

Biosimilaires

Développement, mythe et réalité

*Dr Jean-Yves le Cotonnec, M.D., Ph.D.
Triskel Integrated Services*

Les Recombinants

Une longue histoire

Protropin	rhGH + une méthionine supplémentaire	1985 USA
Intron A	rhIFN-α2b	1986 USA
Roferon	rhIFN-α2a	1986 USA/France
Humatrope	rhGH	1987 USA
Genotonorm	rhGH	1988 Danemark
Epogen/Eporex	rhEPO	1989 USA/France

Biosimilaire

Définition

- Les produits Biotech correspondent à la combinaison de :
 - Substance active
 - Impuretés liées au produit (isoformes, produits de dégradation)
 - Impuretés liées aux cellules de l'hôte (Host Cell Proteins, DNA...)
 - Impuretés liées au procédé (résines, infiltrats des colonnes de purification ...)
- Un médicament « biosimilaire » présente les mêmes caractéristiques que le médicament biotechnologique de référence sur les points suivants
 - Principe actif
 - Propriétés physico-chimiques
 - Propriétés biologiques
 - Forme pharmaceutique
 - Equivalence en termes d'innocuité et d'efficacité

Biosimilaire

Rationnel de développement

- Premières protéines recombinantes enregistrées au milieu des années 80
- Leurs clones datent de la fin des années 70. Il y a plus de 30 ans!
- Immenses progrès réalisés depuis en biologie moléculaire ainsi qu'en culture cellulaire ces 20 dernières années:
 - Clone sans antibiotique pour sélection, meilleure stabilité génétique, meilleur rendement, etc..
 - Culture cellulaire en milieu sans sérum
 - Meilleur rendement (1 à 2 log: 100 mg/L → 10 g/L)
 - Meilleure purification, progrès dans les méthodes analytiques menant à des produits mieux contrôlés, etc..

A l'échéance des brevets : possibilité de produire de nouvelles versions mieux définies, plus pures, plus constantes : globalement de meilleure qualité...

et à un moindre coût de fabrication

Biosimilaire

Exigence du développement

Comparateur

Qualité-Fabrication

Démonstration de la qualité du produit

Préclinique

Pharmacodynamie (PD): tests *in vitro* & *in vivo*.

Toxicologie: études doses répétées et tolérance locale

Clinique

PK & PD

Phase II dose-réponse

Etude d'efficacité Phase III dans chaque indication

Sécurité sur au moins 12 mois (immunogénicité)

Durée & coût

5 à 10 ans

Environ cent millions d'euros

Biosimilaire

Qualité-Fabrication

Démonstration de la qualité du produit
et de la similarité avec le produit d'origine

Préclinique

Pharmacodynamie (PD): tests *in vitro* & *in vivo*.

Toxicologie: étude dose répétée et tolérance locale

Clinique

Equivalence PK & PD vs produit d'origine

Pas de dose-réponse

Etude d'efficacité Phase III comparative dans une indication (si même mode d'action pour les autres indications)

Sécurité sur au moins 12 mois (immunogénicité)

