

Biothérapies et biosimilaires

Pr Laurence Bouillet
Service de médecine
interne/Immunologie
Clinique.
Unité Inserm 1036

Magalie Baudrant
Pharmacie clinique
Pôle Digidune

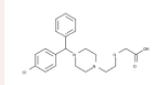
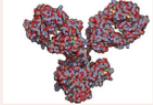
Plan:

- **Les biothérapies: définition.**
- Indications, efficacités.
- Coûts des biothérapies.
- Les biosimilaires.
- Conclusion.



Les biothérapies.



| | Médicaments chimiques | Biothérapies |
|-------------------|---|---|
| Taille |  |  |
| Structure | Simple  | Complexe  |
| Production | Chimie | Cellules vivantes |
| Copies | Identiques | Variabilité selon les lignées cellulaires |
| Assurance qualité | Procédures standardisées 50 tests et contrôles | Procédures spécialisées 250 tests et contrôles |
| Stabilité | Bonne | Sensibles à l'environnement Transports et stockages réglementés. |
| Immunogénicité | Quasi Nulle | Fort potentiel |

Ce que cela n'est pas...

Produits obtenus par extraction:

- Produits sanguins.
- Médicaments dérivés du sang et/ou du plasma.

Chimie de synthèse:

- Ex : Inhibiteur de tyrosine kinase = thérapeutique ciblée.
- .Ex: inhibiteur de Jak

Les bio médicaments sont des traitements "ciblés" (target) mais tous les traitements "ciblés" ne sont pas des bio médicaments.

Plan:

- Les biothérapies: définition.
- **Indications, efficacités.**
- Coûts des biothérapies.
- Les biosimilaires.
- Conclusion.



Bio médicaments:

- 1982: première insuline recombinante.
- 2011-2016: 109 biothérapies approuvées par l'EMA (European Medicines Agency).

Différents types:

- **Vaccins.**
- **Protéines thérapeutiques .**
- ADN +/- oligonucléotides.
- ARN non codants (miARN, ARNi).
- Thérapies cellulaires (LTc spé EBV, Ltreg – CCP...).

QUELQUES INDICATIONS MAJEURES DES BIOLOGIQUES ACTUELLEMENT SUR LE MARCHÉ

- oncologie/hématologie : cancer du sein, cancer du poumon, cancer colorectal, lymphome, leucémies
- maladies auto-immunes : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, sclérose en plaque
- retards de croissance
- diabète
- anémies consécutives à une insuffisance rénale ou à une chimiothérapie anticancéreuse
- neutropénies
- prévention de l'hépatite B et cancer du col de l'utérus

Les Anticorps monoclonaux:

Sous segment indiquant le groupe cible:

Maladies bactériennes: « -ba- »

Maladies virales: « -vi- »

Immunomodulateur: « -li- »

Tumeurs mammaires : « -ma- »

Divers: « -tu- »

Suffixes indiquant l'origine:

Ac murins: 1975 → « -momab ».

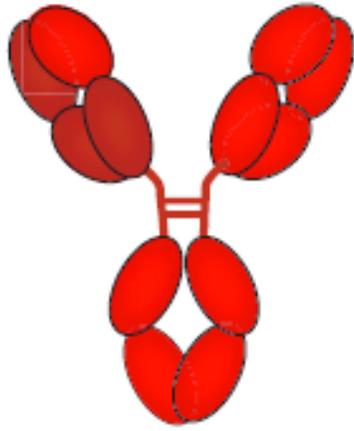
Ac chimériques (homme/souris): 1984 → « -ximab ».

Ac humanisés: 1988-91 → « -zumab ».

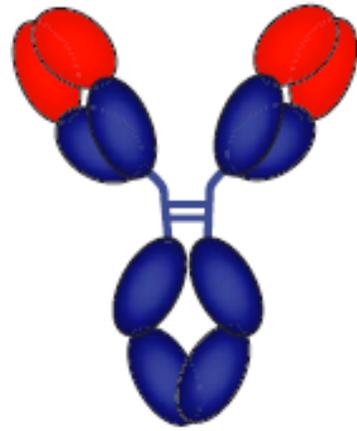
Ac humains: 1994-99 → « -mumab ».

