

Les biothérapies et biosimilaires

M1 – Matthieu Grégoire

Plan

1) Les biothérapies

- Les protéines/peptides recombinants
- Les nouveaux vaccins/thérapie génique
- Les anticorps monoclonaux

2) Les biosimilaires

Les biothérapies

La révolution de la biologie moléculaire



1913

Thomas Morgan: Les **chromosomes** portent des gènes

Les biothérapies

Médicaments que seule la vie est capable de fabriquer

Protéines et peptides d'extraction ou recombinants

Insuline, glucagon

Calcitonine

Cytokines (Interleukine, Interféron)

Analogues de la LHRH

Facteurs de croissance (GM-CSF, EPO)

Dérivés cellulaires:

Vaccins

Thérapies géniques

Immunothérapies cellulaires

Anticorps:

Sérothérapies

Anticorps polyclonaux

Ac monoclonaux

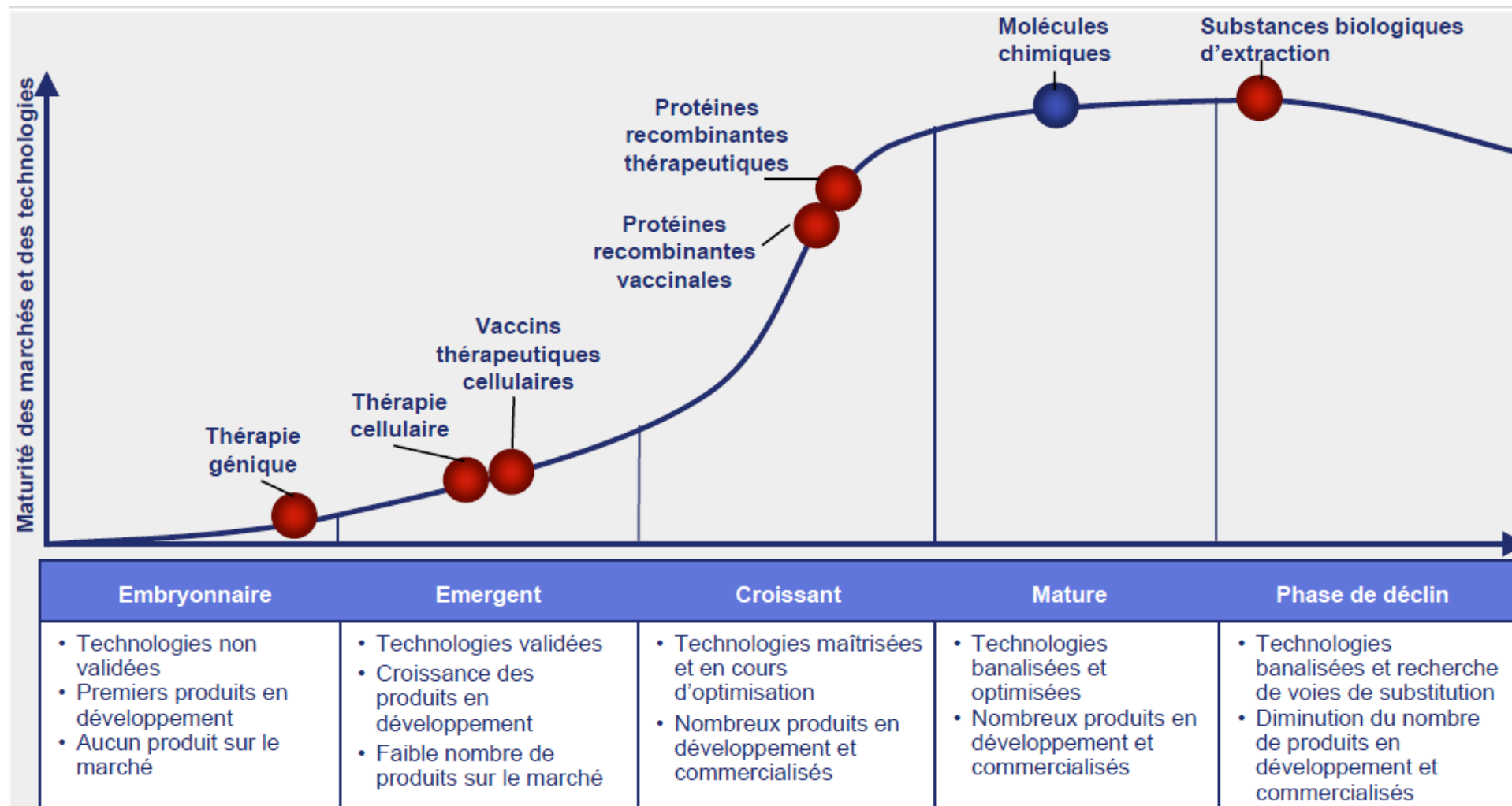
Les biothérapies

Grand «BOOM» des nouveaux médicaments issus du génie génétique.

3 grands groupes de produits issus des biotechs:

- les **protéines recombinantes** (EPO, IFN, Insulines)
- les **Ac monoclonaux** : $\approx 30\%$ des nouveaux médicaments avec AMM dans les 10 ans à venir
- la nouvelle génération de produits biologiques : **vaccins, thérapie génique**

Les biothérapies, un marché en croissance



Les biothérapies, l'intérêt

Macromolécule non synthétisable par voie chimique ou extraite en quantité insuffisante

Ex : Erythropoïétine (EPO)

Alternative thérapeutique: Pb de sécurité sanitaire

Ex : Somatotropine (GH)

Amélioration du profil PK de la molécule

Ex : Insuline Lantus, pegylation

Protéine Chimère

Ex : Ac «humanisés» et immunothérapie



Les protéines recombinantes

Les protéines/peptides recombinants de première génération « rh »