Durée & coût

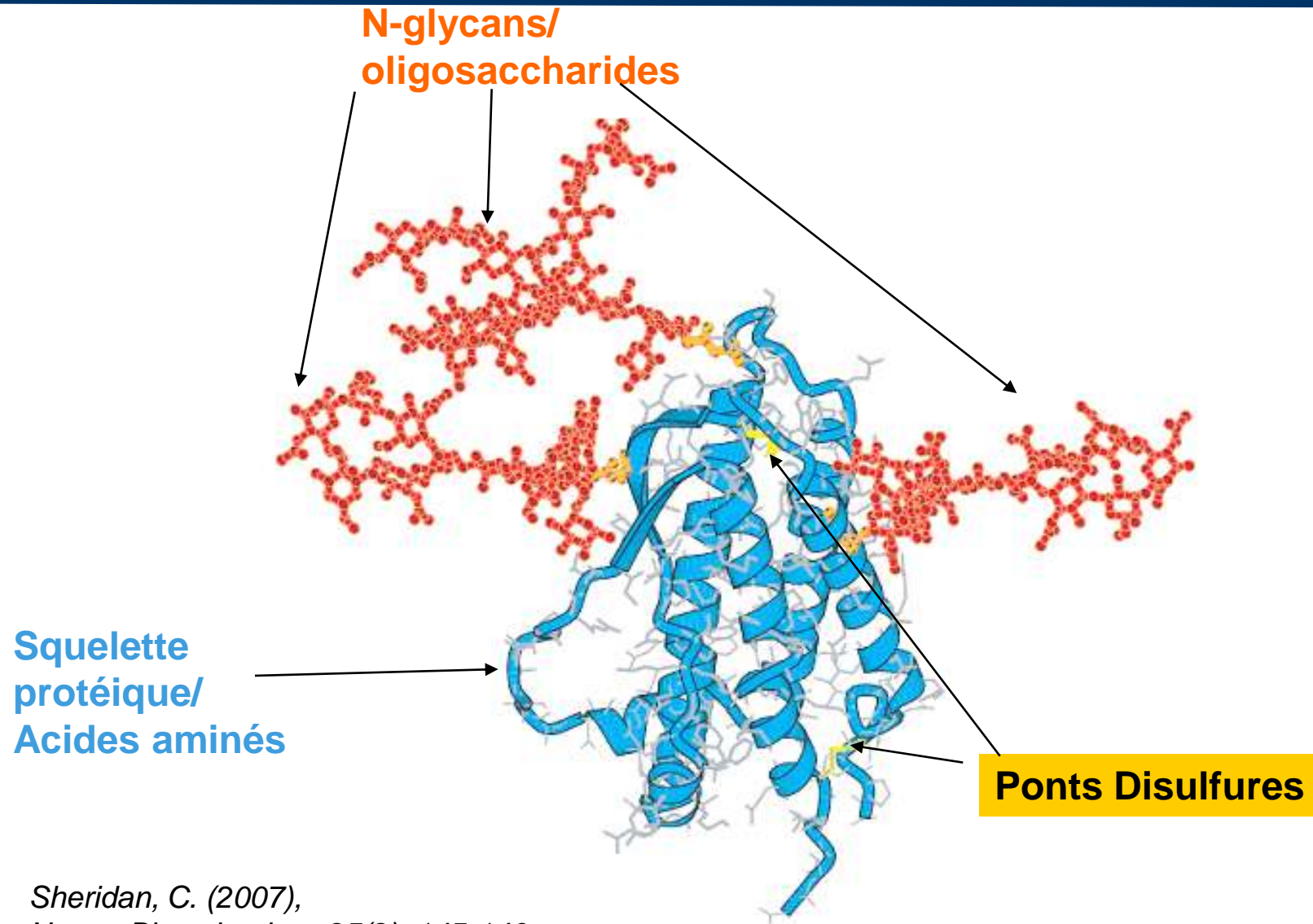
3 à 5 ans

Trente à cinquante de millions d'euros

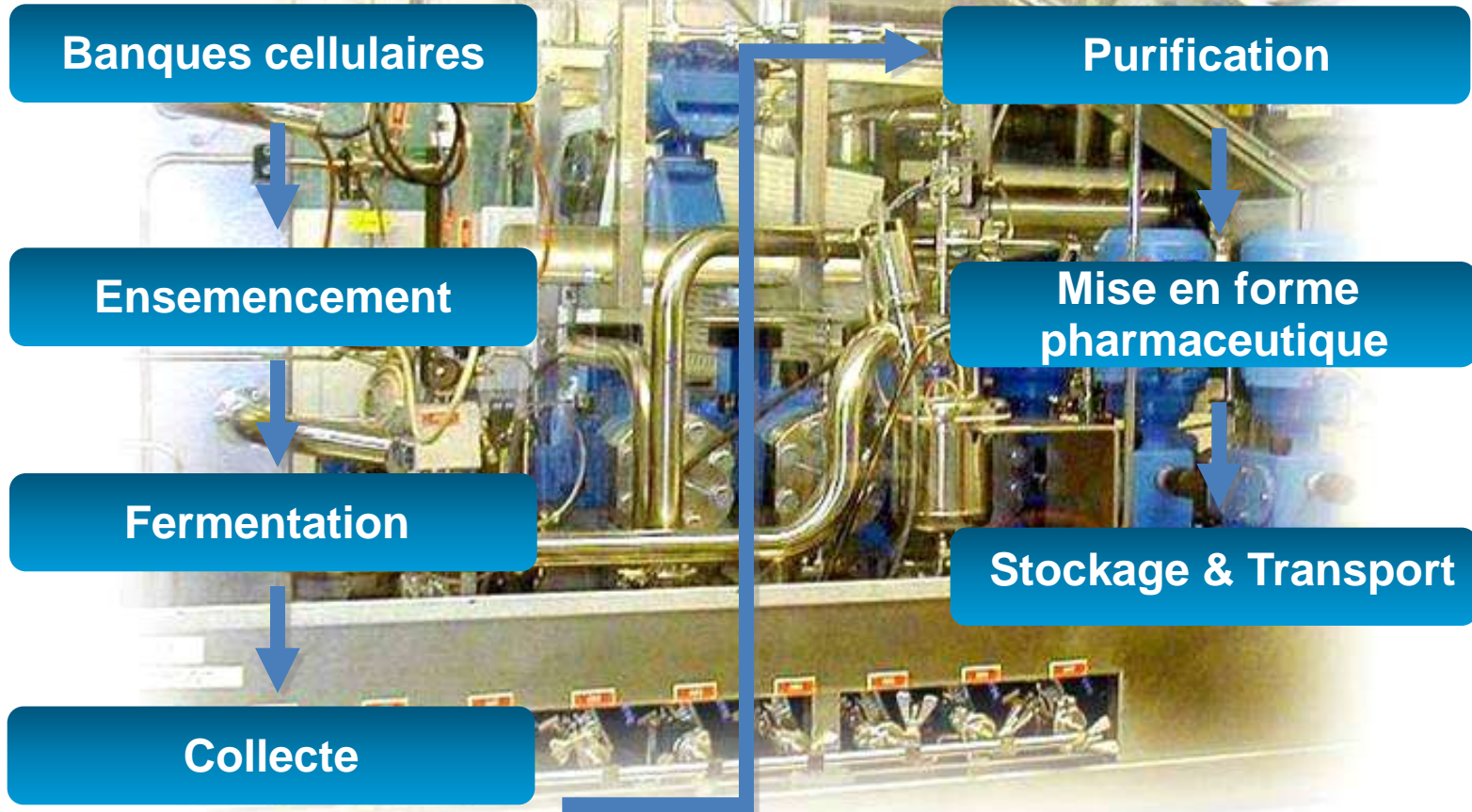
NB: Un comparateur bénéficie de 20 ans de protection de brevet et de 10 ans de « data exclusivity » donc d'une position de monopole de 10 à 15 ans avant qu'un biosimilaire puisse être enregistré.