Exemples:

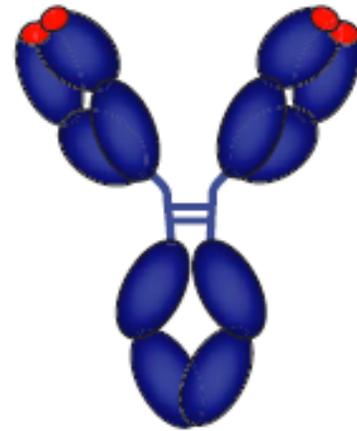
- o Inf-li-ximab = Remicade^R
- o Ri-tu-ximab = Mabthera^R
- o Certo-li-zumab = Cimzia^R
- o Ada-li-mumab = Humira^R



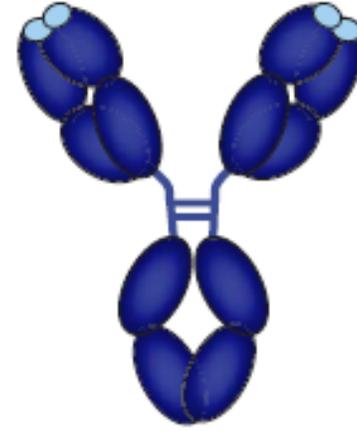
ACM murins
1975
...(m)omab



ACM chimériques
1984
...ximab



ACM humanisés
1988-1991
...zumab



ACM intégralement humains
1994-1999
...(m)umab

Immunogènes
Faible demi-vie
Peu efficaces

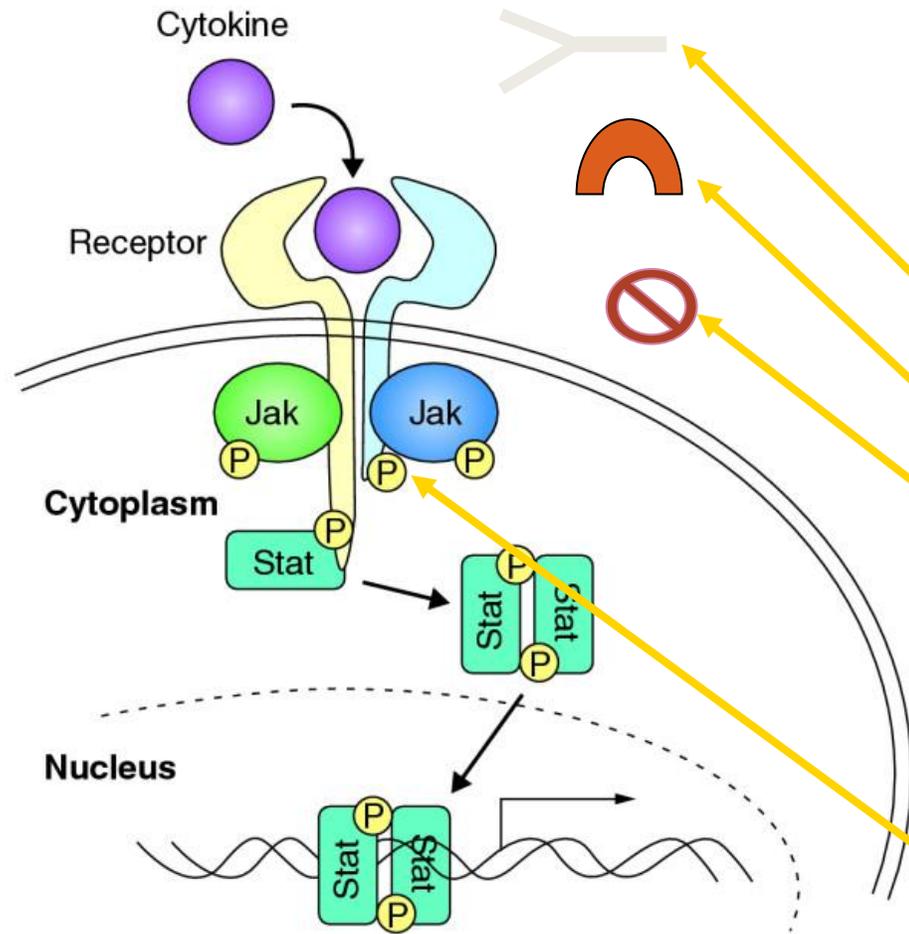


Humanisation

Moins immunogènes
Demi-vie accrue
Plus efficaces



Comment bloquer une cytokine?

