

Comment concilier innovation et maîtrise des dépenses en oncologie ?

L'innovation en oncologie Limites et perspectives

Pr Sylvie HANSEL-ESTELLER

SFPO – Symposium Sandoz
Mandelieu 14 Octobre 2011

Définition de l'innovation...

- ▶ **Innovare:**
 - Rendre nouveau
 - Renouveler
 - Refaire
 - Restaurer
 - Transformer
 - Changer
 - Innover

- ▶ **Innovatio :**
 - Renouvellement

Définition de l'innovation

- ▶ L'innovation s'inscrit dans une perspective applicative
- ▶ Définition de l'OCDE
 - Innovation technologique de produit:
 - Mise au point
 - Commercialisation produit plus performant:
 - Services nouveaux
 - Services améliorés
 - Innovation technologique de procédé:
 - Méthodes de production nouvelles
 - Méthodes de distribution nouvelles ou améliorées

Domaines de l'innovation en oncologie

- ▶ Techniques chirurgicales
- ▶ Radiodiagnostic
- ▶ Radiothérapie
- ▶ Médicaments :
 - Innovations médicamenteuses
 - Améliorations galéniques
 - Améliorations technologiques
- ▶ Dispositifs d'administration
- ▶ Qualité de la prise en charge du patient

Apport de l'innovation en oncologie

- ▶ Forte dynamique des innovations
- ▶ Nouvelles molécules/nouvelles cibles
- ▶ Essor des médicaments issus des biotechnologies
- ▶ Thérapeutiques ciblées
- ▶ Forte croissance:
 - 50% des médicaments en essais cliniques
- ▶ Enjeu de Santé Publique et enjeu économique

Coût de l'innovation en oncologie

source Afssaps septembre 2011

- ▶ Antinéoplasiques: + 17.7% → plus fort taux de croissance de 1999 à 2009
- ▶ Diminution du CA en 2009 grâce aux génériques
- ▶ 7 anticancéreux dont 4 biothérapies parmi les 10 premiers médicaments
- ▶ 28 % de part du marché hospitalier en valeur
- ▶ CA 2010: 1661 millions € dont biothérapies environ 1200 millions €

Limites de l'innovation en oncologie

- ▶ Limites des essais cliniques
 - Bénéfices en terme de survie ??
 - Effets indésirables, qualité de vie, etc...
- ▶ Insuffisance d'études épidémiologiques
- ▶ Coût des nouvelles technologies
- ▶ Problèmes de financement
- ▶ Problèmes d'accès aux soins
- ▶ Freins à la diffusion de l'innovation ?

Comment innover et permettre l'accès aux soins

- ▶ Innovation → renouvellement
- ▶ Avantage relatif par rapport aux médicaments existants
- ▶ Innovation substitutive ou complémentaire
- ▶ Compatible avec les pratiques et les besoins
- ▶ Facile à utiliser: même mode d'administration
- ▶ Avantages observables ou mesurables en terme de qualité et de coût

Comment innover et permettre l'accès aux soins

- ▶ **Innovare:**
 - Rendre nouveau
 - Renouveler
 - Refaire
 - Restaurer
 - Transformer
 - Changer
 - Innover

- ▶ **Innovation :**
 - Renouvellement

-
- Nouveaux médicaments
 - Nouvelles technologies
 - Génériques
 - Biosimilaires
 - ...