**Exemple d'un "Biosimilaire"
de l'époétine alfa **Binocrit**[®]
développé selon les
recommandations de l'EMA***

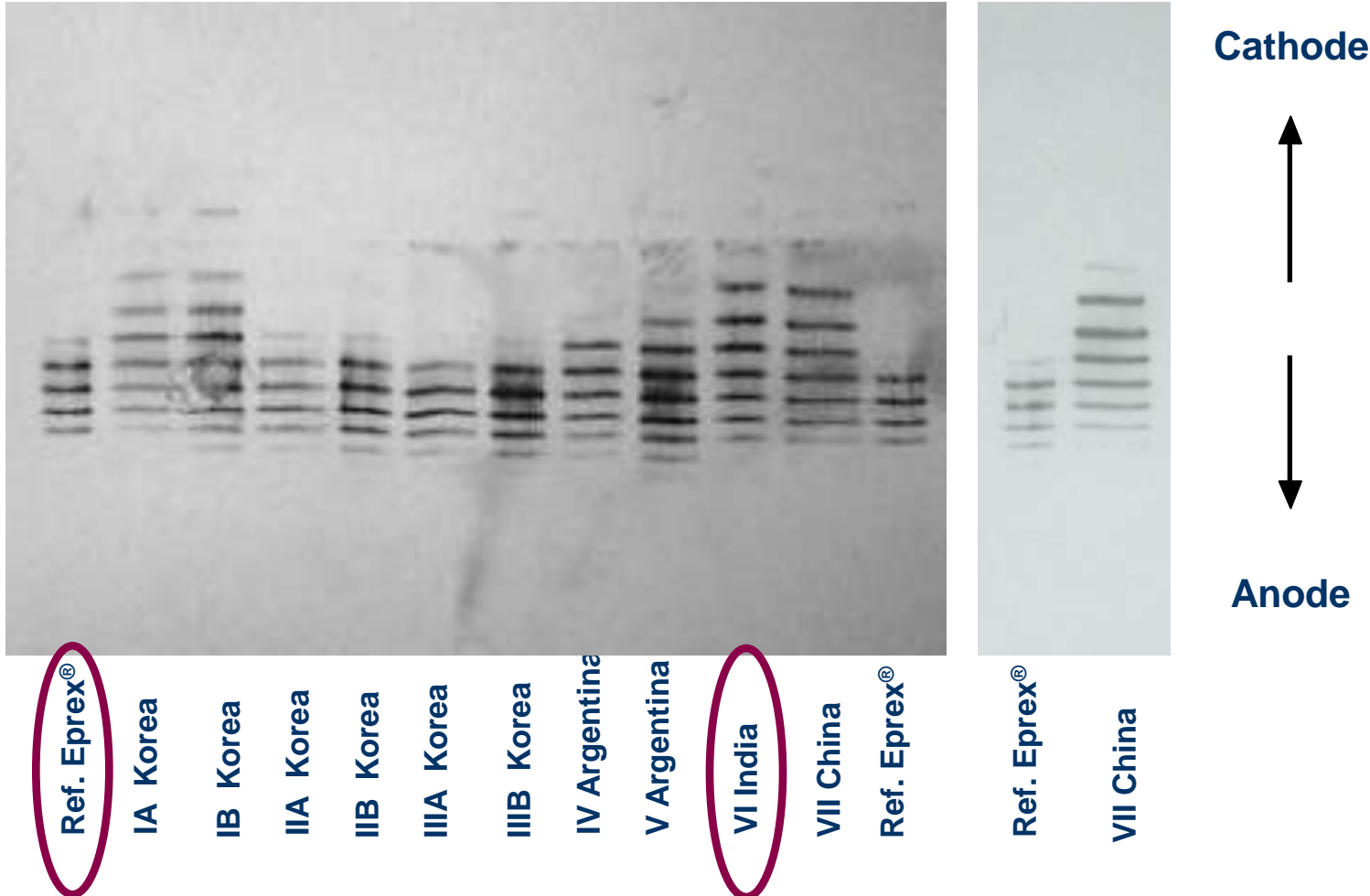
L'époetine alfa : une structure complexe