Bioclote, Kogenate, Helixate, Recombinate (rh-**Factor VIII**) Hémophilie A

Benefix (rh-**Factor IX**) Hémophilie B

Activase (Alteplase, rh-**tPA**) IDM

Humulin, Novolin, Actrapid, Mixtard, Ultratard, Insuman (rh-**Insulin**) Diabète

Glucagen (rh-**glucagon**) hypoglycémie

Thyrogen, (rh-**TRH**)

Protropin, Humatrope, Nutropin, Nutropin, Genotropin, Norditropin (rh-**GH**)

Gonal F, Puregon, Follistim, Luveris (rh-**FSH**) infertilité

Epogen, Procrit, Neorecormon (rh-**EPO**) Traitement des anémies

Neupogen (filgrastim, rG-) neutropénie chimio induite

Intron A, Viraferon (rh-**IFN-a-2b**) Cancer, Hépatites

Roferon A (rh-**IFN-a-2a**) Leucémies

Actimmune (rh-**IFN-a-1b**) Granulomatoses

Avonex (rh-**IFN-β-1a**) SEP

Fabrazyme, Replagal (rh-**alpha-galactosidase**) Maladie de Fabry

....



Les protéines/peptides recombinants de deuxième génération

Modification de la séquence d'acides aminés

Humalog & Liprolog ou NovoRapid/Novolog : inversion proline lysine chaîne B ou remplacement de la proline par Aspartate: ***insuline action rapide***

Lantus/Optisulin - Asparagine remplacée par glycine + 2 asparagine en fin de chaîne B : ***insuline à action lente***

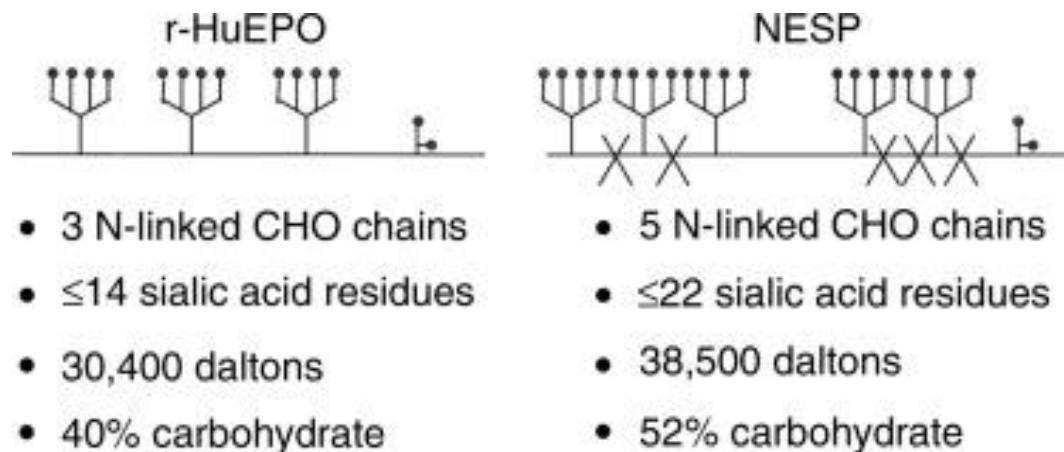
Retavase, Ectokinase, Rapilysin, TNKase analogue du tPA avec une $t_{1/2}$ ***plus longue***

ReFacto (factor VIII) Hémophilie A ***suppression d'un domaine inutile***

Les protéines/peptides recombinants de deuxième génération

Modification glycosylation

Nespo/Aranesp (EPO; Amgen): 2 sucres en plus: ↗ **de la $t_{1/2}$**



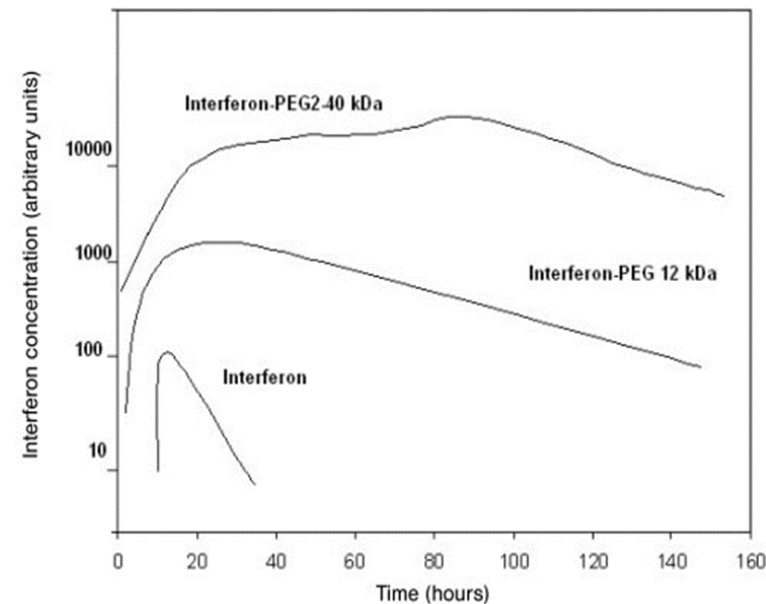
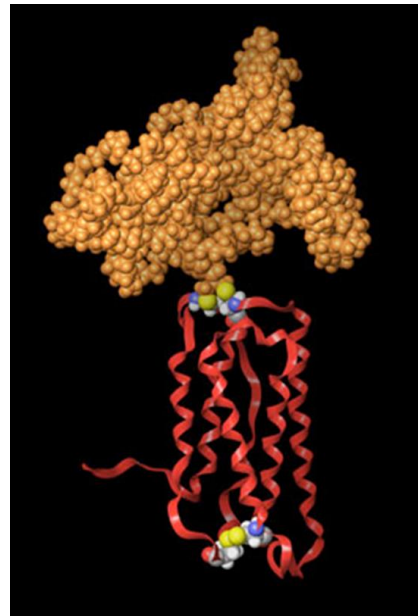
Les protéines/peptides recombinants de deuxième génération