Biosimilaires

- Produit biologique
- Similaire à un princeps en termes de qualité, sécurité et efficacité
- Principe actif similaire mais variabilité de la matière première et des procédés de fabrication
- Plan de développement :
 - études précliniques
 - essais cliniques
 - équivalence d'efficacité et tolérance
 - étude d'immunogénicité
- PGR obligatoire + PV
- Pas de répertoire
- Pas de droit de substitution du pharmacien

Génériques

- ▶ Synthèse chimique
- ▶ Identique à un princeps
- ▶ Même composition quantitative et qualitative en principe actif - excipients différents possibles
- ▶ Une étude de bioéquivalence, pas d'évaluation de la sécurité
- ▶ PV classique
- ▶ Répertoire des génériques
- ▶ Droit de substitution du pharmacien

Définition de l'innovation

▶ Définition de l'OCDE

• Innovation technologique de produit:

- Mise au point
- Commercialisation produit plus performant:
 - Services nouveaux
 - Services améliorés

Biosimilaires

Biosimilaires
Génériques

• Innovation technologique de procédé:

- Méthodes de production nouvelles
- Méthodes de distribution nouvelles ou améliorées

Biosimilaires



Sécurité et Praticité des Chimiothérapies injectables, valeur ajoutée des Génériques

Comment concilier Innovation et Maîtrise des Dépenses en oncologie?



Docteur Brigitte BONAN
Chef de service
Hôpital FOCH - Suresnes



Plan suivi ...

- Place du générique en oncologie
- Retour d'expérience de l'utilisation des molécules mères
- Retour d'expérience de l'évolution des organisations hospitalières
- Optimisation par le générique des aspects :
 - sécuritaire
 - pratique
- Conclusion





Place du générique en oncologie

*« Le marché des anticancéreux passé par UNI.H.A. illustre la percée des génériques à l'hôpital. Ce marché fait suite à un appel d'offre de 2 ans, lancé par 41 hôpitaux adhérents. Le chiffre d'affaire total pour les 2 ans s'élève à **774 millions d'euros!** Ce marché est encore peu concurrentiel car sur 136 lots, les génériqueurs ne pouvaient répondre qu'à 33 soit 24% répartis entre 6 laboratoires »*

La croissance du marché générique est dopée par :

- l'expiration des brevets de nombreuses molécules
- la politique hospitalière liée à la tarification à l'activité
- les facteurs économiques avec les nouvelles orientations des politiques d'achats





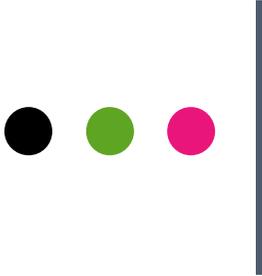
Retour d'expérience de l'utilisation des molécules mères

- L'utilisation d'un produit princeps pendant plusieurs années permet d'identifier l'ensemble des pathologies ayant fait l'objet de nouvelles AMM ainsi que des nouveaux besoins

Exemples :

- pour chaque pathologie, les posologies validées permettent d'identifier les volumes standards des flacons utiles à la préparation et sans perte
 - le rythme d'utilisation des produits au sein de l'établissement (préparation/administration, reliquats) permet de définir les conditions de stabilité minimales souhaitées
- A l'expiration des brevets, la concurrence s'ouvre : les laboratoires génériques ont alors l'opportunité de satisfaire ces besoins en proposant de nouveaux axes d'optimisation des produits





Retour d'expérience de l'évolution des organisations hospitalières (1)

Les organisations hospitalières évoluent constamment
Plan cancer, Loi HPST, décret du 6/04/11 qui renforcent :

- la responsabilité pharmaceutique
- la mutualisation d'une activité de production des chimiothérapies par sous-traitance, par regroupement d'établissements (GCS, CHT) avec pour certains sites des unités de taille conséquente fabriquant de 20 à 50 000 préparations/an





Retour d'expérience de l'évolution des organisations hospitalières (2)

- o la gestion des risques notamment dans les unités de préparation des chimiothérapies au sein des PUI :
 - concentration importante du risque de toxicité sur le personnel pharmaceutique /établissement
 - augmentation du risque potentiel d'erreurs au niveau des préparations du fait de leur nombre croissant

