

PRISE EN CHARGE DE LA MTEV:
Interchangeabilité et Biosimilarité des HBPM :
considérations scientifiques et réglementaires



Contexte

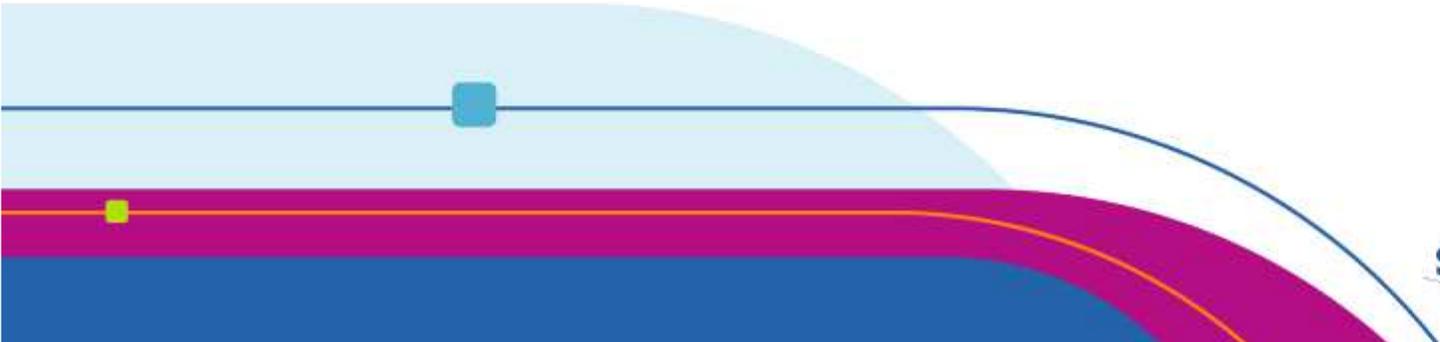
- MTEV de plus en plus connue
- Enjeux thérapeutiques bien identifiés
 - Prévention++++
 - TVP et EP : « Silent killer »
 - Diagnostic difficile et coûteux
 - FDR identifiables
 - Prévention est EFFICACE et SÛRE
 - Une offre thérapeutique de plus en plus importante
 - HBPM princeps
 - « génériques » : copies

Dans cet environnement :

- Questions?
 - Peut on substituer une HBPM par une autre : **interchangeabilité ?**
 - Les « génériques » des HBPM sont –ils identiques aux princeps : **biosimilarité ?**



Substitution, interchangeabilité?



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

Chaque HBPM a un procédé de fabrication UNIQUE

■ HBPM

- Sont des composés biologiques de nature complexe
- Obtenues par **dépolymérisation** de l'Héparine Non Fractionnée

■ Chaque fabricant a son procédé dépolymérisation :

- Enoxaparine : bêta élimination chimique
- Tinzaparine : bêta élimination enzymatique
- Nadroparine et daltéparine : dépolymérisation nitreuse (clivage par acide nitrique)

Chaque HBPM est unique.....

- La dépolymérisation n'affecte pas seulement le PM mais aussi :
 - La structure, la localisation et la distribution des séquences penta saccharidiques (sites de liaison de l'AT) qui expliquent l'activité anticoagulante
 - Le rapport anti-Xa / anti-IIa
- « Le Procédé fait le produit »
 - Toute modification, fût-elle minime du procédé de fabrication → produit différent

Les HBPM ont des activités anti-thrombotiques différentes

	Lovenox® (enoxaparine)	Fragmine® (dalteparine)	Fraxiparine® (nadroparine)
Dépolymérisation	bêta élimination chimique	dépolymérisation nitreuse	Bêta élimination nitreuse
PM	3500-5500	5600-6400	3600-5000
AntiXa/Anti IIa	4/1	2 à 3/1	3/1

Des Indications validées par AMM différentes

Indications validées ⁽¹⁾	Lovenox [®] (enoxaparine)	Fragmine [®] (dalteparine)	Fraxiparine [®] (nadroparine)
Prophylaxie médicale	●	●	
Prophylaxie chirurgicale	●	●	●
Hémodialyse	●	●	●
TVP constituée	●	●	●
Embolie Pulmonaire	●		
SCA ST-	●	●	●
SCA ST+	●		

VIDAL 2010

Des Profils immunologiques différents

- Des réponses immunologiques différentes
 - Profil immunologique différent tant dans
 - La Prévalence des anticorps TIH différente
 - Le Profil de sous types d'anticorps différents
- ➔ Différence dans la probabilité de provoquer une TIH