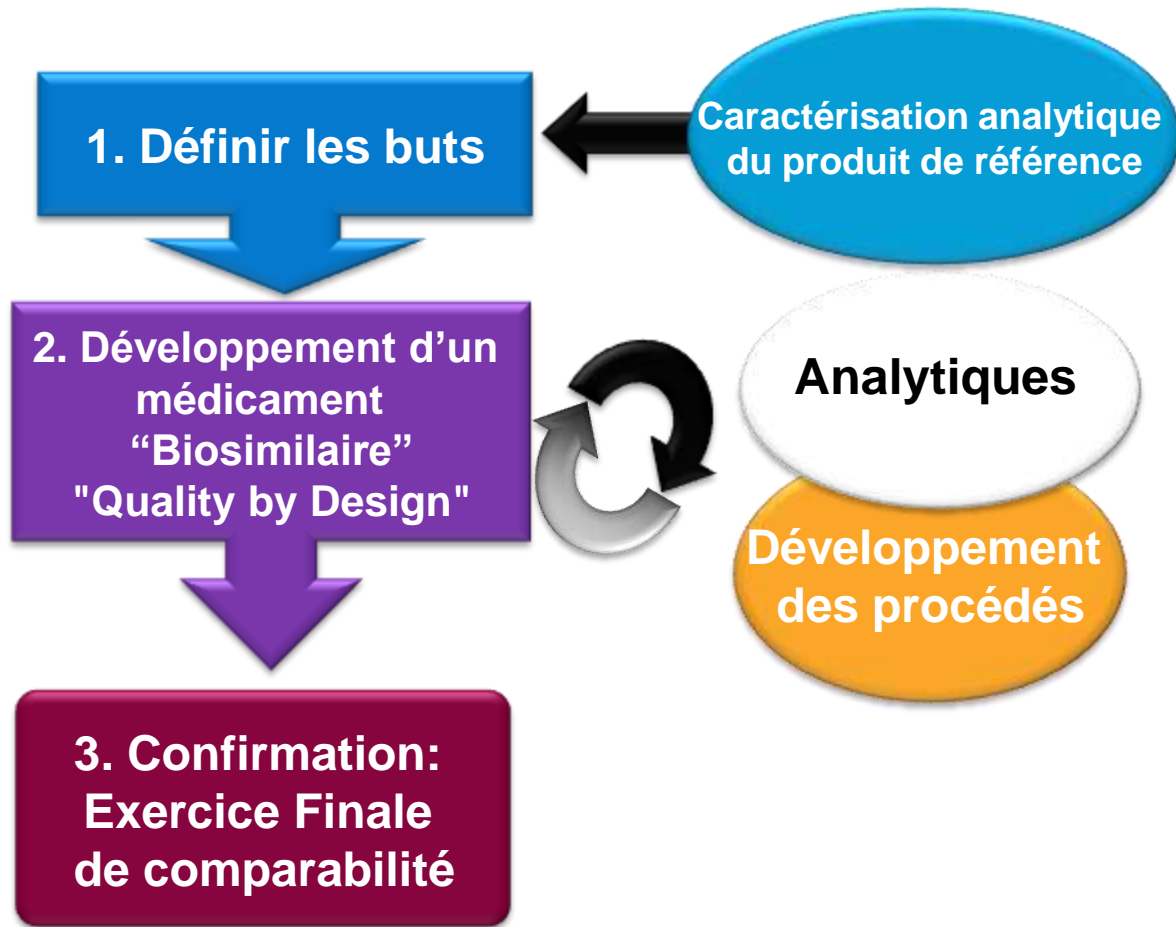
Procédé de fabrication biotechnologique de r-huEPO



Gels d'électrophorèse de rhu EPO NON autorisées en Europe: Ce ne sont PAS des "biosimilaires"



EMA: Principes du développement pour les "biosimilaires": Comparabilité



Etapes clefs:

- Identifier un médicament de référence approprié
- Analyser le médicament de référence
- Test de comparabilité entre la nouvelle version et le comparateur
- Si nécessaire, ajuster le procédé de production jusqu'à équivalence
- Puis, passer au études cliniques

EMA



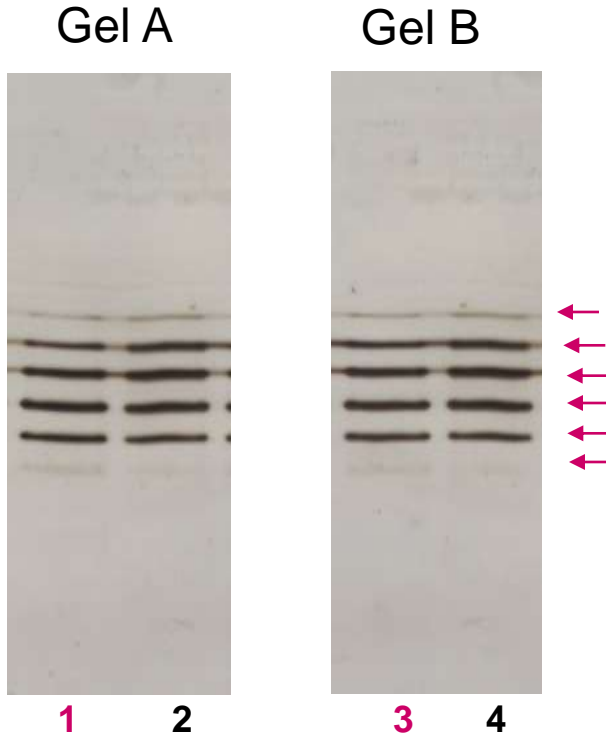
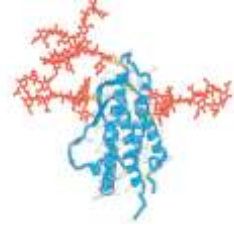
Une garantie en termes de Qualité, d'efficacité et de sécurité

La Qualité, un thème dominant dans le développement de Binocrit®

“Quality cannot be tested into a product, it has to be built in by design”
International Guideline ICH Q8