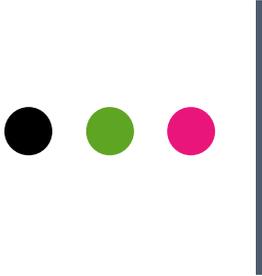




Réflexions pharmaceutiques

- La production augmente à effectif constant. Toutes les PUI recherchent de l'efficacité !
- Quelles solutions ?
 - Anticipation des préparations avec la problématique de validation du OK Chimio
 - Dose banding
 - Automatisation ...
- Toutes ces solutions potentielles doivent être accompagnées de réflexions industrielles, tant sur les aspects pratiques que sécuritaires





Valeur ajoutée des génériques Aspect sécuritaire (1)

- Minimisation des Excipients à Effets Notoires
(ex: Gemcitabine sans alcool)
- Solutions prêtes à l'emploi ++
Moins de manipulations = risque de contamination minimisé
(ex : Cytarabine, Folate de Calcium, Gemcitabine, ..)
- Décontamination externe des flacons (dossiers très complets sur AO)
 - par rinçage industriel
 - connaissance de la teneur résiduelle en cytotoxiques





Valeur ajoutée des génériques Aspect sécuritaire (2)

- Lisibilité de l'ensemble des étiquetages
- Présentation des différents codes couleurs
- Protection environnementale
 - conditionnement primaire des flacons
 - protection anti-casse des flacons
 - sécurité du colisage





Valeur ajoutée des génériques Aspect pratique (1)

- Stabilités physico-chimiques
 - durée et conditions de stabilité
 - de la solution reconstituée
 - après le premier prélèvement
 - permettant de travailler de manière anticipée (>72h)
 - dans les conditions les moins contraignantes :
température, lumière, tubulures...
- Conditionnement unitaire correspondant à la posologie par patient (éviter reliquats)





Valeur ajoutée des génériques Aspect pratique (2)

- Doses moyennes

Permettant de correspondre directement à des doses-banding travaillées par le pharmacien de la PUI avec le corps médical (ex: Gemcitabine 2g, Doxorubicine 100mg, Docetaxel 160mg)
→ intéressant si pas d'augmentation de personnel

- Flacons multidoses :

Des volumes importants permettant de travailler en série plus vite : moins de manipulations, de matériel ...
(ex : Paclitaxel 600 mg)





En conclusion

- Au delà de l'intérêt économique, l'arrivée des génériques en oncologie permet une nouvelle forme d'innovation dont l'objectif est d'**OPTIMISER** et **SECURISER** les pratiques pharmaceutiques
- Dans ce marché concurrentiel, les appels d'offres seront obtenus sur les critères financiers et pharmaceutiques
- Les pharmaciens doivent privilégier les industriels qui intégreront leurs critères techniques et surtout sécuritaires



Comment concilier Innovation et Maîtrise des Dépenses en oncologie?

Bioproduction & Biosimilaires

Pr. Gérard DINE

Institut Biotechnologique de Troyes

Ecole Centrale de Paris

Médicament biologique

Définition

Médicament issu des procédés biotechnologiques

- Technologie de l'ADN ou ARN recombinant
- Molécules complexes en termes de taille et de structure
- Ne peuvent pas être produites par synthèse chimique
- leur fabrication nécessite l'aide d'un organisme vivant (ex: bactérie, levure ou cellule de mammifère)

→ Protéines thérapeutiques : facteurs de croissance cellulaire, hormones, cytokines, facteurs plasmatiques, enzymes...

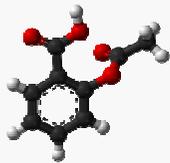
→ Anticorps monoclonaux provenant d'un clone cellulaire reconnaissant un antigène unique de façon spécifique

Médicament biologique

Une structure complexe

ASPIRINE

Masse moléculaire
180 Daltons
(0 AA)