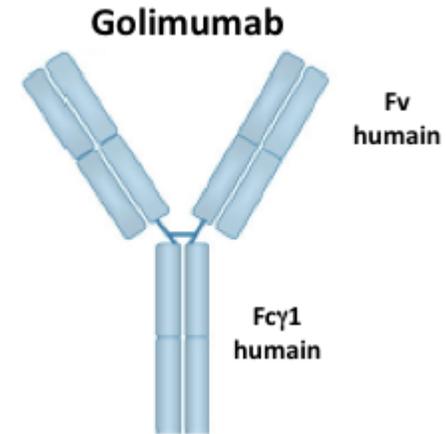
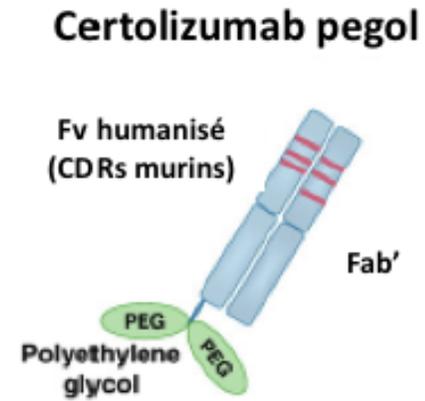
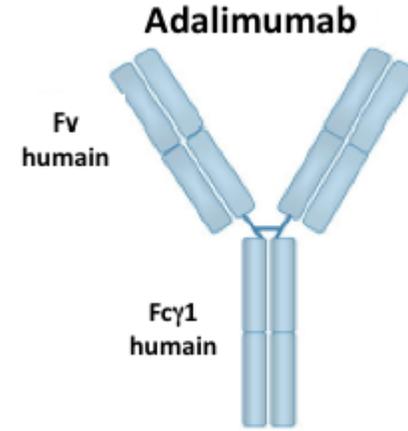
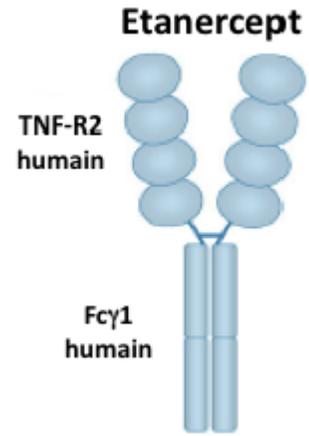
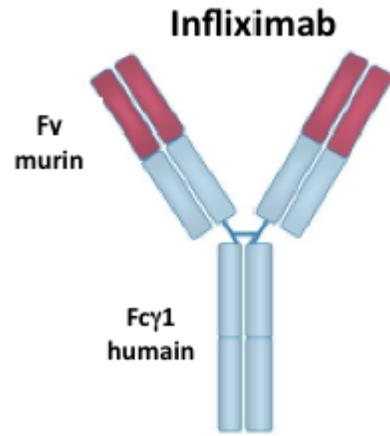


Empêcher la cytokine d'aller sur son récepteur cellulaire:

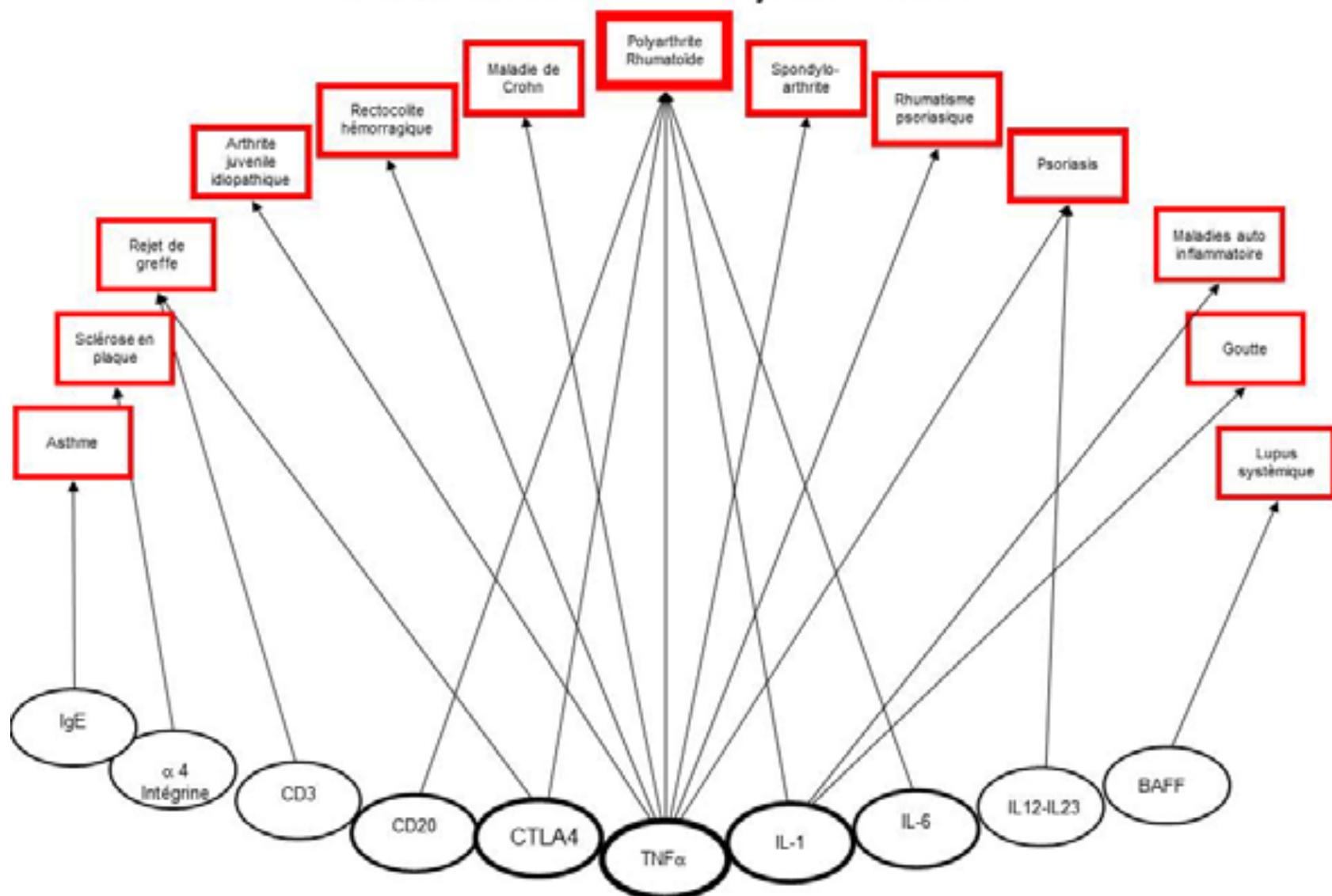
- Anticorps anti cytokine.
- Récepteur soluble.
- Bloquer le récepteur par un antagoniste qui n'active pas le récepteur.

