Stabilité du produit
- Voie et rythme d'administration
- Population cible



# Immunogénicité

- **Suivi de l'immunogénicité**
  - Données des études princeps : comparaison impossible
  - Nécessité d'avoir des études comparatives biosimilaires versus innovateur
  - Mais : Influence des caractéristiques des patients
    - facteurs génétiques, type de maladie...

**Impossible d'extrapoler le comportement immunitaire**  
- d'une population à l'autre  
- d'une indication à l'autre



# Substitution

## France

(Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 art. 8 )

- Biosimilaire **non substituable** par le **pharmacien d'officine** car non inscrit sur liste génériques
- La législation française **n'interdit pas** la substitution d'un médicament biologique princeps par un médicament biologique similaire.



# Substitution

## Quelques questions pour une substitution optimale :

- La prescription de produits biosimilaires doit-elle être réservée aux médecins hospitaliers ?
- Comment éviter le « nomadisme » entre les produits, lié, entre autres, aux changements des approvisionnements hospitaliers ?
- Comment assurer la nécessaire traçabilité des produits ?
- La seule (DCI) est-elle suffisamment informative ?
- Que doit comporter le résumé des caractéristiques du produit ?

## Des réponses ?

- Plan de gestion de risques ?

Dépend des Autorités

- Traçabilité ?

Princeps/Biosimilaire



# Conclusion

- **Biosimilaires**

1. **Médicaments biologiques similaires mais non strictement identiques à l'innovateur**
2. **Différences**
  - Substance active
  - Profil d'impuretés
  - Mode d'obtention et de purification
3. **A profil d'efficacité identique, profil de sécurité différent**



# Conclusion

- **Biosimilaires**

**4. Substitution « type générique », non autorisée**

**➡ risque majeur de sécurité pour le patient**

**5. Substitution au sein d'une classe thérapeutique**

**➡ faisable avec prudence**



# Conclusion

- **Biosimilaires**

- 6. **Substitution (quand elle est nécessaire)**

- **Acte thérapeutique**

- Risque potentiel immunogénique
      - Ajustement des doses au patient
      - Pré-exposition à d'autres thérapeutiques biologiques

- **Suivi de pharmacovigilance adapté**

- Plan de gestion des risques

- **Traçabilité**

- Innovateur et biosimilaire