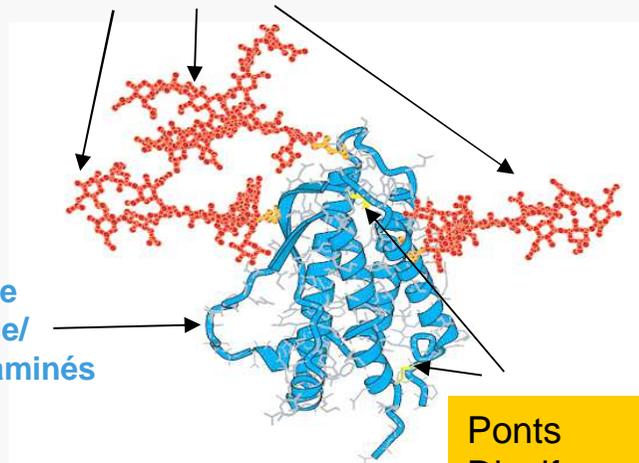
EPO

Masse moléculaire
de 32 000 à 40 000 D
(165 AA)

N-glycans/
oligosaccharides

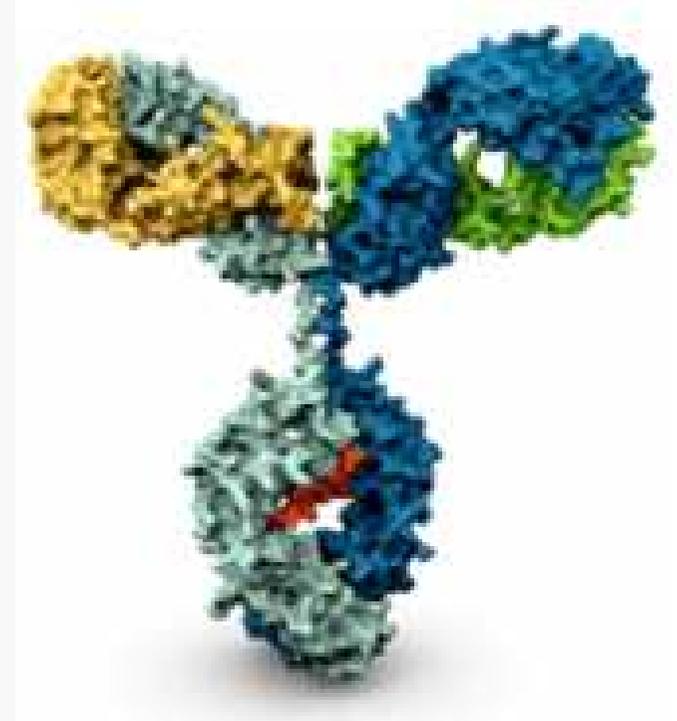
Squelette
protéique/
Acides aminés

Ponts
Disulfures



ANTICORPS MONOCLONAL (IgG)

Masse moléculaire
entre 150 000 D
(1 300 AA)

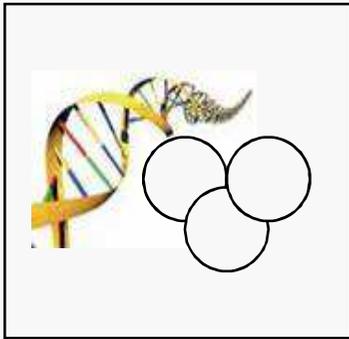


RCP Binocrit®

Sheridan, C. (2007), *Nature Biotechnology* 25(2), 145-146

Ben Mills. *Chem. Pharm. Bull.* 2008 33 (7): 2641-2647

Bioproduction (1)



MODIFICATION
des cellules hôtes
(*bactéries, levures,*
mammifères)
pour produire des
protéines
recombinantes



CROISSANCE
des cellules
sous conditions
contrôlées :
fermentation



EXTRACTION,
PURIFICATION
de la molécule
biologique
(principe actif)



FORMULATION
en produit fini
stable
(flacon, seringue,
cartouche)

Bioproduction (2)

1. **Identification du gène** (biologie moléculaire)
2. **Clonage** (banque bio-informatique)
3. **Intégration à un vecteur d'insertion** (génie génétique)
4. **Système de production cellulaire** (génie cellulaire)
5. **Purification et conditionnement** (génie des procédés)
6. **Produit fini prêt à l'emploi** (étude clinique)

Biosimilaires - Rationnel de développement

Les 1^{ères} protéines recombinantes ont été enregistrées il y a plus de 20 ans

→ **Nombreux changements** dans la production au cours de la vie de ces spécialités

- Un nouveau dossier est systématiquement soumis aux autorités réglementaires
- En 13 ans, l'EMA a approuvé 429 AMM et revu 8846 variations, soit près de 3 variations / an / produit !

