

# **Biosimilaires**

Contre

Dr Beuzeboc

# Jeu de rôle

- Quel rôle?
- Dr Knock



« Ça vous chatouille ou ça vous gratouille »  
la tête

- Ou Pr Schnock?

du fait de l'âge, du passé,

des difficultés de mémoire et d'adaptation au  
monde moderne



# **Pour mettre en situation.**

## **Anniversaire des 30 ans de promotion des reçus de première année**

- 120 « anciens »
- Alors que nous nous sommes côtoyés pendant 6 ans
- Toutes les têtes étaient reconnaissables
- Mais en ce qui concernent les noms...

# Il fut un temps où on aidait la mémorisation pour les médecins

- Tous les  $\beta$ - finissaient en ol
- On faisait des efforts à la fois en termes
  - De DCI: flutamide, bicalutamide, enzalutamide..
  - Et de noms commerciaux: nolvadex, casodex, arimidex, faslodex
- Même s'il y avait des pièges anastrozole et ketoconazole...

# Bel effort pour les ib et les mab

- Imatinib, gefitinib, lapatinib, afatinib, erlotinib, volitinib, crizotinib, ceritinib, alectinib, cabozantinib, sunitinib, sorafenib, pazopanib, lenvatinib, ponatinib, vandetanib, vemurafenib, dabrafenib, trametinib
- Trastuzumab, bevacizumab, nivolumab, pembrolizumab, adalimumab, cetuximab, infliximab, natalizumab, omalizumab, palivizumab

# Premier Quizz

## qui correspond à qui?

- Orencia, Humira, Avastin, Erbitux, Enbrel, Remicade, Tysabri, Xolair, Synagis, Mabthera, Herceptin, Abatacept
- Adalimumab, Bevacizumab, Cetuximab, Etanercept, Infliximab, Natalizumab, Omalizumab, Palivizumab, Rituximab, trastuzumab

# La solution

Nom commercial	Substance active	Ligand	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets
Orencia	Abatacept	CD 80/CD 86	R	2019
Humira	Adalimumab	TNF $\alpha$	R, G, D	2016
Avastin	Bevacizumab	VEGF	O	2018
Erbitux	Cetuximab	EGFR	O	2016
Enbrel	Etanercept	TNF $\alpha$	R, D	2011
Remicade	Infliximab	TNF $\alpha$	R, G, D	2014
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	N	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2012
Mabthera	Rituximab	CD 20	O, R	2015
Herceptin	trastuzumab	HER2	O	2014

R : Rhumatologie ; G : Gastroentérologie ; D : Dermatologie ; O : Oncologie ; N : Neurologie ; P : Pneumologie ; I : Infectiologie

# La solution

Nom commercial	Substance active	Ligand	Aire thérapeutique	Date d'expiration des brevets
Orencia	Abatacept	CD 80/CD 86	R	2019
Humira	Adalimumab	TNF $\alpha$	R, G, D	2016
Avastin	Bevacizumab	VEGF	O	2018
Erbitux	Cetuximab	EGFR	O	2016
Enbrel	Etanercept	TNF $\alpha$	R, D	2011
Remicade	Infliximab	TNF $\alpha$	R, G, D	2014
Tysabri	Natalizumab	4-intégrine	N	2018
Xolair	Omalizumab	IgE	P	2017
Synagis	Palivizumab	VRS	I	2012
Mabthera	Rituximab	CD 20	O, R	2015
Herceptin	trastuzumab	HER2	O	2014

R : Rhumatologie ; G : Gastroentérologie ; D : Dermatologie ; O : Oncologie ; N : Neurologie ; P : Pneumologie ; I : Infectiologie



**Actuellement il faut savoir gérer la complexité.  
Article du New Engl J Med sur les nouveaux  
traitements enregistrés dans le CPRCm**

- Xofigo
- Xtandi
- Xgeva
- Zytiga
- Jevtana

Tout le monde connaît le Xyzall

**Deuxième Quizz: à quelle classe appartient  
Xtampza?**

Actuellement il faut savoir gérer la complexité.

Article du New Engl J Med sur les nouveaux  
traitements enregistrés dans le CPCm

- Xofigo
- Xtandi
- Xgeva
- Zytiga
- Jevtana

Tout le monde connaît le Xyzall

Deuxième Quizz: à quelle classe appartient  
Xtampza? **Vous avez tous reconnu évidemment  
l'oxycodone. Bravo, encore Bravo, vous êtes  
formidables**