Bloquer le signal en bloquant les kinases Jak

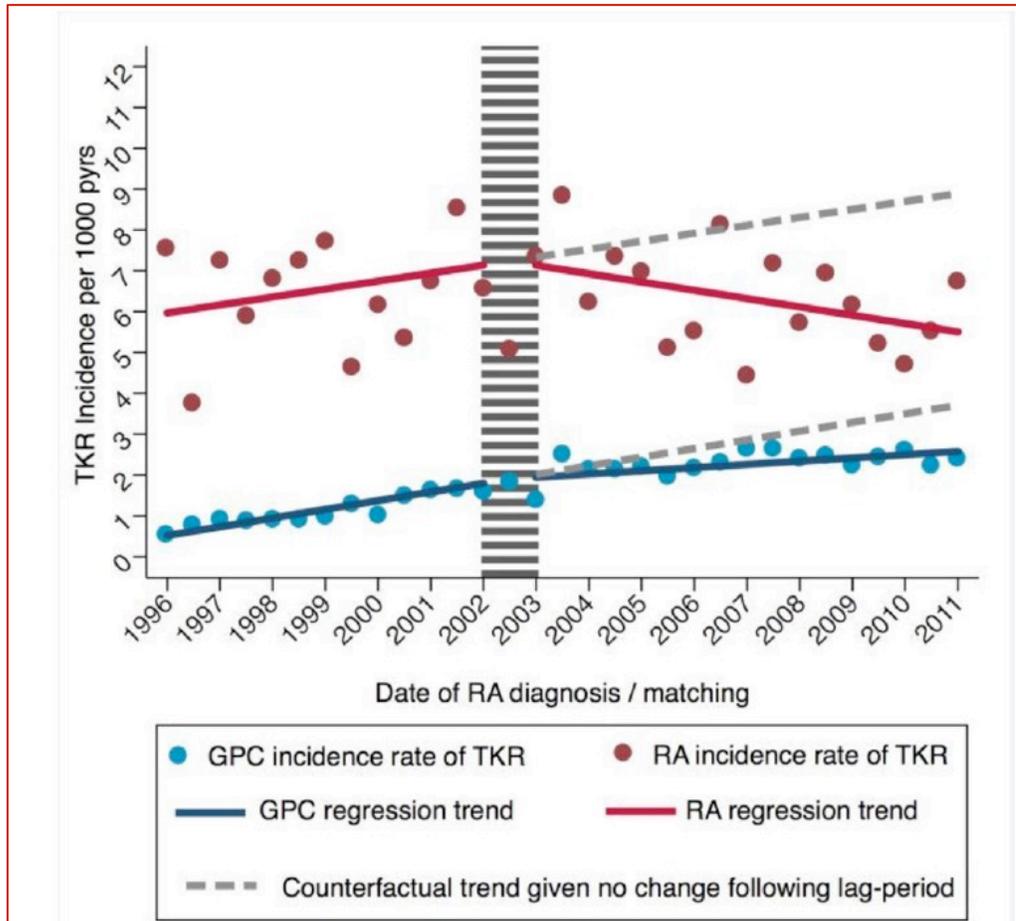
Les anti TNF-alpha



Cibles thérapeutiques des biomédicaments dans les maladies Inflammatoires et dysimmunitaires



Traitements efficaces : Révolution dans la prise en charge de beaucoup de pathologies.



MODERN RHEUMATOLOGY, 2017
<https://doi.org/10.1080/14397595.2017.1361893>

MODERN RHEUMATOLOGY Taylor & Francis
 Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

Check for updates

Productivity loss of Japanese patients with rheumatoid arthritis – A cross-sectional survey

Rosarin Sruamsiri^{a,b}, Jörg Mahlich^{b,c}, Eiichi Tanaka^d and Hisashi Yamanaka^d

^aCenter of Pharmaceutical Outcomes Research, Naresuan University, Muang Phitsanulok, Thailand; ^bHealth Economics, Janssen Pharmaceutical KK, Tokyo, Japan; ^cDüsseldorf Institute for Competition Economics (DICE), University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; ^dInstitute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, Japan

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was (1) to determine productivity costs due to absenteeism and presenteeism among Japanese workers with rheumatoid arthritis (RA), and (2) to identify additional factors associated with productivity loss among workers with RA.

Methods: An online survey of 500 RA Japanese patients was used. The Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire (J-HAQ) was used to measure patients' functional disability. The patient health questionnaire-9 item (PHQ-9) was used to measure symptoms and severity of depression. To assess work productivity the 'work productivity and activity impairment questionnaire' for rheumatoid arthritis (WPAI-RA), a six-item validated instrument was used.

Results: Percentages of absenteeism and presenteeism were found to be 1% and 23%, respectively. The annual combined productivity costs of both absenteeism and presenteeism was 7877 USD per patient. Factors significantly associated with a higher productivity loss were functional disability, depressive symptoms, and time since RA diagnosis, while age, and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) treatment were significantly associated with a lower productivity loss.

Conclusion: Treatment of RA with bDMARDs would likely result in decreased productivity loss among Japanese patients.