→ **Immenses progrès** réalisés en biologie moléculaire et culture cellulaire

- Meilleure technique analytique menant à des produits mieux contrôlés
- Meilleure technique de purification
- Culture cellulaire sans sérum
- Meilleure stabilité génétique, clone sans antibiotique pour sélection
- Meilleur rendement (1 à 2 log: 100 mg/L → 10 g/L)

A l'écheance des brevets :
Opportunité de produire de nouvelles versions
de qualité optimisée

Médicament biosimilaire - Définition

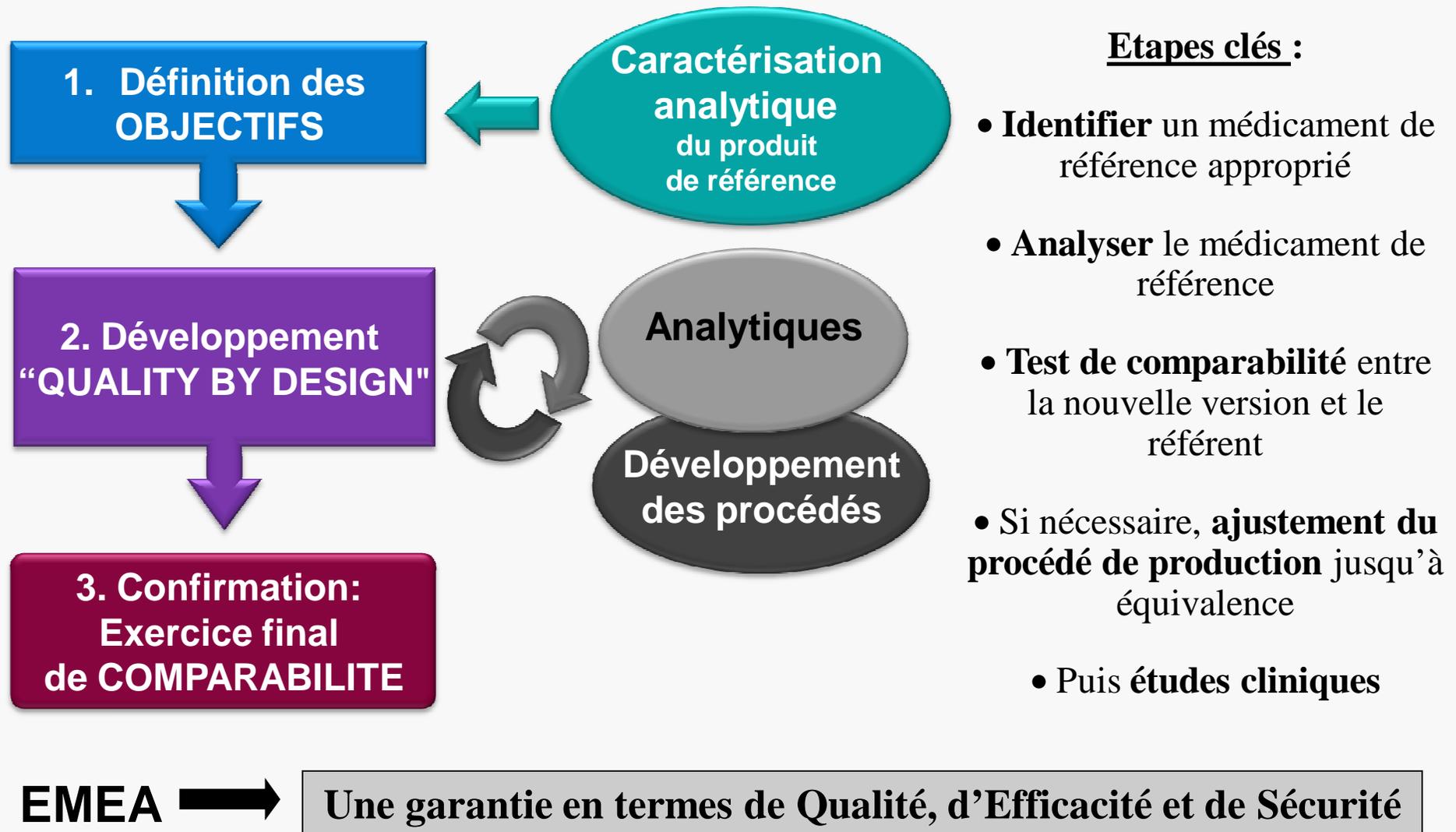
- “Biosimilaire” est un terme réglementaire européen
- Un médicament biosimilaire présente les mêmes caractéristiques que le médicament biologique de référence sur les points suivants :
 - ✓ Principe actif
 - ✓ Forme pharmaceutique
 - ✓ Propriétés physico-chimiques et biologiques
 - ✓ Equivalence en termes d’innocuité et d’efficacité

