

Les produits biologiques ultérieurs: Le point de vue du pharmacien

Annick Dufour
Pharmacienne

Plan de la présentation

- Degré de connaissance
- Indications
- Interchangeabilité
- Dénomination
- Cartes fidélité



Les connaissances...

- Définition:
 - Qu'est qu'un produit générique?
 - Qu'est-ce qu'un produit biologique?
 - Qu'est-ce qu'un produit biologique ultérieur ?



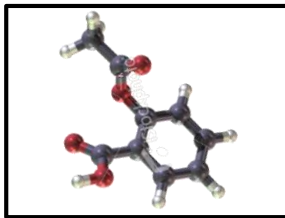
Qu'est-ce qu'un agent biologique?

- Un agent biologique est une substance créée à partir d'un organisme vivant ou de ses produits.
- Les agents biologiques sont fabriqués dans des systèmes vivants, notamment des cellules bactériennes, des levures et des cellules de mammifères.
 - Exemple: Insuline, agents immunisants, hormones, anticorps monoclonaux, produits de thérapie géniques,...



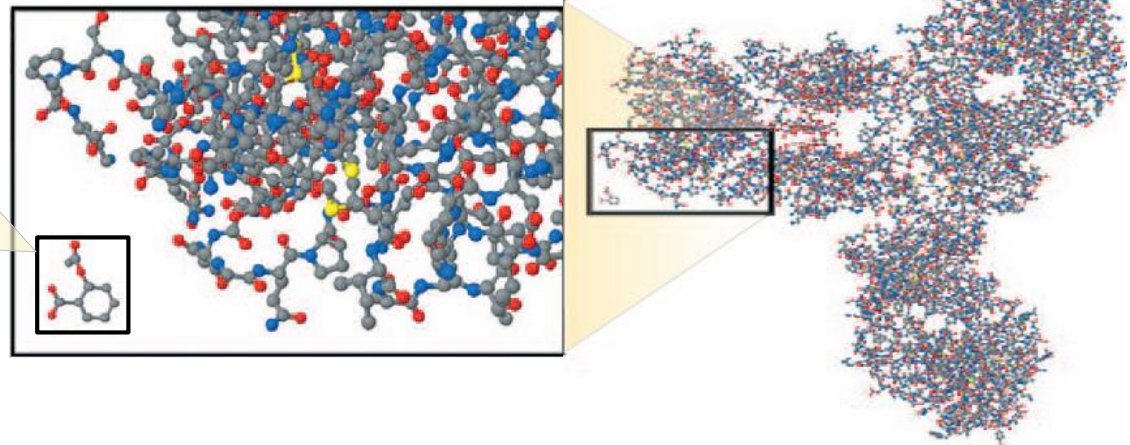
Comprendre les structures moléculaires

Petites molécules
(médicaments chimiques)



Acide acétylsalicylique

Agents biologiques
(médicaments à base de protéines)



Exemple

Acide acétylsalicylique² Insuline⁴
Poids moléculaire : 180 Da 6 000 Da

Somatropine⁴
22 000 Da

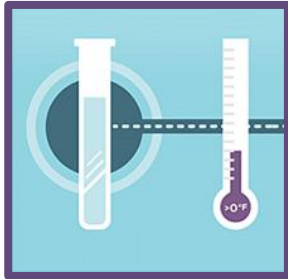
Anticorps monoclonal biologique³
Environ 150 000 Da

Les images présentées ne le sont qu'à titre indicatif et ne sont pas à l'échelle.
Da = dalton.

1. Kozlowski S, *et al.* *N Engl J Med.* 2011;365:385-388. 2. Aspirin comprehensive prescribing information, www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/briefing/4012B1_03_Appd%201-Professional%20Labeling.pdf. Consulté le 15 février 2012. 3. Davies DR, *et al.* *Ann Rev Biochem.* 1975;44:639-667.

Comprendre la fabrication des produits biologiques

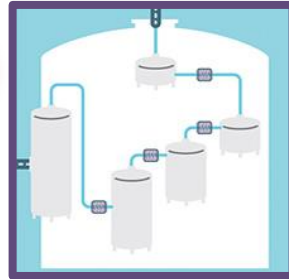
1



Mise en culture¹

- Les cellules de la banque de cellules actives sont dégelées

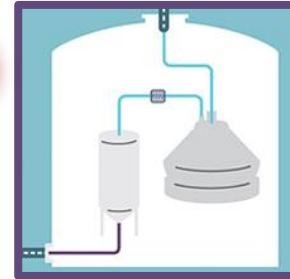
2



Production¹

- La prolifération des cellules se fait dans des cuves de taille croissante : les bioréacteurs peuvent contenir jusqu'à 10 000 à 20 000 litres

3



Extraction et purification du produit¹

- La protéine est extraite et purifiée

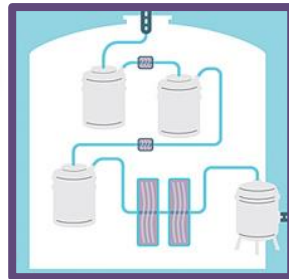
4



Assurance de la qualité^{1,2}

- Des épreuves et des vérifications sont menées pour valider la nature, la teneur, la qualité, la puissance et la pureté

5



Remplissage et finition¹

- Le produit est purifié, puis emballé

6



Réfrigération, conservation, transport³

- Le transport et la conservation exigent des conditions environnementales étroitement contrôlées

1. Amgen Inc. An Introduction to Biotechnology. 2009. En ligne au http://wwwext.amgen.com/pdfs/misc/An_Introduction_Biotechnology.pdf. Consulté en janvier 2013.