## Troisième Quizz: lesquels sont du Fentanyl ?

- Abstral
- Actiq
- Fentora
- Lazanda
- Subsys
- Durogesic

# Biosimilaires des facteurs de croissance hématologiques

**Binocrit Epoetine alfa (Eprex) 28 08 2007**

**Retacrit Epoetine alfa (Eprex) 18 12 2007**

**Eporatio Epoetine theta 20 000 UI ????**

**Ratiograstim Filgrastim (Neupogen) 15 09 2008**

**Tevagrastim Filgrastim (Neupogen) 15 09 2008**

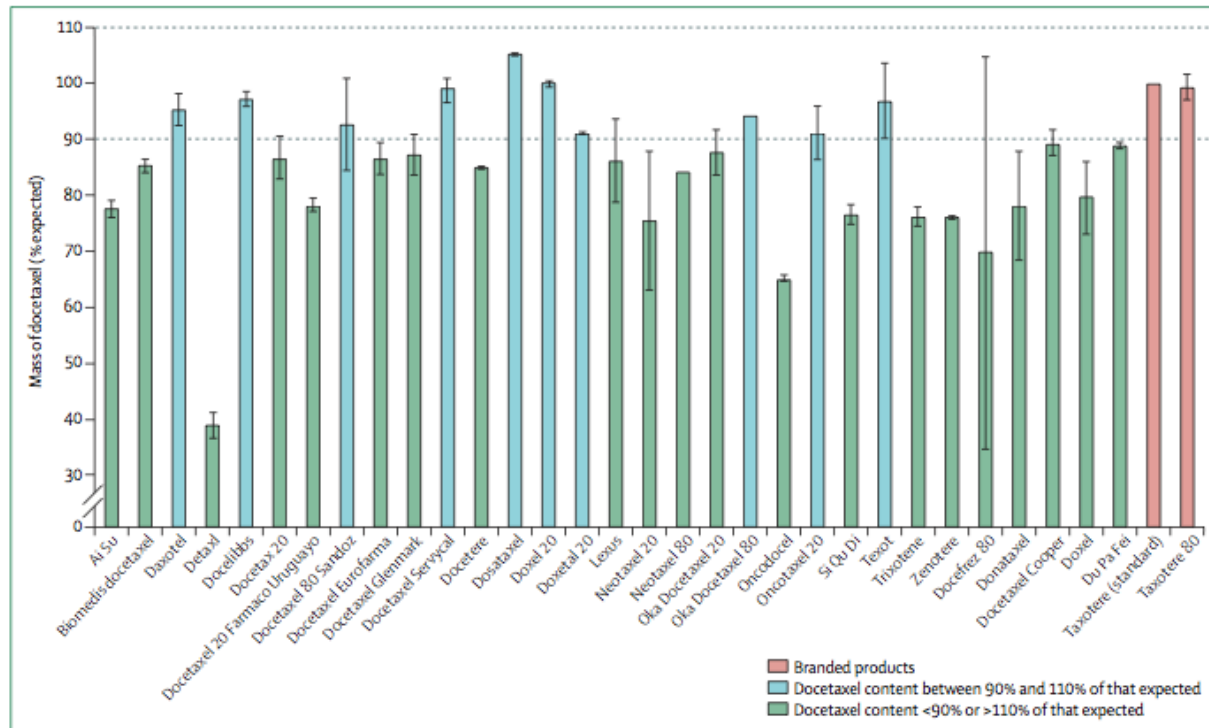
**Zarzio Filgrastim (Neupogen) 06 02 2009**

**Nivestim Filgrastim (Neupogen) 08 06 2010**

# Abondance de biens ne nuit-elle pas?



# Generic oncology drugs: are they all safe?



**Figure: Mass of docetaxel in each generic and branded formulation, expressed as a percentage of the mass of docetaxel in Taxotere (standard)**  
 The two branded docetaxel products are Taxotere 20 mg (standard) and Taxotere 80 mg. The mass of docetaxel that was expected to be in each generic docetaxel formulation is expressed as a percentage of the mass of docetaxel in Taxotere 20 mg. Error bars correspond to the between-and-relative SD (n=2). Generic drug names without numbers listed after the name are generic formulations of Taxotere 20 mg, as are generic drug names with a 20 after the name, and generic drug names with an 80 after the name are generic formulations of Taxotere 80 mg. Reproduced from Vial and colleagues,<sup>31</sup> by permission of Taylor & Francis.