Conclusion : Position des Experts

- **L'OMS, l'EMA, la FDA, et les sociétés médicales internationales :**

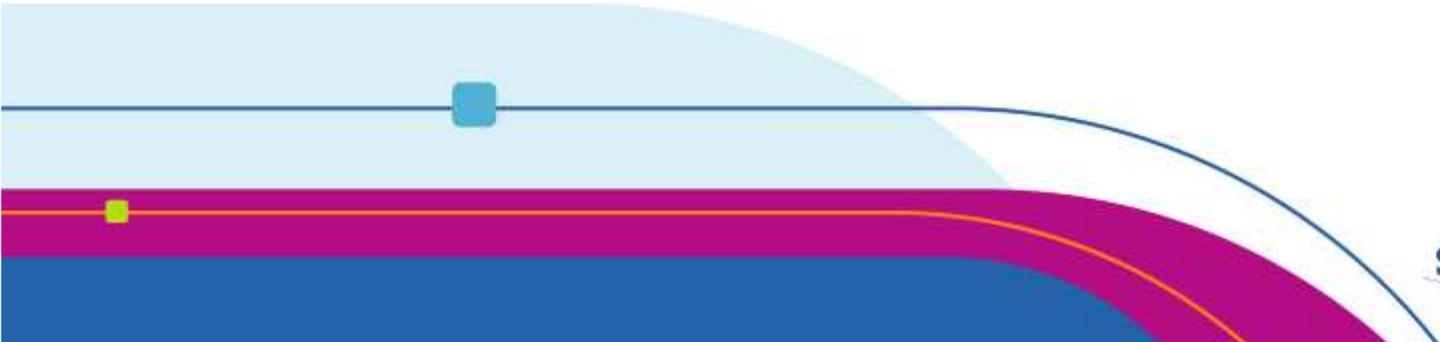
«les HBPM ont un procédé de fabrication qui conduit à des profils biochimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques : **les HBPM sont différents et non interchangeables : on ne peut pas substituer une autre HBPM**».^{1,2,3}

« Les HBPM ne sont pas interchangeables »

- **Une HBPM particulière ne peuvent pas être substituées par une autre HBPM, ...les conclusions des études cliniques s'appliquent uniquement à l'HBPM étudiée et **ne doivent pas être généralisées aux autres HBPM****³ »
- Substituer une HBPM par une autre est **dangereux** pour le patient



BIOSIMILAIRES



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

Définitions-Généralités

- **Produit biologique** est un produit médicamenteux dont la substance active est produite ou extraite **à partir d'une source biologique**
 - La fabrication des produits biologiques est un processus en plusieurs étapes ayant chacune une variabilité interne
 - De petites différences de procédé de fabrication peuvent engendrer des produits différents (+++)

Définitions-Généralités

- **Les produits biosimilaires** sont des versions de médicaments similaires à des produits biologiques originaux dont ils visent à se substituer
 - À l'expiration du brevet
 - Ce sont des **COPIES NON IDENTIQUES** des produits princeps

Définitions-Généralités

- Les biosimilaires sont aussi des produits complexes
 - Difficiles à caractériser
 - La qualité du produit dépend fortement du processus de fabrication
 - Changement du processus de fabrication entraîne des changements importants dans la sécurité / efficacité

**Les biosimilaires ne doivent pas être considérés
comme des versions génériques classiques
(chimiques)**

Différences entre un générique et un biosimilaire

	GENERIQUE	BIOSIMILAIRE
Structure du principe actif	Définie et facile à caractériser	Complexe, hétérogène et difficile à caractériser
Similarité avec le princeps	Véritables copies	Copie non conforme
Problématiques	Bioéquivalence	<ul style="list-style-type: none"> ■ Traçabilité ■ Immunogénicité ■ Complexité de production
Substitution au princeps	Possible	Impossible
Dossier d'enregistrement	démonstration de bioéquivalence	Dossier complet : dossier pharmaceutique, études précliniques et cliniques....

Environnement réglementaire des produits biosimilaires

■ Europe- EMEA, 2009 :

- biosimilaires ne sont pas des copies identiques
- Exigences réglementaires
 - Caractérisation chimique
 - Données de fabrication et de contrôle
 - Données précliniques et pharmacocinétiques
 - Résultats d'essais cliniques
 - Plan de gestion des risques

■ OMS :

- on ne peut appliquer les directives des génériques chimiques aux biosimilaires
- besoin d'un processus de comparabilité en vue d'établir la similarité en matière de :
 - Qualité
 - Efficacité
 - Innocuité

La position des autorités françaises....