Pegylation: augmentation de la $t_{1/2}$

Pegasys, Viraferon Peg, PegIntron (IFN) HCV

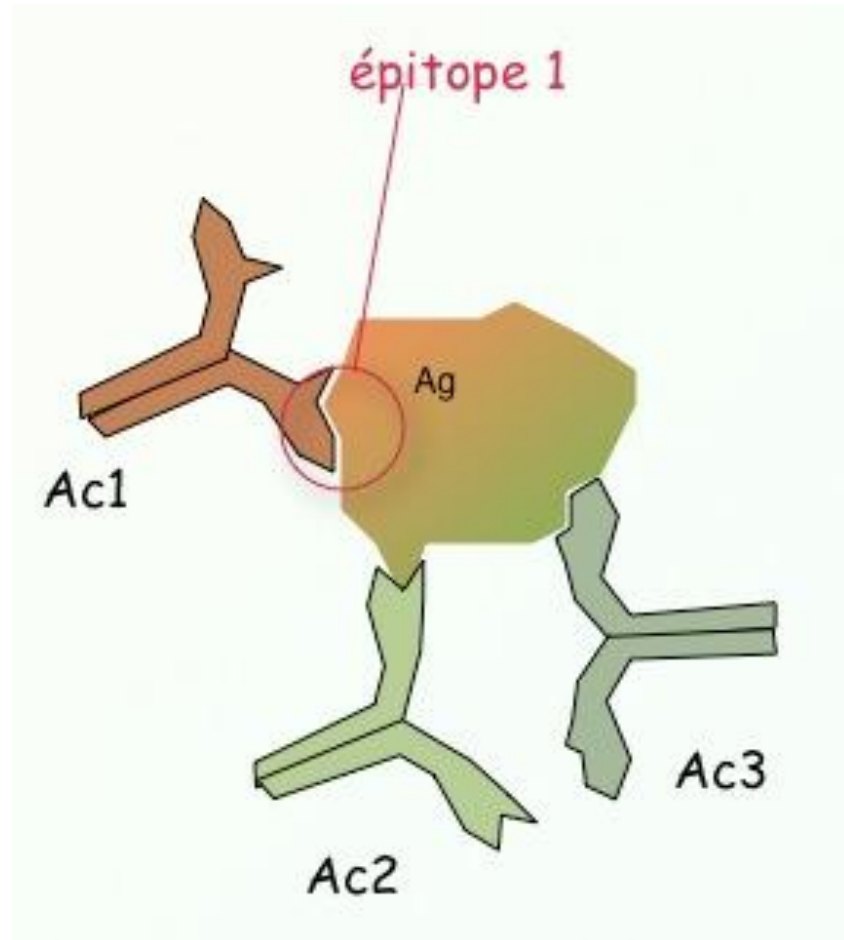
Somavert (analogue de la GH, antagoniste des Rcpt de la GH,) acromégalie

Neulasta (G-CSF)



Les anticorps

Les anticorps polyclonaux



Mélange d'anticorps « différents »
dirigés contre différents épitopes
d'un antigène

Avantage: plus de tolérance vis à vis
de changements mineurs de
l'antigène

Inconvénients:

- non humain: EI (sauf plasma de patients convalescents)
- Auto anticorps : hypersensibilité

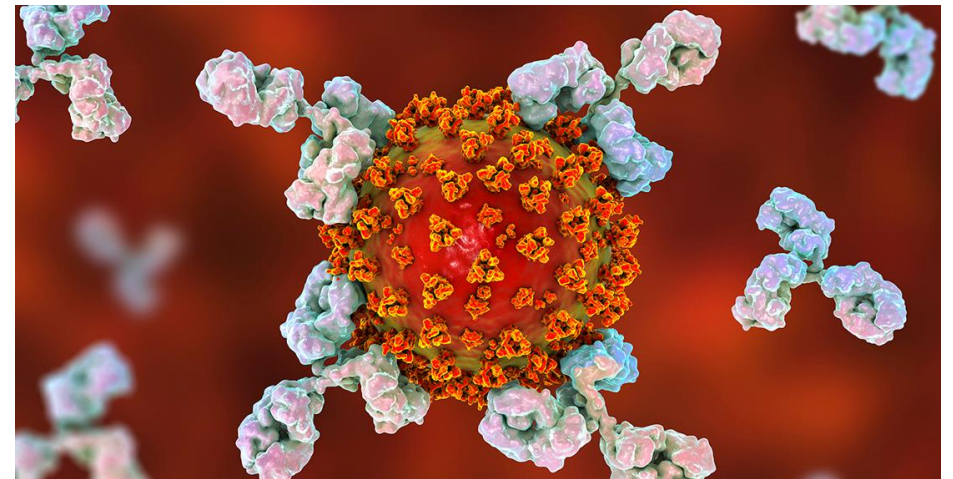
Exemple:

- Xav-19 (Xenothera); essai POLYCOR

Les anticorps monoclonaux, intérêts

Succès médical lié à des caractéristiques structurales et fonctionnelles séduisantes:

- Forte affinité
- Très grande spécificité
- Diversité des mécanismes d'action
- Pharmacocinétique modulable
- Faible toxicité intrinsèque
- Métabolisés en AA naturels



Les anticorps monoclonaux, prérequis de l'efficacité

Patient: Système Immunitaire intact pour avoir ADCC et CDC efficace (cancérologie)

Anticorps: spécificité +++, affinité +++, cross-reactivité---. Stabilité dans le sérum ++++

Antigène cible:

- unique+++
- Membranaire: haut niveau d'expression
- Soluble (TNF- α) sélectivité de l'expression
- Cancer spécifique : surexprimé que dans le tissu atteint et pas dans les tissus sains
- Patient spécifique: ex Her-2 et trastuzumab: 20-30% K sein