# « Recalls » auprès de la FDA de 2012 à 2015

	Recalling firm	Classification	Reason for recall	Recall initiation date
Carboplatin (two strengths)*	Hospira	Class I	Crystallisation: visible particulates identified as carboplatin crystals	Aug 11, 2012
Carboplatin	Mylan Institutional	Class I	Presence of particulate matter	March 18, 2015
Carmustine	Bristol-Myers Squibb	Class I	Super potent (single ingredient)	Aug 29, 2012
Cytarabine	Mylan Institutional	Class I	Presence of particulate matter	April 23, 2015
Eculizumab	Alexion Pharmaceuticals	Class I	Presence of particulate matter	May 20, 2013
Eculizumab	Alexion Pharmaceuticals	Class I	Presence of particulate matter	April 11, 2013
Fluorouracil	Teva Pharmaceuticals USA	Class I	Presence of particulate matter: identified as aggregate of silicone rubber pieces from a filler diaphragm and fluorouracil crystals	April 28, 2015
Fluorouracil	Teva Pharmaceuticals USA	Class I	Presence of particulate matter: silicone rubber and fluorouracil crystals found floating in solution	July 24, 2015
Gemcitabine (three strengths)*	Mylan Institutional	Class I	Presence of particulate matter	March 23, 2015
Methotrexate (two strengths) <sup>1</sup>	Medtronic Neuromodulation	Class I (device recall)	Implantable infusion pump might allow unintended delivery of drug resulting in patient overdose or underdose symptoms	June 3, 2013
Methotrexate	Sandoz	Class I	Presence of particulate matter	May 20, 2013
Methotrexate	Mylan Institutional	Class I	Presence of particulate matter	March 18, 2015
Trastuzumab kit	Genentech	Class I	Presence of particulate matter: one lot of bacteriostatic water for injection	July 30, 2012

# Recalls auprès de la FDA de 2012 à 2015

Capecitabine	Teva North America	Class II	Failed dissolution	Nov 1, 2013
Cisplatin	Franck's Lab, doing business as Franck's Compounding Lab	Class II	Lack of assurance of sterility	June 27, 2012
Cytarabine	Hospira	Class II	Visible particles embedded in the glass located at the neck of the vial	Aug 13, 2013
Daunorubicin hydrochloride	Teva Pharmaceuticals USA	Class II	Presence of precipitate	Nov 14, 2014
Doxorubicin hydrochloride	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	May 25, 2012
Doxorubicin hydrochloride	Franck's Lab (Franck's Compounding Lab)	Class II	Lack of assurance of sterility	Nov 14, 2014
Oxaliplatin (eloxatin)	Sanofi-Aventis US	Class II	Current good manufacturing practices deviations	Nov 14, 2014
Etoposide active pharmaceutical ingredient	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	27 June, 2012
Fluorouracil (eight lots)*	Lincare	Class II	Lack of assurance of sterility	July 31, 2014
Ifosfamide (two lots)	AmeriSource Bergen	Class II	Certain vials were not refrigerated at certain distribution centers	Nov 14, 2014
Imatinib	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	Nov 14, 2014
Irinotecan (two lots)*	West-Ward Pharmaceutical	Class II	Super potent drug	May 25, 2012



# « Recalls » auprès de la FDA de 2012 à 2015

Lomustine active pharmaceutical ingredient	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	May 28, 2015
Mercaptopurine	Prometheus Laboratories	Class II	Failed dissolution specifications	Sept 4, 2014
Mercaptopurine	American Health Packaging	Class II	Failed USP dissolution test requirements	Sept 13, 2013
Methotrexate	Hospira	Class II	Visible particles embedded in the glass	April 29, 2015
Methotrexate (three lots)*	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	Jan 22, 2013
Paclitaxel	Franck's Lab (Franck's Compounding Lab)	Class II	Insufficient assurance of sterility	Sept 23, 2013
Paclitaxel	Hospira	Class II	Visible particles embedded in the glass	Feb 7, 2013
Paclitaxel semi-synthetic active pharmaceutical ingredient	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	June 27, 2012
Sorafenib active pharmaceutical ingredient	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	May 2, 2013
Temozolomide (temodar)	Schering-Plough Products	Class II	Failed impurities or degradation specifications	Nov 1, 2013
Temozolomide active pharmaceutical ingredient	Attix Pharmaceuticals	Class II	Penicillin cross-contamination	Nov 14, 2014
Thiotepa (four products)	Franck's Lab, doing business as Franck's Compounding Lab	Class II	Insufficient assurance of sterility	Nov 14, 2014

USP=United States Pharmacopeia.\*Multiple recalls were implemented because of more than one strength involved.

**Table 3: List of class I and class II recalls for oncology drugs by the US Food and Drug Administration<sup>60</sup> from June 2, 2012, to Dec 21, 2015**

# G-CSF et bio-similaires

## Publications

Nom	Articles indexés Dans PUBMED	Articles dédiés En partie au produit
Neupogen	2317	?
Granocyte	371	?
Nivestim	10	8
Tevagrastim	11	7
Zarzio	26	21
Ratiograstim	9	8
Biograstim	4	4