A Biosimilar is NOT a Generic Biopharmaceutical

BIOGENERICS do not exist



Principes EMEA de développement des biosimilaires - Comparabilité



Biosimilaires - Exigences de développement

COMPARATEUR

BIOSIMILAIRE

QUALITE - FABRICATION

Démonstration de la qualité du produit

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

PRE-CLINIQUE

Pharmacodynamie (PD): tests *in vitro* & *in vivo*.
Toxicologie: études doses répétées et tolérance locale

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)

Equivalence PK & PD **vs produit d'origine**
Pas de dose-réponse (phase II)
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)

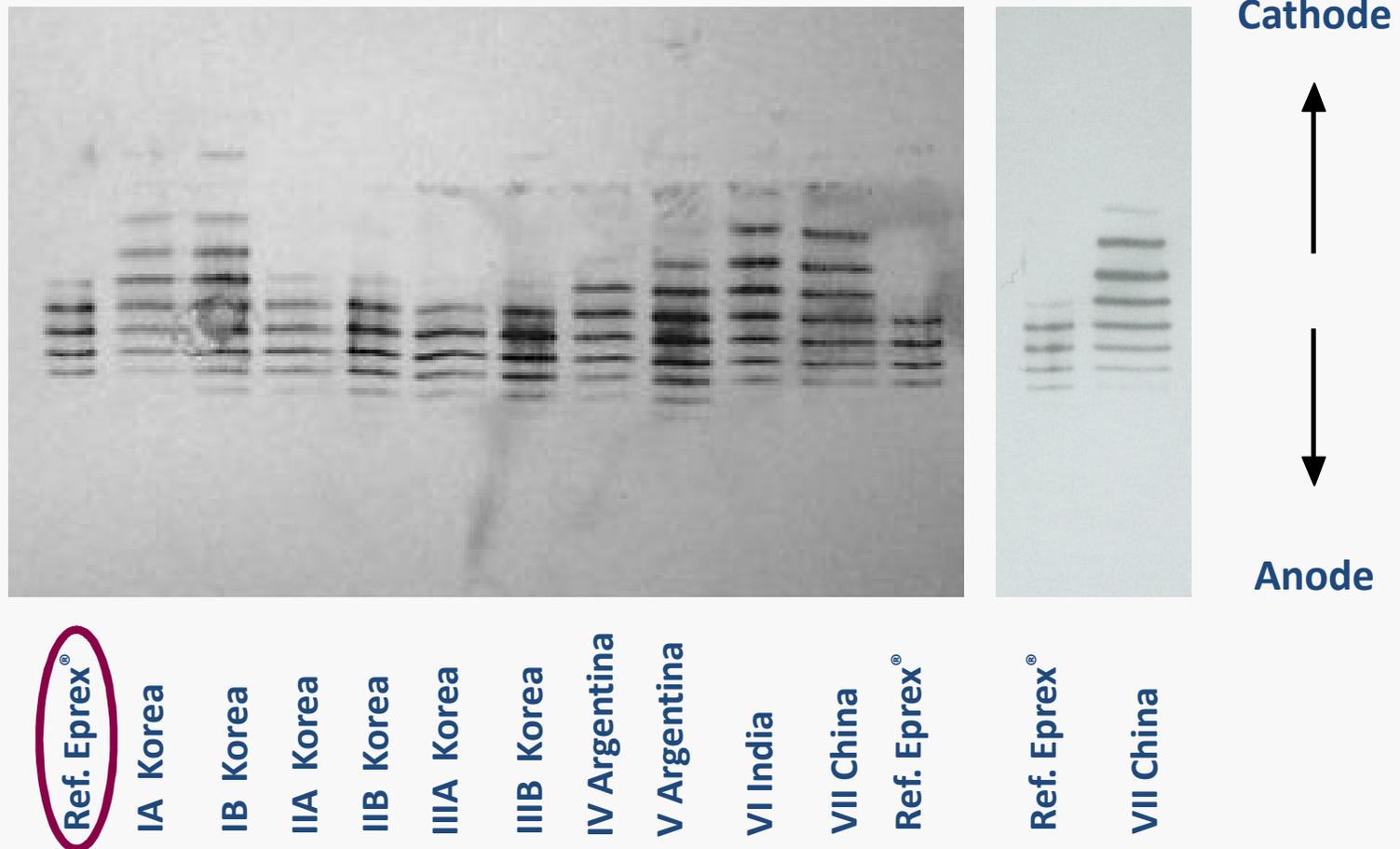
Durée & Coût

5 à 10 ans
Environ **100 millions d'euros**