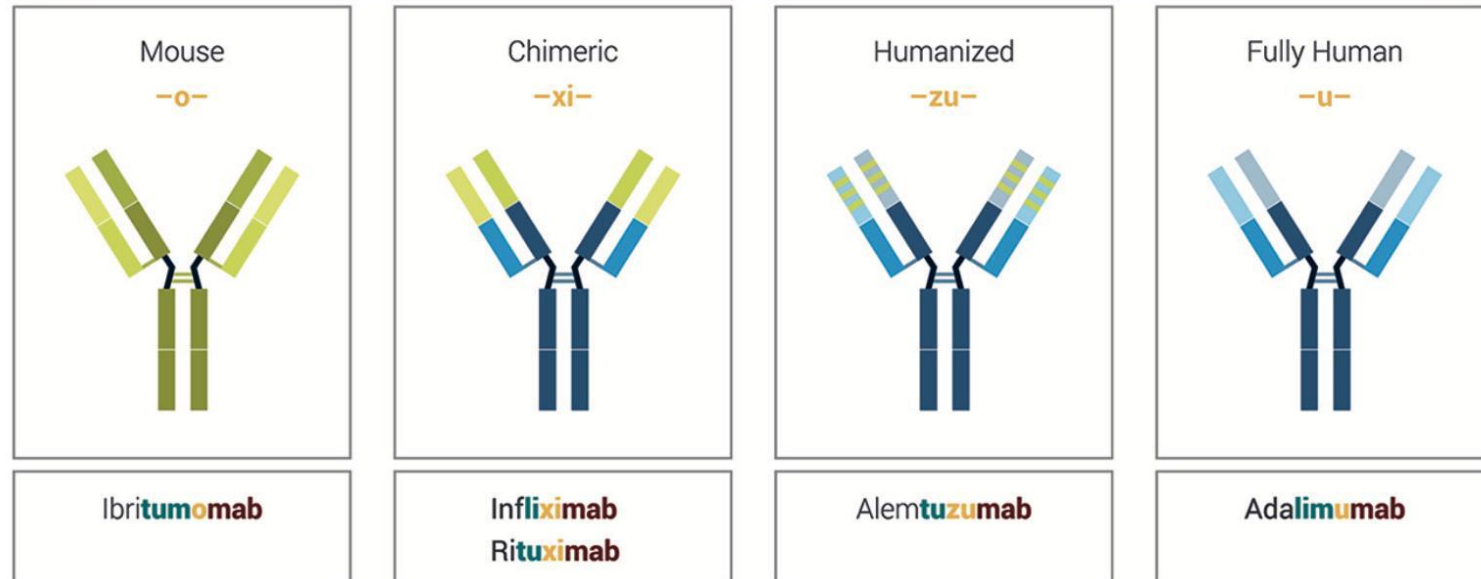
Un des problèmes:

L'antigène: doit être une cible homogène: toutes les molécules d'antigènes doivent être reconnues.
Or dans le K: instabilité génique: hétérogénéité de la cible

Les anticorps monoclonaux

Nomenclature

Prefix + **Target or disease** + **Source** + **Stem**
—li(m) for lymphocyte or immune
—tu(m) for tumor
—mab



Risk of immunogenicity

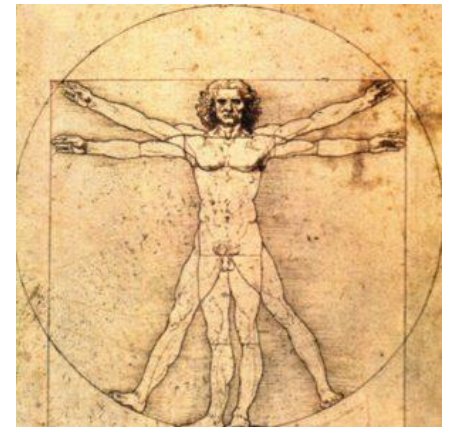
Les anticorps monoclonaux: évolution structurale

- **Murins** (ex: murumomab Orthoclone OKT3):
 - Courte durée d'action
 - Faible mise en jeu des fonctions effectrices humaines (faible interaction des IgG murines avec le complément)
 - Induction d'une réponse immunitaire chez le patient



Les anticorps monoclonaux: évolution structurale

- **AcM recombinants chimériques**
 - Demi-vie plus longue (proche IgG humaines)
 - Mise en jeu fonctions effectrices (région Fc humaine)
 - aAc dirigés contre la partie murine
- **AcM recombinants humanisés**
- **AcM recombinants intégralement humains**



Les anticorps monoclonaux: évolution structurale

Suffixes indiquant l'origine:

Ac murins: 1975 → « -momab »

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

Ac humanisés: 1988-91 → « -zumab »

Ac humains: 1994-99 → « -mumab »

Sous segment indiquant le groupe cible:

Maladies bactériennes: « -ba- »

Maladies virales: « -vi- »

Immunomodulateur: « -li- »

Tumeurs mammaires : « -ma- »

Divers: « -tu- »

Exemple:

Inf -li-ximab = Remicade^R

Ada-li-mumab = Humira^R

Ri-tu-ximab = Mabthera^R

Les anticorps monoclonaux, PK

	Médicaments « classique »	Anticorps monoclonaux
Absorption		
Per os	0 à 100 %	≈ 0 %
SC	vasculaire	Vasculaire et lymphatique
Distribution tissulaire	bonne	faible
Liaison aux protéines	Non spécifique Impacte la distribution	Spécifique Impacte la clairance
dégradation	métabolique	protéolytique
Cl rénale	importante	absente
Fraction libre	Considérée comme active	Considérée comme active mais responsable de l'immunogénicité
Interactions	fréquentes	rare

Ex: Les thérapies anticancéreuses ciblées

Mécanisme d'action:

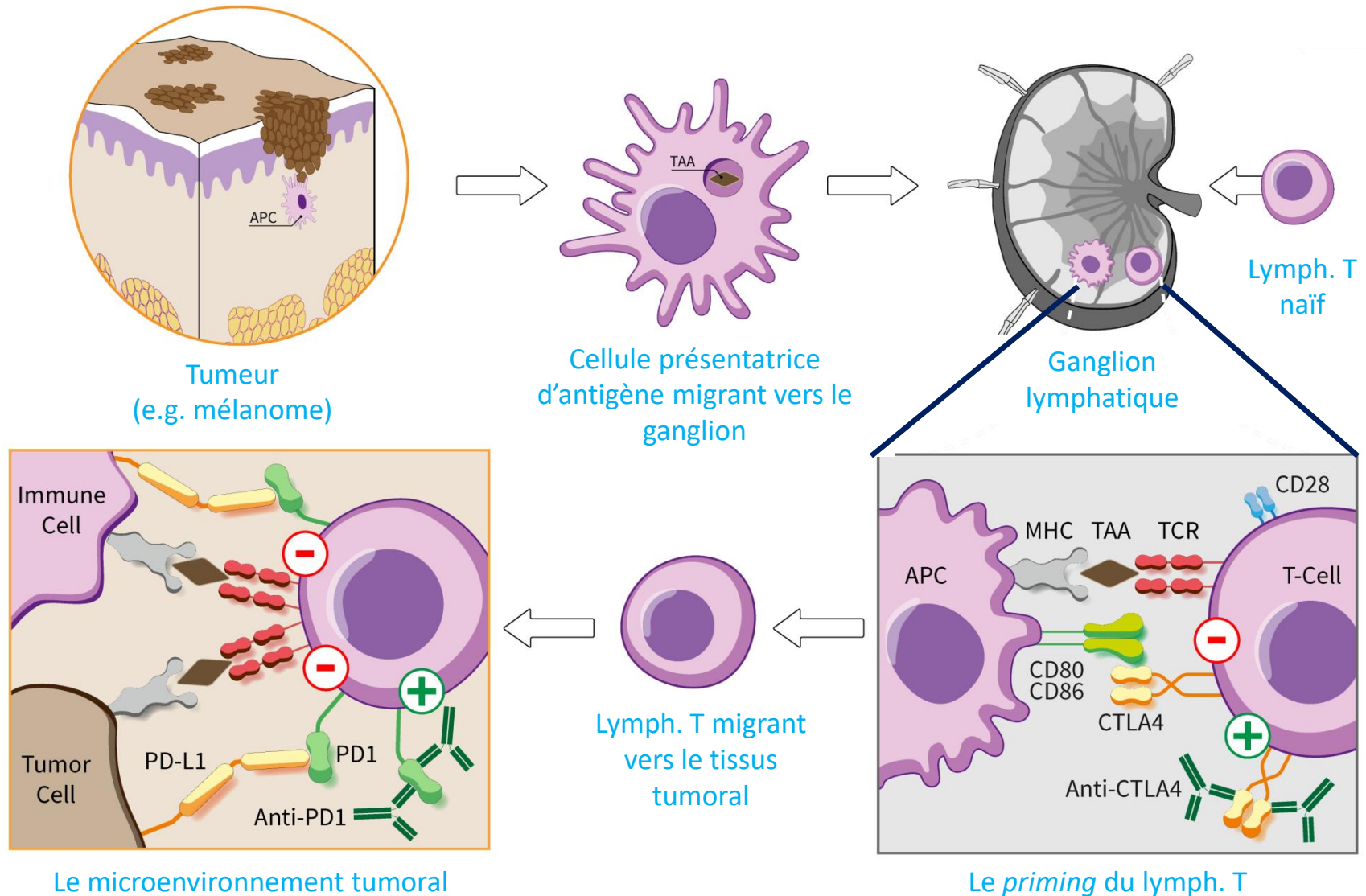
- Ciblant un **facteur soluble** (bevacizumab→VEGF)
- Ciblant une **protéine membranaire**
 - Inhibition/activation d'une voie de signalisation et lyse cellulaire (trastuzumab→HER-2, cetuximab, panitumumab → EGFR)
 - Lyse cellulaire (rituximab→CD20, alemtuzumab→CD52)

Effets indésirables:

en lien avec leur cible

- **VEGF**: vasculaires, risques thromboemboliques, HTA, protéinurie
- **HER-2**: cardiomyopathies (anthracyclines)
- **EGFR**: cutanés, inefficace si KRAS et NRAS muté
- **CD20, CD52**: immunodépression

Ex: Les immunothérapies anticancéreuses



Ex: Les immunothérapies anticancéreuses

Mécanisme d'action:

Blocage de **CTLA-4** → Activation lymphocytaire +++ (voie CD28)

Médicaments:

- *Ipilimumab*

Mécanisme d'action:

Blocage de **l'interaction PD1/PD-L1** → $\searrow$ inhibition lymphocytaire par les cellules tumorales

Médicaments:

- Anti-PD1: *Nivolumab, pembrolizumab*
- Anti-PD-L1: *Atezolizumab, avelumab*

El: maladies auto-immunes

La thérapie cellulaire/génique

La thérapie génique

Premier succès au début des années 2000

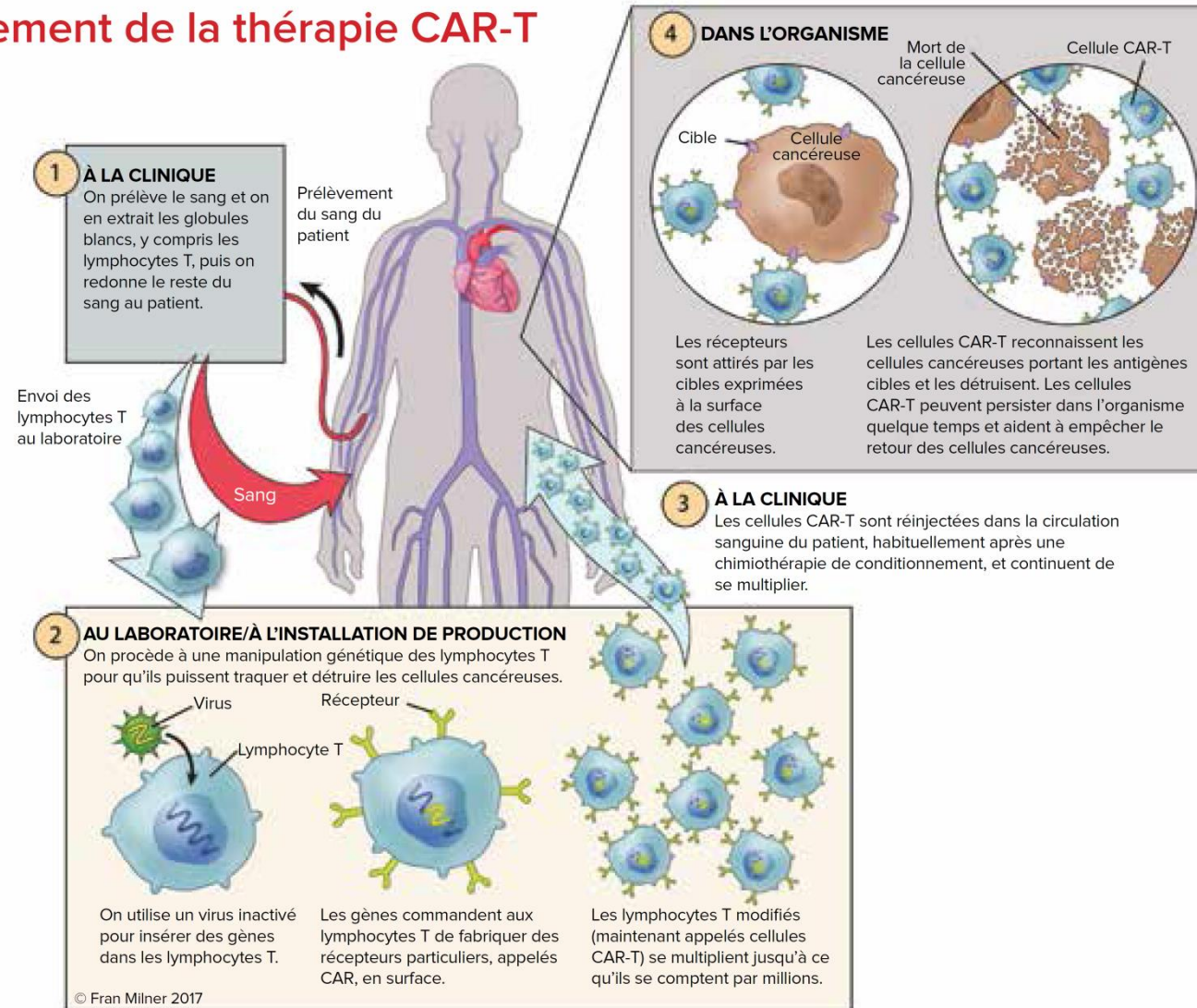
→ déficit immunitaire combiné sévère lié à l'X (succès dans un premier temps puis leucémies)

Révolution et espoirs avec CRISPR-cas9

Rares AMM en 2025 mais investissements massifs...

La thérapie cellulaire, Ex: le CAR-T Cell

Déroulement de la thérapie CAR-T



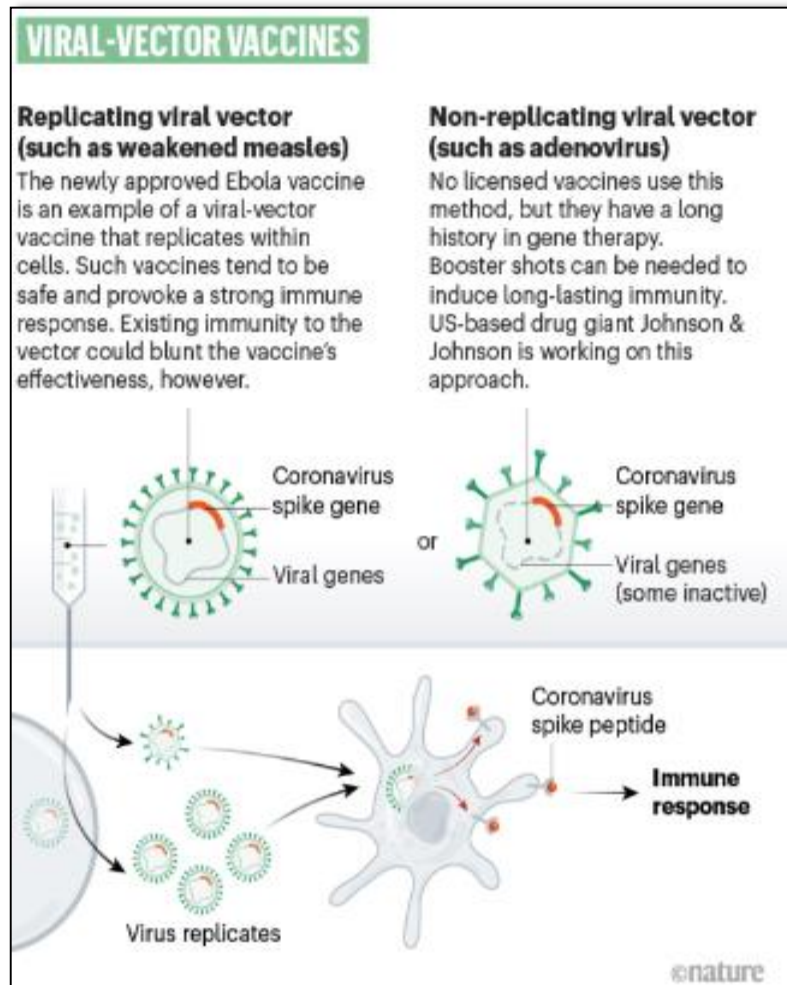
Les vaccins

Les vaccins, Ex: le SARS-CoV-2

- **Forte avancée vaccinale** avec le COVID-19 (ARNm, vecteurs viraux...)