- “...Il est possible que des biosimilaires soient de meilleure qualité que les médicaments originaux car ils sont développés et fabriqués avec des technologies plus avancées que les médicaments de référence...”
- Binocrit® contient moins de dimères, d'agrégats, d'huile de silicone et moins de formes oxydées.
- “...Binocrit® dispose du degré de pureté le plus élevé actuellement possible. En particulier, aucun résidu de la cellule hôte n'est détectable aux concentrations utilisées chez l'être humain...”
- Biosimilars and biopharmaceuticals : what the nephrologists need to know- a position paper by the ERA-EDTA council. NDT (2008) October

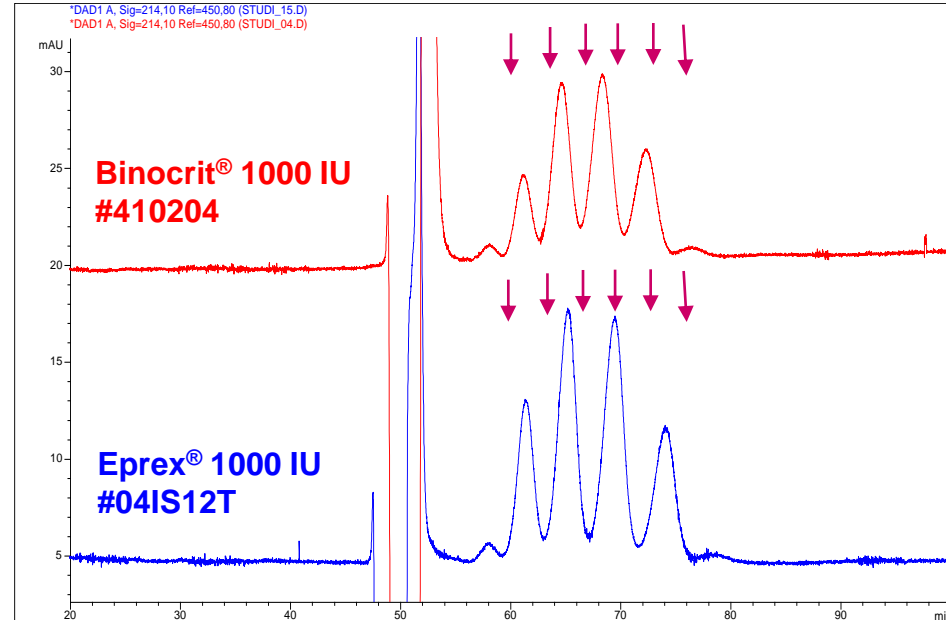
Isoformes de l'Epo alfa comparables



1 et 3 Binocrit®

2 et 4 Comparateur

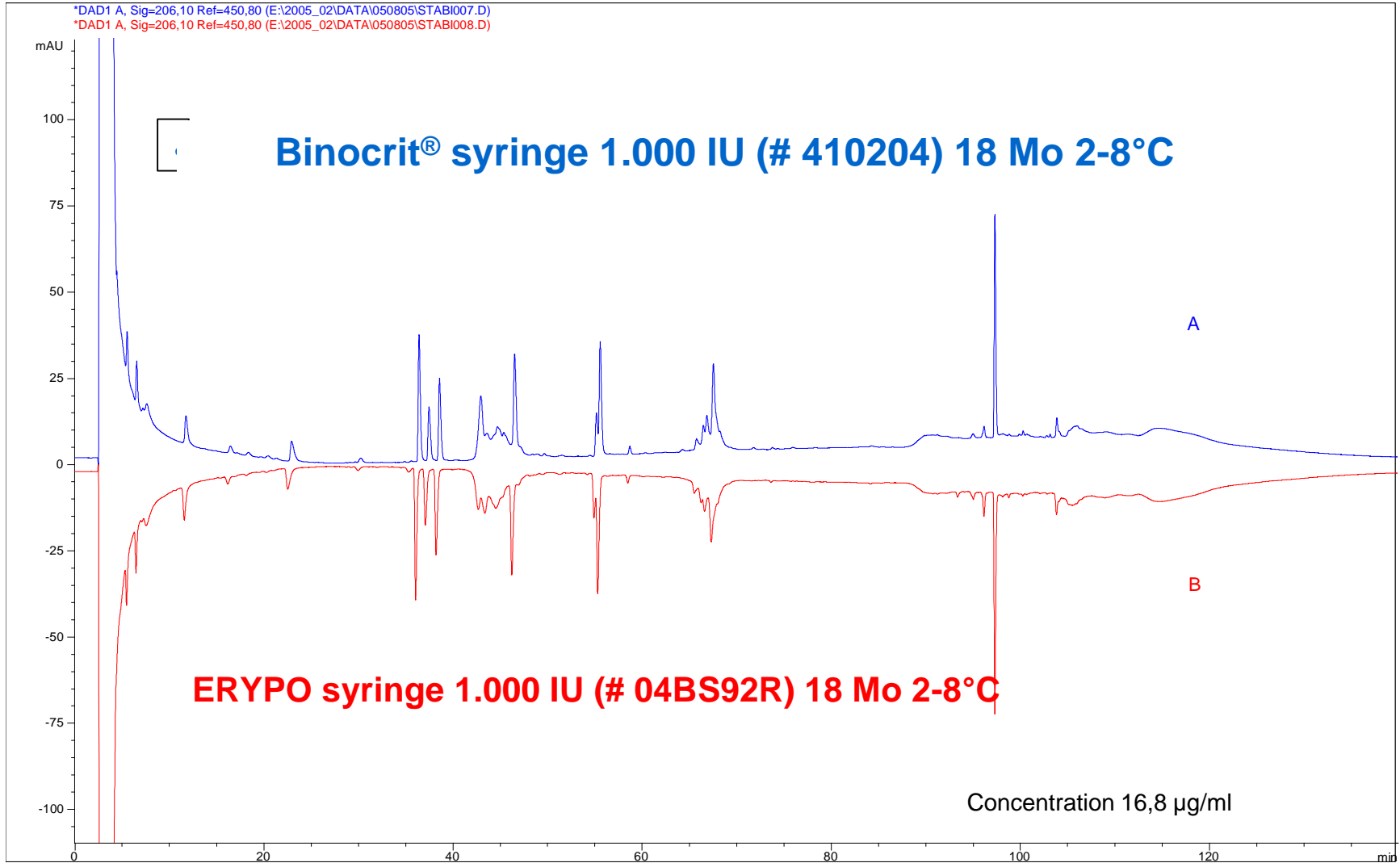
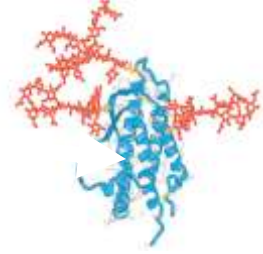
Comparateur = époiétine alfa