3 à 5 ans
30 à 50 millions d'euros

Gels d'électrophorèse de rhu EPO non autorisées par l'EMEA

→ Ce ne sont pas des médicaments “biosimilaires”



Comparabilité physico-chimique

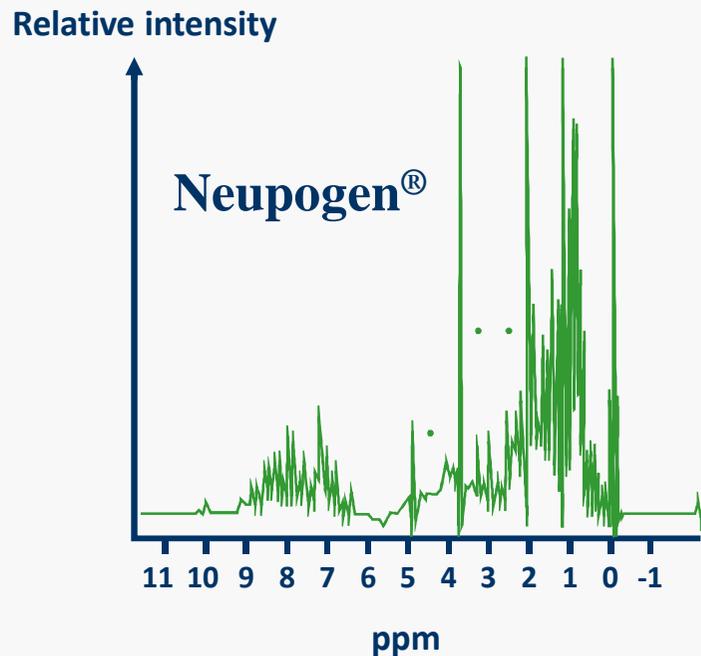
Molecular attribute	Methods	Zarzio®	Neupogen®	International standard
Composition, primary structure	Peptide map (LC-MS), peptide mass fingerprint (MALDI-MS), MALDI-TOF, sequencing	✓	✓	✓
Higher-order structure, conformation	Far and near UV CD spectroscopy, thermal stability, NMR, SPR, ELISA	✓	✓	✓
Polarity, charge, isoforms	RP-HPLC, CZE	✓	✓	✓
Size, aggregates, physical conditions	SDS-PAGE/Coomassie, SEC, AF4, AUC	✓	✓	✓
Binding	Cell assays, SPR, ELISA	✓	✓	✓
Biological activity	Cell assays, <i>In vivo</i> assay	✓	✓	✓