# Indication potentielle des G-CSF

## Recommandations EORTC

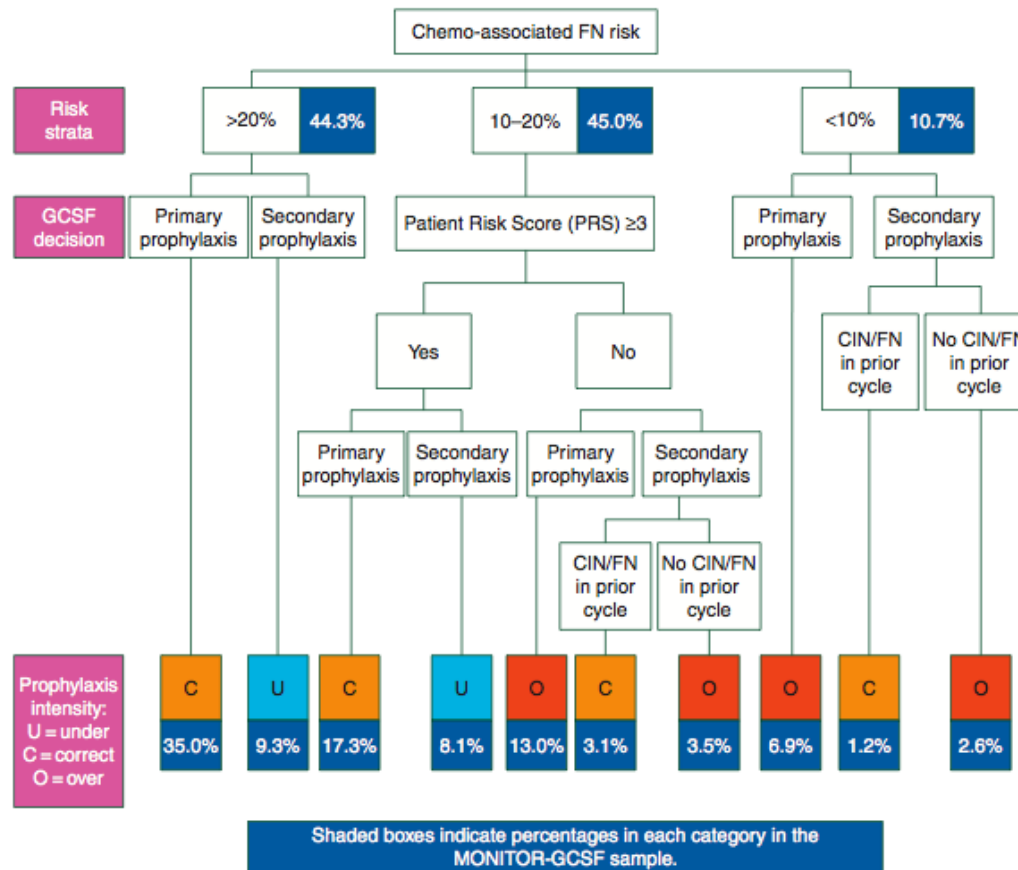


Figure 1. Treatment decision relative to EORTC guidelines.

# Résumé de réunion de département sur les biosimilaires

2 RV ont été honorés auprès de l'Assurance Maladie concernant les prescriptions de biosimilaires

⇒ **Problème concernant les prescriptions hospitalières en ville**

- Surveillance des EPO

Biosimilaires par ordre de prix (du plus cher au moins cher) :

- BINOCRIT
- RETACRIT
- EPORATIO

⇒ Si prescription d'EPO en hebdomadaire (30 000 U/semaine) → préférence aux bio-similaires

⇒ Si prescription d'EPO à 40 000 U toutes les 3 semaines → préférence à l'ARANESP

- 7<sup>ème</sup> place des dépenses publiques – 2<sup>ème</sup> place pour l'IC avec 1.5 M d'euros

⇒ **Une fiche de bons usages sera distribuée**

En ce qui concerne les **facteurs de croissances**, le moins cher reste le NIVESTIM

# Propositions de la pharmacienne

- à l'Assurance Maladie qu'une **évaluation des dépenses soit faite tous les 3 mois**, afin de pouvoir mieux en prendre connaissance et de pouvoir éventuellement redresser une situation en fonction
- Développer **une e-prescription**
- Que **toutes les prescriptions de sortie d'hospitalisation soient faites sur DX-CARE**
- De **réfléchir** en ce qui concerne les prescriptions lors des consultations **sur une solution réalisable**

# Conclusions

- Source de confusion qui peut poser des problèmes dans la gestion clinique quotidienne
- Il faut que le prix en vaille la chandelle....
- Si tous les biosimilaires ont franchi les barrières régulatrices pour être approuvés (principalement sur des données de phase I et III, sur des évaluations de PD/PK et de « safety ») se pose encore des questions sur la sécurité à long terme
- Des données de pharmacovigilance sont nécessaires notamment sur des terrains particuliers (enfants..)
- La prescription individuelle est-elle « has been »?
- Ou celle-ci dépendra -t-elle d'algorithmes de l'informatique en fonction des prix du marché....
- **Mais alors « quid » de la responsabilité individuelle de la prescription en cas de litiges ?**