2. Food and Drug Administration. Guidance for industry: potency tests for cellular and gene therapy products. En ligne au <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/UCM243392.pdf>. Consulté le 1^{er} juin 2013. 3. Sharma BG. *EJHP Pract.* 2007;13:54-56.

Les exigences de Santé Canada

- Soumission:
 - Ensemble de données sur fabrication et chimie
 - Raison justifiant le choix du PB innovateur en tant que médicament comparateur
 - Information de caractérisation suffisante (chimique et biologique)
 - Données toxicologiques comparatives
 - Données pharmacodynamiques
 - Données pharmacocinétiques
 - Données sur l'immunogénicité
 - Études cliniques comparatives

**Plus complexe
qu'un générique**

Les indications

- Le PBU n'aura pas toujours les mêmes indications d'emploi que son médicament biologique de référence

Indication	Infliximab de référence	PBU de l'infliximab
Polyarthrite rhumatoïde modérée ou grave	✓	✓
Réduction des signes et des symptômes, induction d'une réponse clinique importante, inhibition de la progression de l'atteinte structurale causée par la maladie évolutive et amélioration de la capacité fonctionnelle chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique	✓	✓
Spondylarthrite ankylosante	✓	✓
Psoriasis chronique en plaques modéré ou grave	✓	✓
Maladie de Crohn évolutive modérée ou grave	✓	
Maladie de Crohn avec fistulisation	✓	
Colite ulcéreuse modérée ou grave	✓	
Maladie de Crohn chez l'enfant	✓	
Colite ulcéreuse modérée ou grave chez l'enfant	✓	

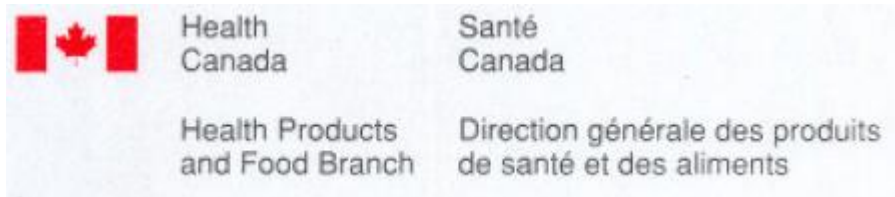
Extrapolation des indications

- L'extrapolation vers d'autres indications est permise par Santé Canada lorsque « les motifs sont suffisamment convaincants »

Toute indication approuvée par extrapolation est clairement identifiée comme telle dans la monographie du PBU afin de permettre une prise de décision éclairée.

La similarité démontrée entre Grastofil^{MC} et Neupogen^{MD} (le produit de référence) a été établie conformément aux *Lignes directrices à l'intention des promoteurs : Exigences en matière de renseignements et de présentation relatives aux produits biologiques ultérieurs (PBU)*, pour les indications autorisées.

L'interchangeabilité (substitution)