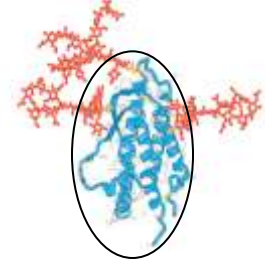
HPAEC-PAD , chromato. HP

Ref: Brockmeyer & Seidl, European Journal Hospital Pharmacy Practice, in press

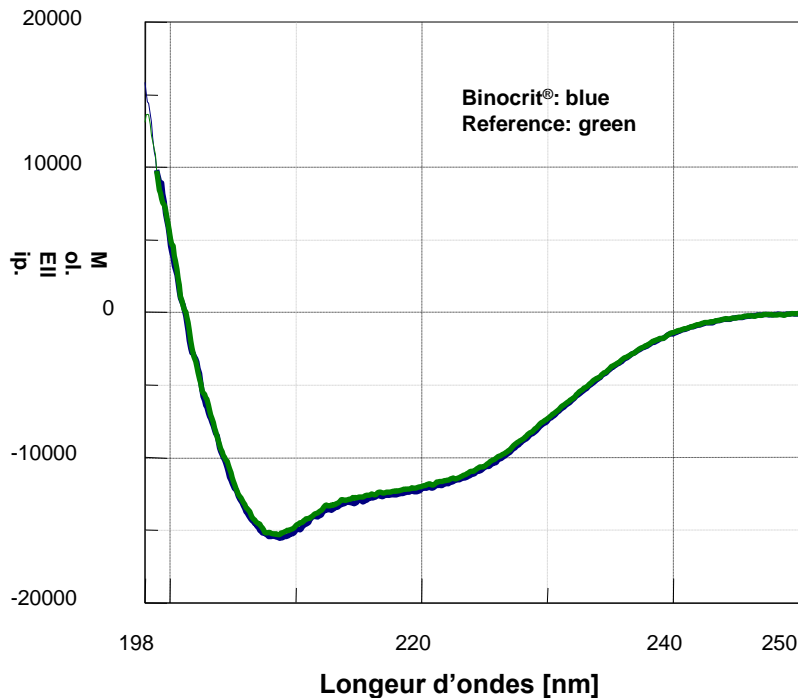
Structures primaires comparables



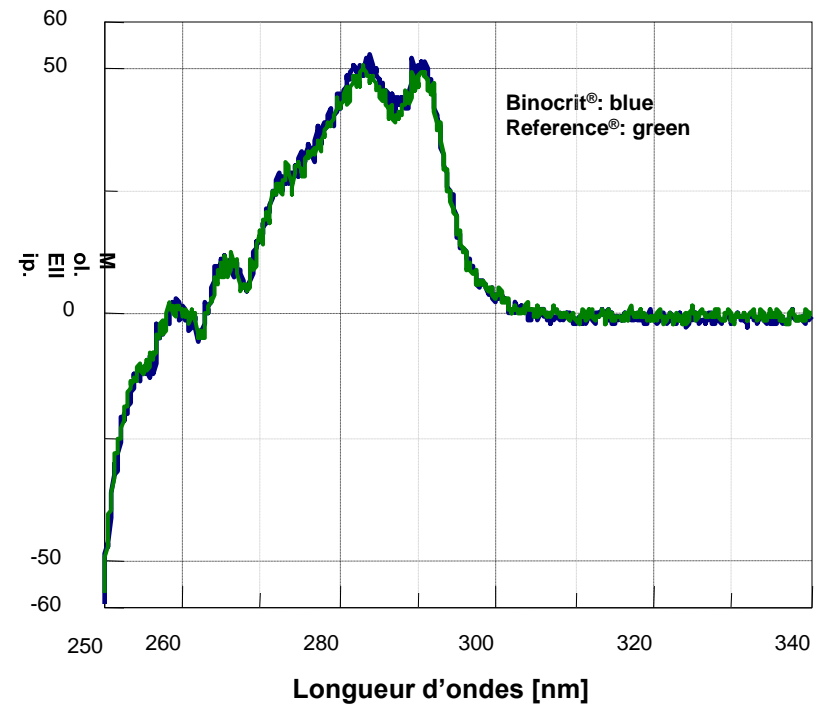
Structures secondaires et tertiaires comparables (hélice α et β)