Vaccins « vecteurs viraux »



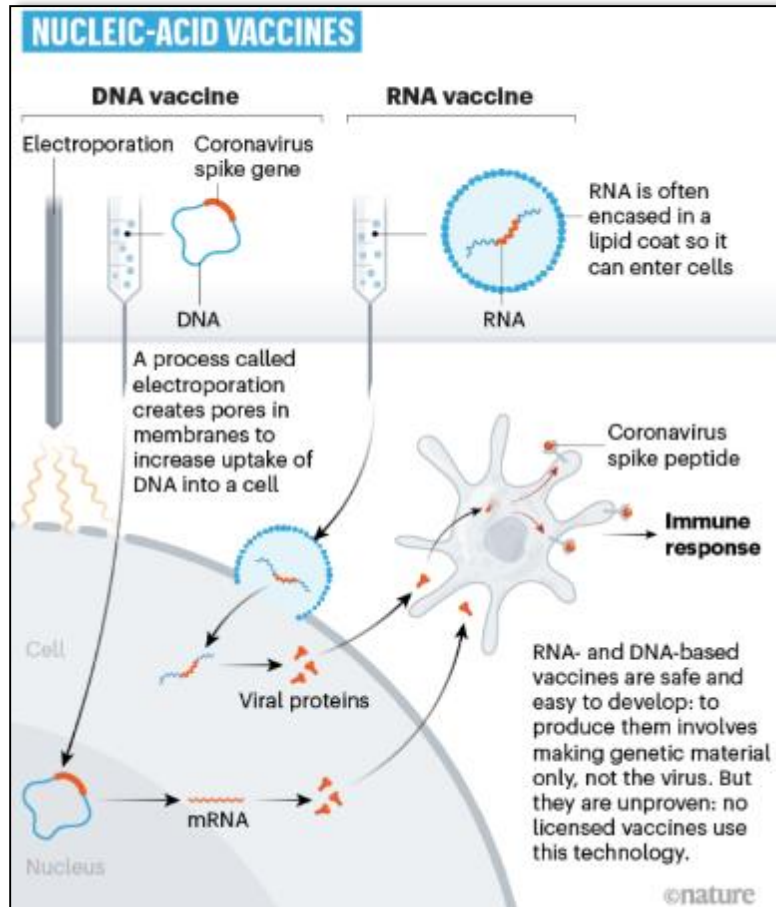
- **Vecteurs viraux réplicatifs**

- VSV: virus de la stomatite vésiculeuse, famille des Rhabdoviridae : vaccin Ebola MSD VSV Zaire GP (Ervebo@)
- Souches vaccinales chimères
 - virus vaccinal fièvre jaune: Dengue (Dengvaxia@), Encéphalite japonaise, West Nile,
 - virus vaccinal rougeole : Chik, Zika, Lassa, SARS-CoV2

- **Vecteurs viraux non réplicatifs**

- adénovirus: humains (Ad5, Ad26, Ad 75), non humains ChAd63
- poxvirus:
 - virus de la vaccine: MVA, NYVAC
 - canarypox: ALVAC
- vaccin Ebola Janssen : combinaison Ad26 ZEBOV GP (Zabdeno@) et MVA-BN-Filo (Mvabea@)

Vaccins acides nucléiques



- Développement et mise au point rapide
- Facilité de production
- Développement de nombreux vaccins ARNm (Zika, Chik, influenza, CMV, rage, hMPV, cancer) mais ***pas de vaccin ayant une AMM avant COVID***
- Vaccins ARNm, 2 types
 - ARNm non replicatif
 - ARNm « Self-amplifying »
- Entrée dans la cellule améliorée par encapsulation dans des nanoparticules lipidiques
- Vaccin ADN: nécessité d'administration par électroporation pour augmenter l'entrée dans la cellule et l'immunogénicité

Les biosimilaires

Les biosimilaires

RAPPORT

État des lieux
sur les médicaments biosimilaires

FÉVRIER 2022

Médicament biologique

Un médicament biologique est un produit dont la substance active est une substance biologique, et utilisé dans la prévention, le diagnostic ou le traitement de maladies. Une substance biologique est une substance qui est produite ou extraite d'un organisme vivant, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle. Les médicaments biologiques peuvent être des anticorps, des interleukines, des vaccins ou encore des facteurs de la coagulation.

Médicament biologique de référence

Un médicament biologique de référence est un médicament biologique pour lequel une autorisation de mise sur le marché a été délivrée au vu d'un dossier d'enregistrement original et complet de demande comportant, dans des conditions fixées par voie réglementaire, l'ensemble des données nécessaires et suffisantes à elles seules pour l'évaluation des données de qualité, efficacité et sécurité.

Médicament biologique similaire dit "biosimilaire"

Un médicament biosimilaire est un médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire [article L.5121-1 15° du code de la santé publique].

Médicament bio-identique

Même médicament biologique commercialisé sous plusieurs noms par une ou plusieurs firmes différentes (exemples: Remsima Cell-trion et Inflectra Hospira [infliximab], Binocrit et EPO Sandoz [époétine alfa]).

Médicament bio-supérieur

Alors que les médicaments biosimilaires se positionnent comme des copies de médicaments biologiques, les médicaments dits bio-supérieurs (ou "bio-better") sont des médicaments recombinants qui appartiennent à la même classe qu'un produit de référence tout en y apportant une amélioration (profil de glycosylation différent, modifications du fragment Fc, augmentation de la demi-vie, baisse de l'immunogénicité par exemple...). Le processus réglementaire d'AMM ne diffère pas de celui d'une nouvelle molécule, et sa commercialisation est protégée à raison d'une période de 8 années de protection administrative des données assortie ou non d'une période d'exclusivité commerciale complémentaire de deux ou trois ans (hors médicaments orphelins qui bénéficient d'une exclusivité commerciale dans la Communauté Européenne de dix ans consécutivement à l'octroi d'une autorisation).