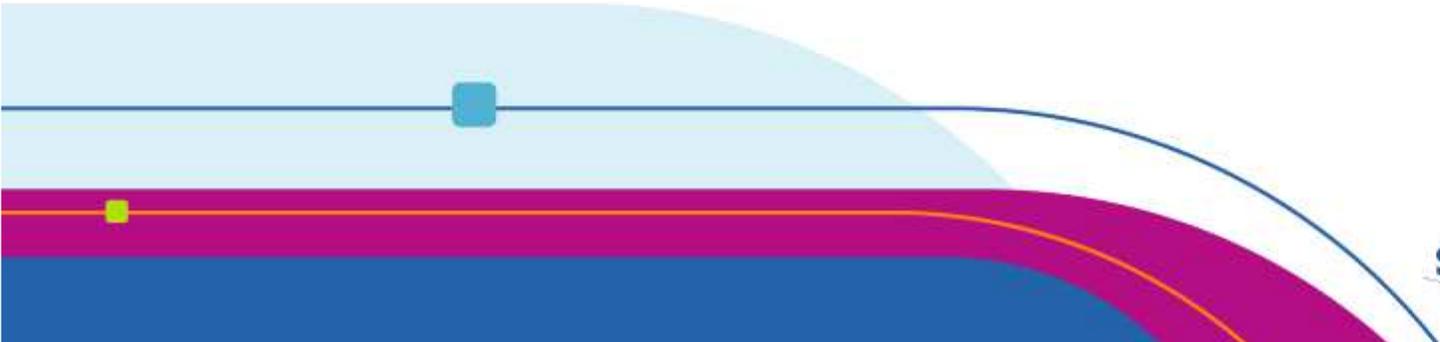
- « la reproduction exacte du médicament “vivant” est techniquement impossible. On parlera donc de Biosimilaire et non de biogénérique »
- « Cette nouvelle catégorie **de copies, pas exactement, conformes à l'original**, a soulevé la perplexité des autorités réglementaires européennes. Finalement, il a été décidé de délivrer l'homologation sur la base **d'une équivalence de résultats thérapeutiques** sur des études cliniques englobant des centaines de patients, **et non pas uniquement sur la base d'une équivalence pharmaceutique**, comme c'est le cas pour les génériques traditionnels »

Points clés sur les biosimilaires

- Les biosimilaires ne sont pas des génériques « classiques »
- Tout changement dans le procédé de fabrication → produit différent
- En Europe, pour enregistrer ces produits, il faut fournir:
 - des données précliniques et cliniques pertinentes
 - un plan de gestion du risque
- Des questions non résolues
 - Sont-ils aussi performants que les princeps? → comparaison directe
 - Conséquences de l'immunogénicité



Exemple : les « génériques » d'énoxaparine



sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.

Cas des HBPM : Position de l'EMA et ISTH¹

Pour démontrer la biosimilarité entre copie HBPM et HBPM princeps il faut :

1. Mener des études **précliniques** pour détecter des différences dans les réponses pharmacologiques et la toxicité versus le produit de référence
2. Mener des études **cliniques** versus le produit de référence
 - **Sujets sains** : Etudes de PK/PD
 - **Patients** : Essai de non infériorité (efficacité et tolérance)
 - Prophylaxie (Chirurgie orthopédique majeure : hanche par exemple)
 - Curatif (TVP, SCA)
3. Avoir un **Plan de pharmacovigilance et de gestion du risque**
 - Focus sur la TIH
 - Recueil des Effets Indésirables attendus (ceux de l'original) et ceux inconnus (liés au Biosimilaire)