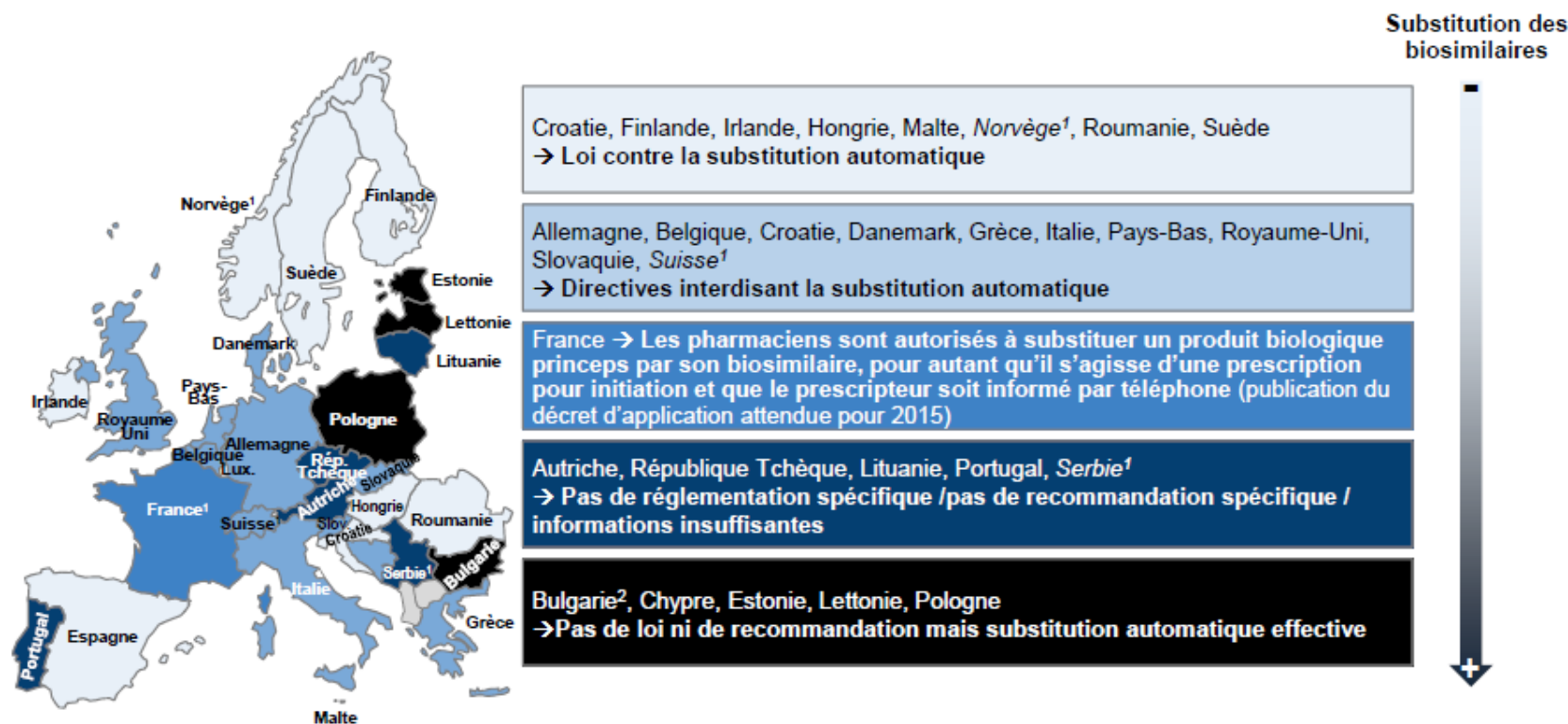


**Santé Canada
N'EST PAS
favorable à la
substitution
automatique.**

Specialized clinical studies can be used to support therapeutic interchangeability, however, these studies are not usually done and their relevance may not be long-lasting. Over time, as sponsors of the SEB and the reference biologic drug make their own independent manufacturing changes, differences could be introduced that affect the drug products. For this reason, Health Canada does not support automatic substitution of a SEB for its reference biologic drug and recommends that physicians make only well-informed decisions regarding therapeutic interchange.

16 Etats membres de l'Union Européenne (et deux autres pays européens) suivent des règles strictes contre la substitution automatique par les pharmaciens de ville

Position des pays européens sur la substitution des biosimilaires



Étude Norvégienne (NOR-SWITCH)

- *US-based Epirus Biopharmaceuticals (Epirus) announced on 23 September 2014 positive week 58 follow-up data from its global phase III study for its biosimilar infliximab (BOW015). Results of the open label phase, which was carried out in rheumatoid arthritis patients, demonstrated comparable safety and efficacy compared to the originator product (Remicade).*
- *Results of the initial 16-week part of the phase III trial demonstrated the comparability of US-based Epirus Biopharmaceuticals (Epirus) biosimilar infliximab (BOW015) to Remicade for the treatment of rheumatoid arthritis.*

La dénomination des PBU

- Pour l'instant, même dénomination commune entre produit biologique innovateur et PBU
 - Remicade® = infliximab
 - Inflectra® = infliximab
 - Remsima® = infliximab

**Risque important de
confusion**

Ailleurs: Ajout de 4 lettres en suffixe pour distinguer le PBU

Coûts...

- La route vers la commercialisation d'un PBU est plus onéreuse que celle d'un générique...
- Quelques produits PBU sont actuellement sur le marché canadien
 - La somatropine à un coût d'environ 30 % inférieur à celui du produit de référence
 - L'infliximab à un coût de 31 % inférieur à celui du produit de référence
 - L'insuline glargine aurait un coût de 35-40% inférieur à celui du produit de référence
- Au Québec, application de la méthode du prix le plus bas (RAMQ)

Cartes fidélité

protégezVOUS

5 juin 2016

Cartes de fidélisation en pharmacie: une réelle économie?

Par Catherine Crépeau

Mise en ligne : 19 septembre 2013

Payer un médicament d'origine au prix du générique. Voilà ce qu'offrent les compagnies pharmaceutiques avec leurs cartes de fidélisation. Mais est-ce vraiment une bonne affaire?



En résumé

- Les agents biologiques sont complexes
 - Importance de bien comprendre les différences
- Les PBU sont similaires mais non identiques
- L'approbation d'un PBU ne signifie pas qu'il est interchangeable avec l'agent de référence
- La dénomination devrait être exclusive
 - Suffixe ?
- Rôle du pharmacien:
 - S'assurer de l'efficacité et de l'innocuité de la médication