Extrapolation

Si une similarité clinique peut être démontrée entre un médicament biologique de référence et son biosimilaire dans une indication considérée comme représentative, l'extrapolation des données d'efficacité et de sécurité à d'autres indications approuvées pour le médicament biologique de référence peut être envisagée sous certaines conditions.

Interchangeabilité

Le prescripteur peut remplacer un médicament par un autre médicament censé avoir le même effet clinique.

Il peut s'agir de remplacer un médicament de référence par un médicament biosimilaire ou inversement, ou de remplacer un biosimilaire par un autre biosimilaire avec le même objectif thérapeutique.

Substitution

Le pharmacien peut directement substituer un médicament à celui prescrit, à condition que les deux médicaments soient interchangeables, sans en référer au prescripteur, et sous condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité. Il peut s'agir de remplacer un médicament de référence par un médicament biosimilaire ou inversement, ou de remplacer un biosimilaire par un autre biosimilaire, sous certaines conditions strictes définies dans ce rapport.

Un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique

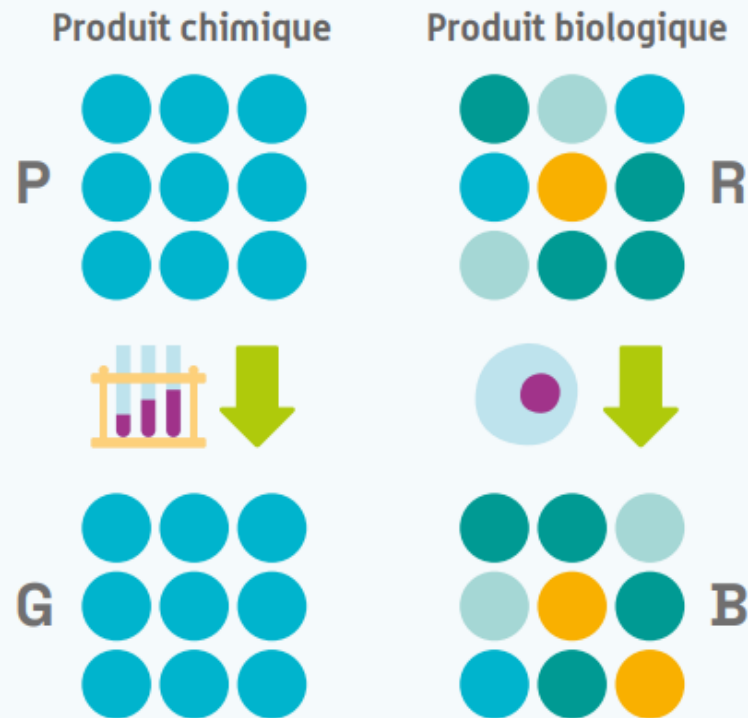


Figure 1: Les médicaments chimiques diffèrent des médicaments biologiques: à partir d'une voie de synthèse chimique, on obtient une population moléculaire homogène et reproductible du même principe actif, alors qu'à partir d'un système de production biologique, et compte tenu de la complexité des processus biologiques, c'est une population mixte de la molécule active sous des formes variantes, qui est obtenu.

P: Médicament princeps

G: Médicament générique

R: Médicament biologique de référence

B: Médicament biosimilaire

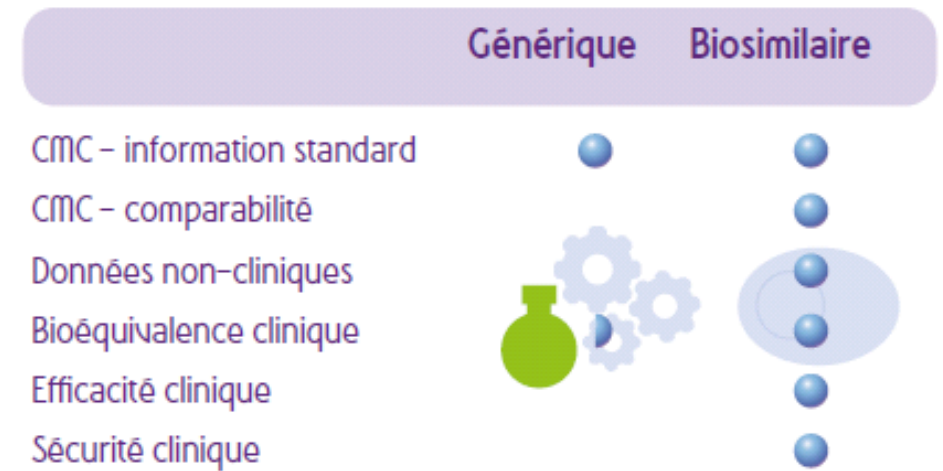
Un médicament biosimilaire n'est pas un médicament générique

Les médicaments biosimilaires et les médicaments génériques ne sont pas comparables :

- les matières premières utilisées, les procédés de production, les modes d'action, les procédures d'autorisation de mise sur le marché sont différents.
- les réactions biologiques aboutissent à des produits qui doivent être étroitement contrôlés pour garantir une similarité entre le médicament biosimilaire et son biomédicament de référence

Principes essentiels

- **Comparaison de deux médicaments issus des biotechnologies** (l'un, médicaments de référence autorisé depuis plus de 8 ans)
- **Presque un développement *de novo***: analyse extensive et comparée des propriétés physicochimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamique, toxicologique (sécurité) et clinique (efficacité et tolérance)



Principes essentiels

- En principe traite les **mêmes maladies/référence**
- Peut avoir **moins d'indications** (faute études)
- **Biosimilarité**: posologies recommandées identiques
- **Interchangeabilité** à la charge du prescripteur
- **Substitution** à la charge du pharmacien

Pourquoi des biosimilaires?

Intérêt des biosimilaires:

- Concurrence (**baisse des prix**)
- Production délicate entraîne difficultés d'approvisionnement: **rendre le marché moins sensible**

Conclusion

- Essor des biothérapies +++
- Biosimilaires ≠ génériques
- **Dossiers d'AMM** des biosimilaires plus lourds