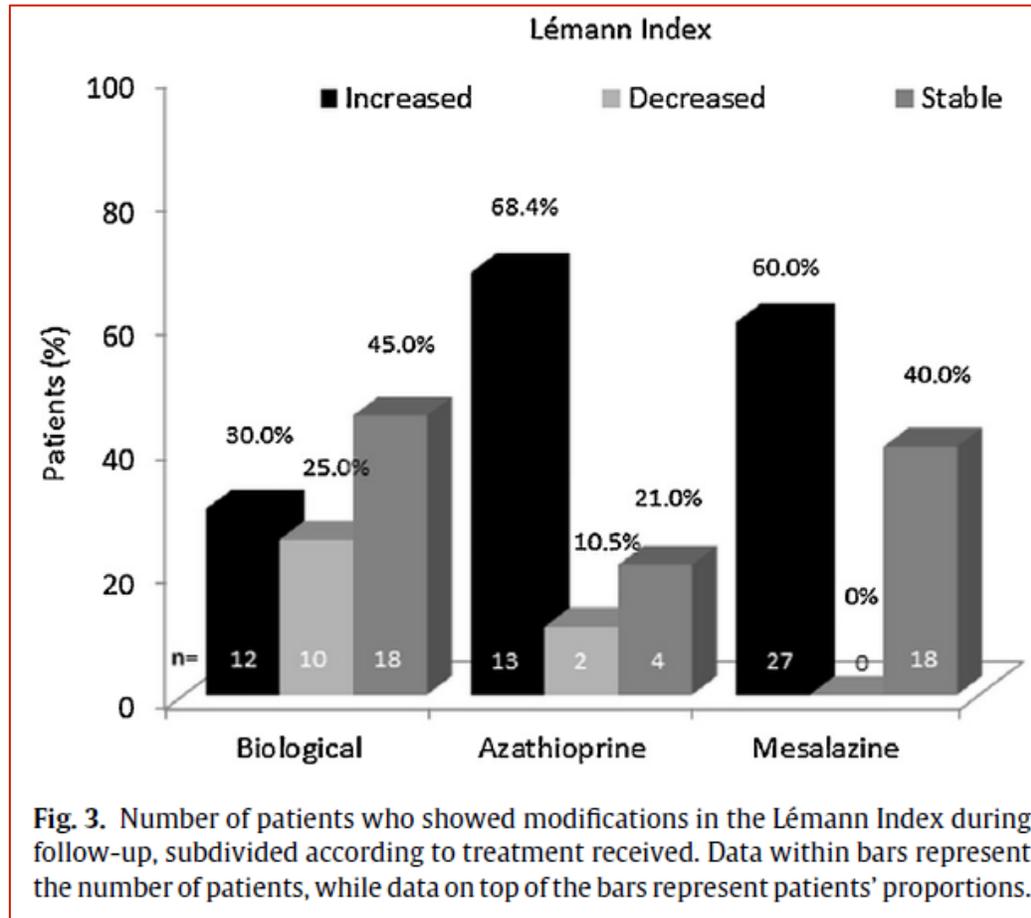
ARTICLE HISTORY

Received 10 May 2017
 Accepted 19 July 2017

KEYWORDS

Japan; rheumatoid arthritis; productivity costs; sick leave

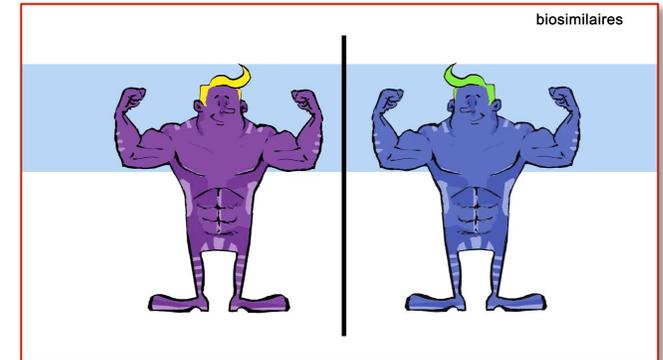
Traitements efficaces : Révolution dans la prise en charge de beaucoup de pathologies.



Maladie de Crohn.

Plan:

- Les biothérapies: définition.
- Indications, efficacités.
- **Coûts des biothérapies.**
- Les biosimilaires.
- Conclusion.



Thérapeutiques couteuses.



| | | | |
|--------------------|-------------|-------------|-----------------|
| Méthotrexate | 7 euros | Ig IV | 2400-3200 euros |
| hydroxochloroquine | 10 euros | Tocilizumab | 1000 euros |
| Azathioprine | 30 euros | Abatacept | 800 euros |
| Cyclophosphamide | 15-30 euros | Adalimumab | 660 euros |
| ciclosporine | 200 euros | Belimumab | 600 euros |
| Mycophénolate | 400 euros | Rituximab | 467 euros |

Enjeux :

- Parmi les 20 premiers médicaments du marché français en 2012: 6 biothérapies = 1/3 du Chiffre d'affaires.

1^{er}: Lucentis dans DMLA.

2^e : Humira dans la PR.

- 4 premiers médicaments du marché hospitalier = Moitié du chiffre d'affaires.

Avastin

Herceptin

Mabthera

Remicade.

Evaluation médico économique.

- On détermine l'ICER = coût / efficacité = x euros /QALY
 - Coût: consultations, hospitalisations, biologies, imageries, médicaments, journées de travail perdues.
 - Efficacité exprimée en QALY: 1 unité = 1 année de vie x qualité de vie (0 = mort à 1 = santé parfaite)
- Certains pays ont déterminé des seuils d'acceptabilité par QALY gagné:
 - 50 000 \$ par QALY les États-Unis
 - 30 à 50 000 £ pour l'Angleterre
 - 80 000 euros pour les Pays-Bas
 - Pas de seuil fixé en France

| Acte médical/traitement | Coût par QALY (en dollars US) |
|---|-------------------------------|
| Triple pontage coronarien pour un patient souffrant d'angor modéré. | 12 000 |
| Dépistage systématique du VIH | 38 000 – 42 000 |
| Vaccination contre la grippe chez des adultes actifs | 41 000 |
| Transplantation rénale chez un patient de plus de 65 ans | 60 000 |
| Traitement par interféron dans la sclérose en plaque | > 100 000 |