Superposition des spectres UV lointain

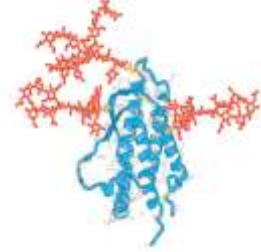


Superposition des spectres UV proche

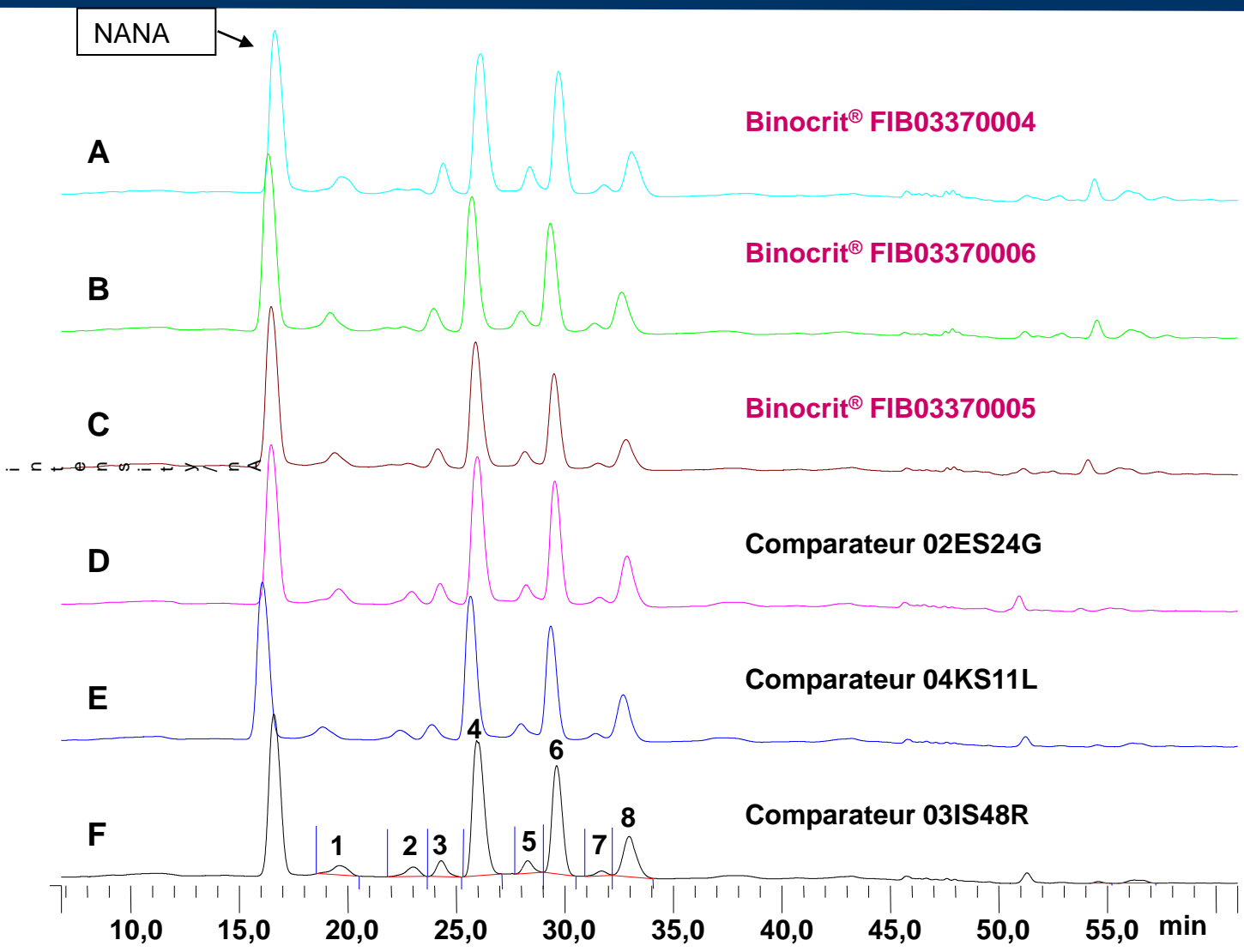


Superposition parfaite des spectres de dichroïsme circulaire dans l'UV proche et l'UV lointain : Binocrit® et son comparateur ont les mêmes structures secondaires et tertiaires (hélices alpha et feuillets beta)

spectrométrie de masse MALDI-TOF



Structures glucidiques comparables

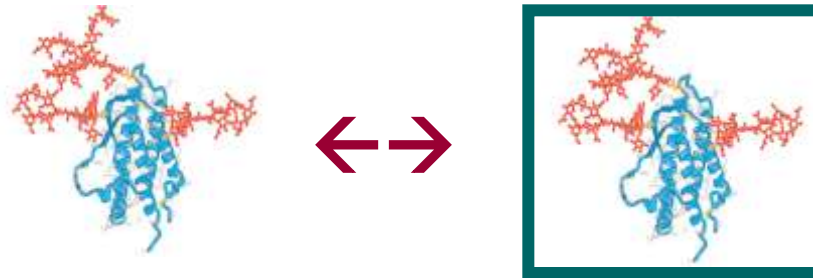


Les pics 1 à 8 correspondent à des glycanes fucosylés identifiés comme étant :