les « génériques » d'énoxaparine

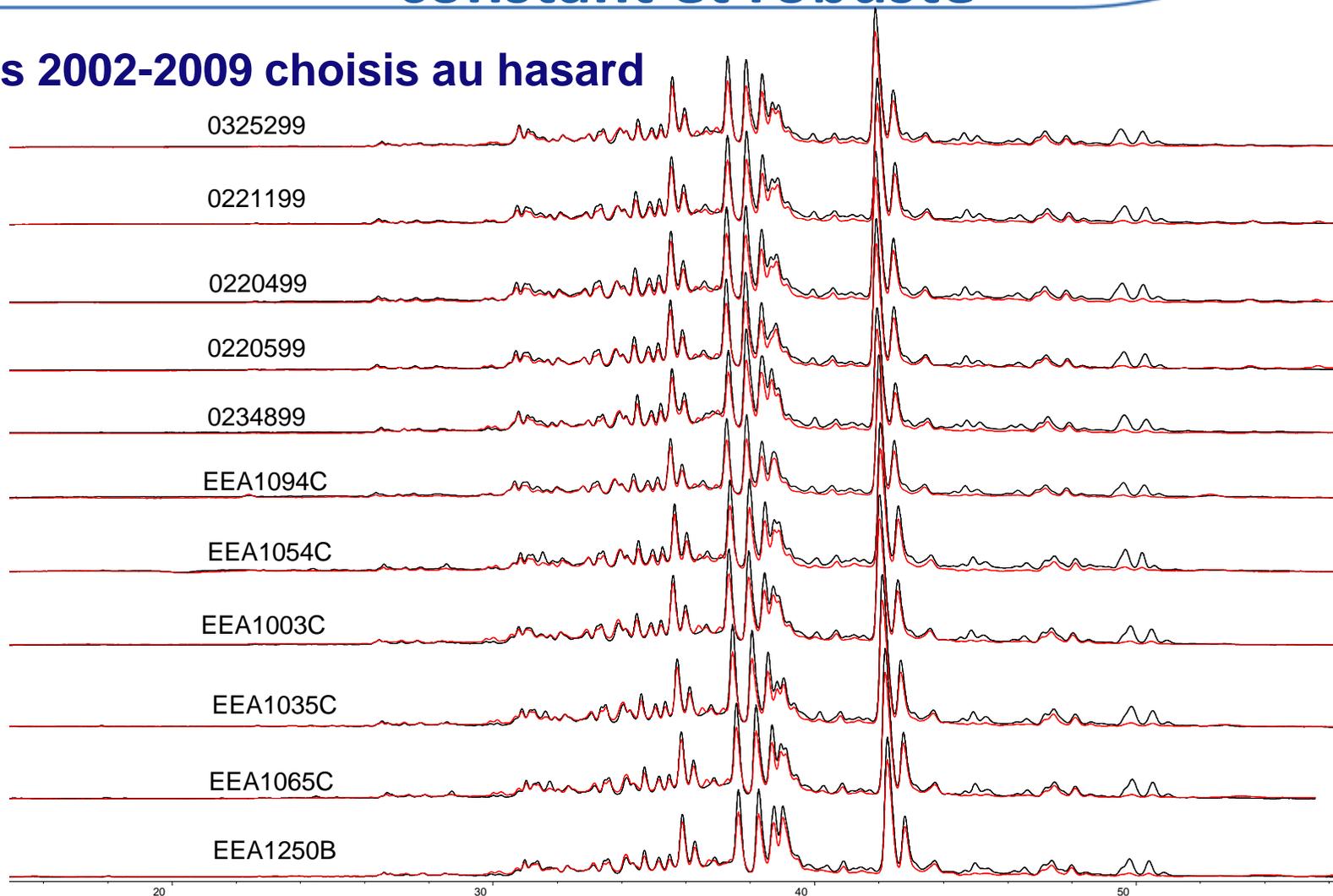
- Le seul moyen de produire des copies exactes de Lovenox[®] est de garantir un procédé de fabrication COMPLETEMENT IDENTIQUE à celui breveté par sanofi-aventis
- Procédé de fabrication du princeps (Lovenox[®]) est **spécifique**, complexe et CONFIDENTIEL (secret industriel-hors brevet)
 - **Resté inchangé** depuis l'origine du produit : la reproductibilité d'un lot à l'autre
 - **Audité** : traçabilité de la MP, détection des impuretés et inactivation virale
 - Lovenox[®] **n'est pas entièrement caractérisable** par les techniques actuelles

les « génériques » d'énnoxaparine sur le marché africain

- Pas de cadre réglementaire spécifique
 - Sont enregistrés comme des génériques classiques
- « génériques » d'énnoxaparine sur le marché ouest africain
 - Lomoh, Troynoxa
 - ENCLEX, ENOXA
 - Ne sont pas commercialisés en Europe et aux USA
- Comment établir que ces copies sont biosimilaires au produit princeps (Lovenox®)?