Coût/QALY pour les biothérapies dans la PR.

| | Coût annuel (€) | QALY gagnés | Coût (€)/QALY gagné |
|---|-----------------|-------------|---------------------|
| 1^{ère} ligne de traitement | | | |
| ➤ DMARD classique seul | 200 421 | | |
| ➤ Anti-TNF alpha en association avec un DMARD classique | 249 837 | 0,914 | 54 066 |
| ➤ Anti-TNF alpha en monothérapie | 242 408 | 0,503 | 83 474 |
| ➤ Etanercept en association avec un DMARD classique | 271 050 | 1,416 | 49 879 |
| ➤ Etanercept en monothérapie | 247 929 | 0,732 | 64 902 |
| 2^{nde} ligne de traitement | | | |
| ➤ DMARD classique seul | 201 714 | | |
| ➤ Anti-TNF alpha en association avec un DMARD classique | 264 268 | 0,783 | 79 891 |
| ➤ Anti-TNF alpha en monothérapie | 256 115 | 0,483 | 120 091 |
| ➤ Etanercept en association avec un DMARD classique | 285 732 | 1,187 | 70 781 |
| ➤ Etanercept en monothérapie | 264 491 | 0,746 | 84 151 |

Plan:

- Les biothérapies: définition.
- Indications, efficacités.
- Coûts des biothérapies.
- **Les biosimilaires.**
- Conclusion.



Les biosimilaires:

| | Générique | Biosimilaire |
|------------------------|--|--|
| Production | Synthèse chimique | Synthèse biologique avec ADN recombinant. |
| Concept | Bioéquivalence | Similarité biologique et clinique. |
| Circuit réglementaire | Court Dossier simple Bibliographie | Dossiers complexes |
| Dossier AMM | Etudes de biodisponibilité (étude de phase I) | Essais cliniques de phases: I, II, III. Non infériorité vs Référence. |
| Temps de développement | Court | Plusieurs années |
| Coûts de développement | 2 millions d'euros | 100 à 300 millions d'euros |
| Substituabilité | Totale | Limitée |

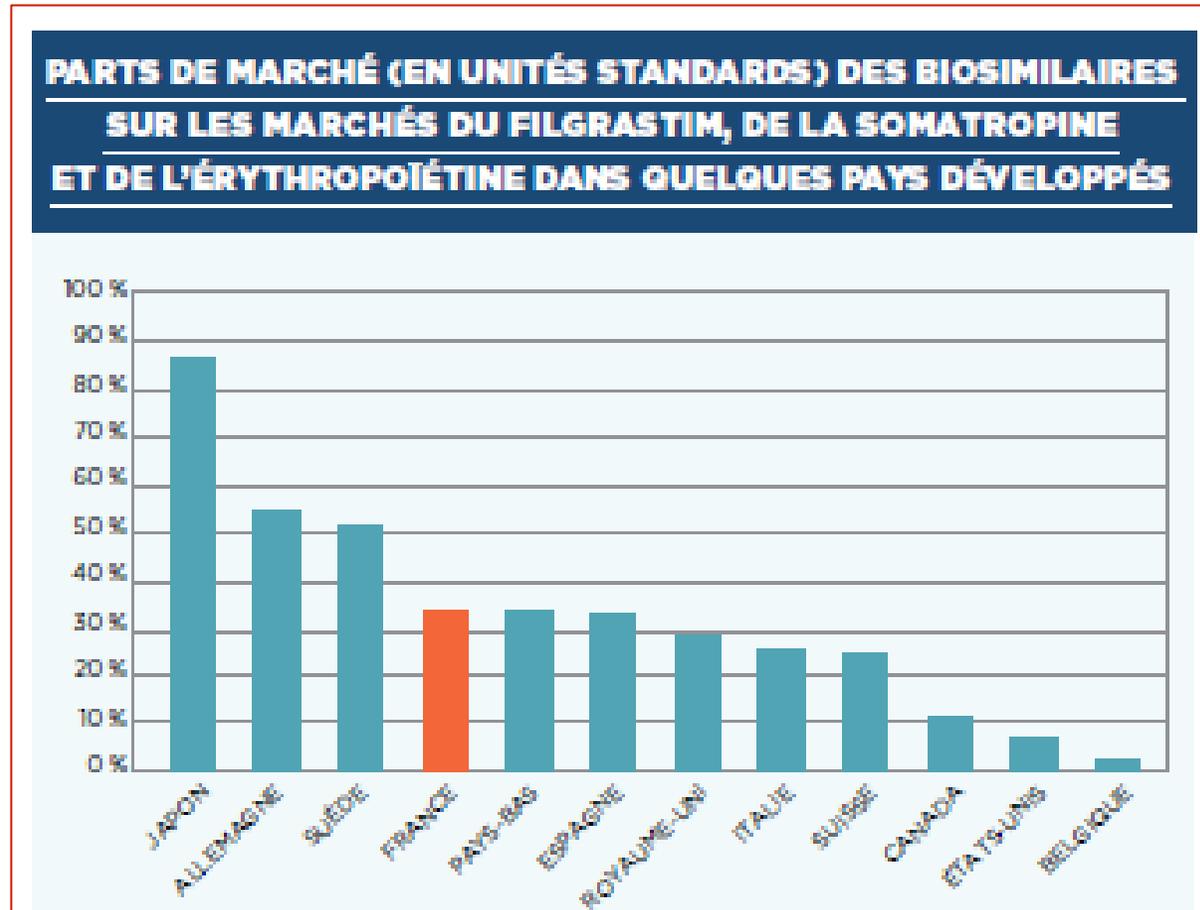
Arrivée des biosimilaires: Baisse de prix suite à la mise en concurrence.