- 1: 2A1F
- 2: 3A1F(1-4)
- 3: 3A1F (1-6)
- 4: 4A1F
- 5: 3A1F1R
- 6: 4A1F1R
- 7: 3A1F2R
- 8: 4A1F2R

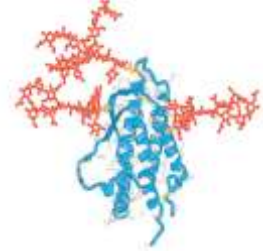
HPAEC-PAD Echange atomique à haute performance - détection par ampérométrie pulsée

Après caractérisation analytique
Structure I, II, III similaires

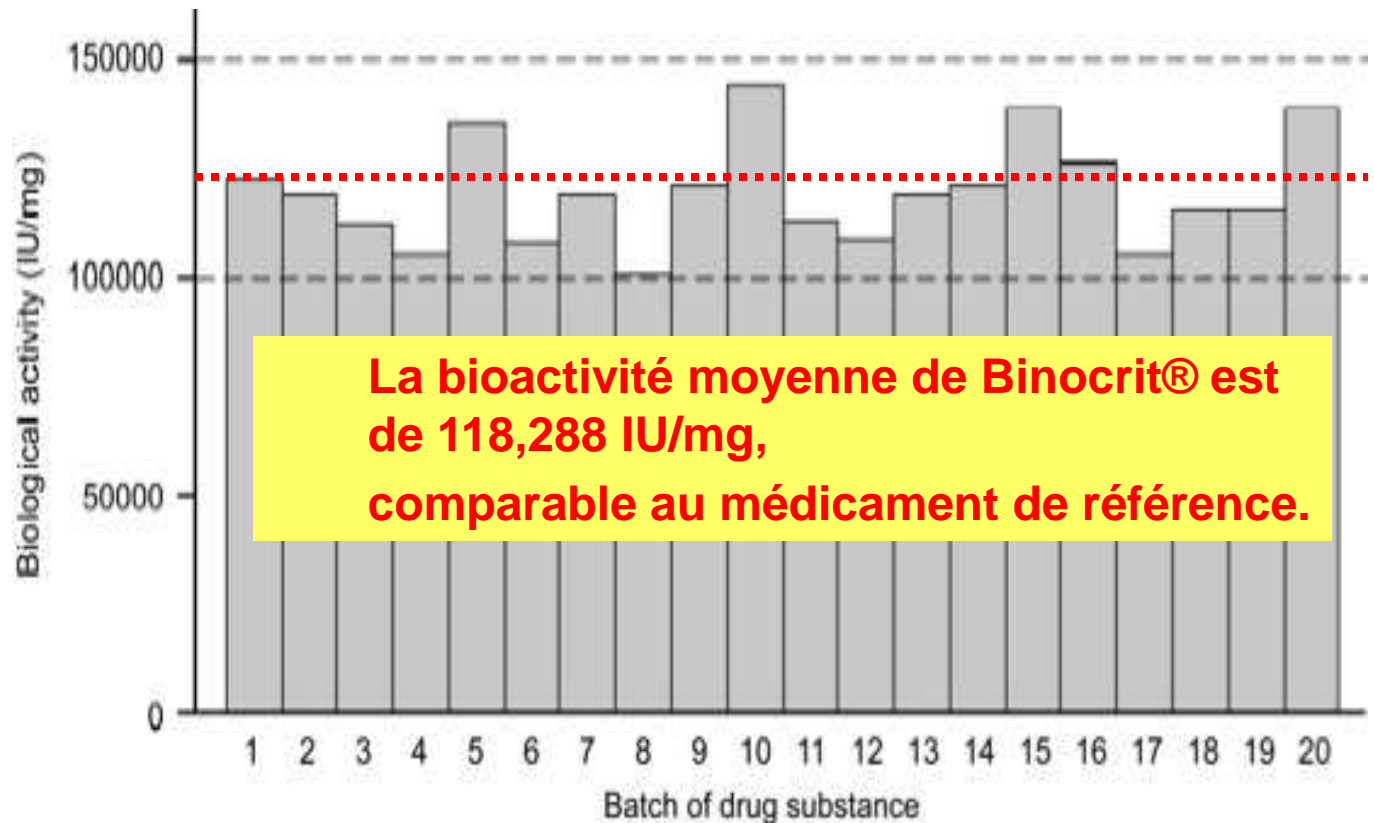


Mais (1) activité biologique équivalente ?.....

Activité biologique comparable



Test de stimulation
des réticulocytes
In-vivo



Activité biologique *In-vivo* de Binocrit® mesurée par un test de stimulation des réticulocytes

Conclusion

Conclusion: d'un point de vue production:

Binocrit est biosimilaire à Eprex

De plus; en comparaison avec Eprex[®], Binocrit[®] contient:

- pas de dimères, ni d'agrégats détectables alors qu'ils sont clairement détectable dans Eprex
- environ dix fois moins d'huile de silicone (2-8 ppm vs 11-89 ppm)
- sa transparence est nettement plus élevée (0-1 vs 2-3)
- nettement moins de méthionine oxydée.

• Binocrit[®] a le degré de pureté le plus élevé actuellement possible