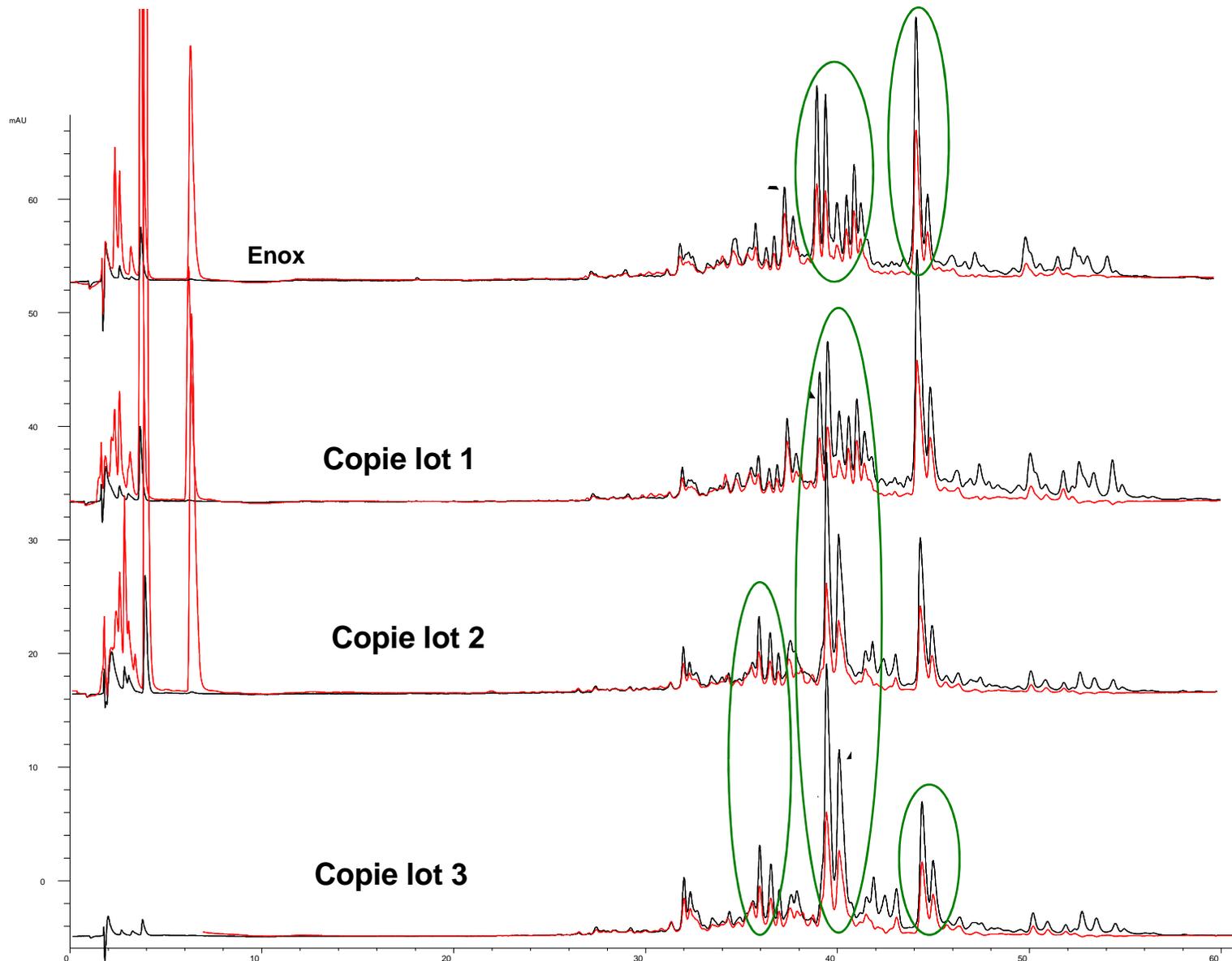
Le procédé de fabrication de Lovenox est constant et robuste

11 lots 2002-2009 choisis au hasard



→ Répétabilité de la structure affine octasaccharidique

Structure affine octasaccharidique et 3 lots d'une même copie (exemple)



Questions soulevées par ces « copies »

■ Qualité

- Traçabilité (de la matière première à la seringue)
- Répétabilité d'un lot à l'autre
- Taux d'impureté et inactivation virale

■ Sécurité

- **Immunogénicité** : avec des conséquences cliniques
 - Inefficacité
 - TIH
- Effets indésirables **inattendus**
- Balance risque thrombotique/risque hémorragique
INCONNUE

Enoxaparine (Lovenox®)

▶ HBPM de référence

- Processus de fabrication rigoureusement contrôlé et propre à SA
- Pas de technologies scientifiquement validées capables de caractériser totalement les principes actifs de Lovenox → **reproduction hasardeuse**

▶ **Nombreuses preuves cliniques** qui attestent d'un rapport bénéfique risque positif

- Plus de 200 millions de prescription
- Plus de 1500 publications internationales

▶ **Recommandé** par les instances de régulations mondiales

- Prophylaxie et le traitement des accidents TEV
- Cas sévères de SCA (contrairement aux autres héparines)



MERCI DE VOTRE ATTENTION

sanofi aventis

L'essentiel c'est la santé.