Tableau 1 : Historique des tarifs de responsabilité de l'infliximab

| Produits | Date (application) | Tarif HT (€) par UCD | Remarques |
|-------------------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------------|
| Remicade® | 11/05/2005 | 561,000 | |
| | 01/09/2009 | 536,280 | |
| | 01/10/2010 | 509,470 | |
| | 01/06/2011 | 482,670 | |
| Remicade® | 01/11/2014 | 434,403 | -10% à l'arrivée des biosimilaires |
| Inflectra® Remsima® | 24/12/2014 | 434,403 | Même tarif pour les biosimilaires |
| Remicade® Inflectra® Remsima® | 01/09/2016 | 382,275 | Nouvelle baisse (JO du 11/03/2016) |

Entre 2015-2016:
40- 65 millions
d'euros
d'économies.

Parts de marchés des biosimilaires:



Conclusion: Marché en pleine expansion et des économies pour notre système de santé.

TABLE I. Biosimilars with indications in allergic and immunologic diseases that received approval from the European Commission or a positive opinion from the EMA CHMP

| Product name | Active substance | Indication | Authorization date | Manufacturer |
|--------------|------------------|---|---|--|
| Amgevita | Adalimumab | Crohn disease Psoriasis Psoriatic arthritis Rheumatoid arthritis Spondyloarthritis Suppurativa hidradenitis Ulcerative colitis Uveitis | CHMP positive opinion, January 26, 2017 | Amgen, Thousand Oaks, Calif |
| Benepali | Etanercept | Axial spondyloarthritis Psoriatic arthritis Plaque psoriasis Rheumatoid arthritis | January 14, 2016 | Samsung Bioepis, Incheon, Republic of Korea |
| Flixabi | Infliximab | Ankylosing spondylitis Crohn disease Psoriatic arthritis Psoriasis Rheumatoid arthritis Ulcerative colitis | May 26, 2016 | Samsung Bioepis |
| Infectra | Infliximab | Ankylosing spondylitis Crohn disease Psoriatic arthritis Psoriasis Rheumatoid arthritis Ulcerative colitis | September 10, 2013 | Hospira, Lake Forest, Ill |
| Remsima | Infliximab | Ankylosing spondylitis Crohn disease Psoriatic arthritis Psoriasis Rheumatoid arthritis Ulcerative colitis | September 10, 2013 | Celltrion, Incheon, Republic of Korea |
| Solymbic | Adalimumab | Ankylosing spondylitis Crohn disease Psoriasis Psoriatic arthritis Rheumatoid arthritis Suppurativa hidradenitis Ulcerative colitis | CHMP positive opinion, January 26, 2017 | Amgen |
| Truxima | Rituximab | Chronic lymphocytic leukemia Granulomatosis with polyangiitis Microscopic polyangiitis Non-Hodgkin lymphoma Rheumatoid arthritis | CHMP positive opinion, December 15, 2016 | Celltrion |

CHMP, Committee on Medicinal Products for Human Use.