NB: Zarzio® is a *non-glycosylated* protein - easier to characterise and prove physicochemical equivalence

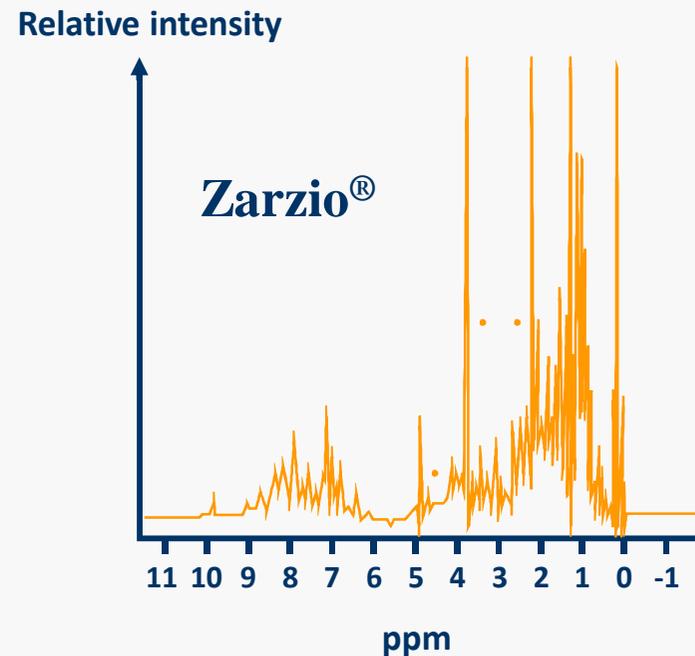
Spectre RMN versus comparateur

→ structures secondaire et tertiaire

Comparateur



Biosimilaire

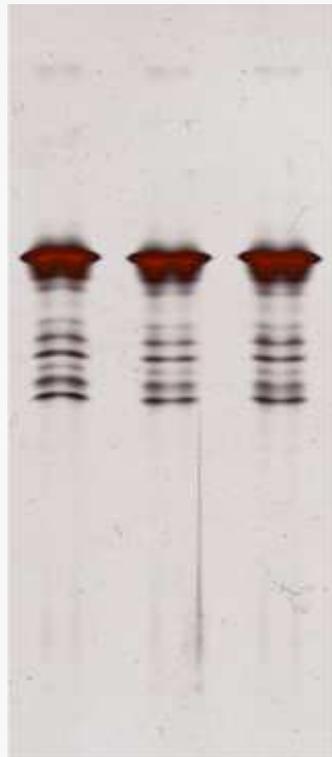


- Le spectre RMN correspond à l’empreinte structurelle de la protéine
 - Zarzio® montre un spectre RMN similaire à Neupogen®
- Structures secondaires et tertiaires comparables

Electrophorèse versus comparateur :

→ profil d'impuretés

Comparateur



3 lots de
Neupogen®

Biosimilaire



3 lots de
Zarzio®



Zarzio® présente un taux moindre d'impuretés par rapport au comparateur^{1,2}
(formes déaminées et oxydées)

1. Zarzio EPAR. Scientific discussion. EMEA 2008
2. Dossier AMM. 3.2.R p.22-23-58

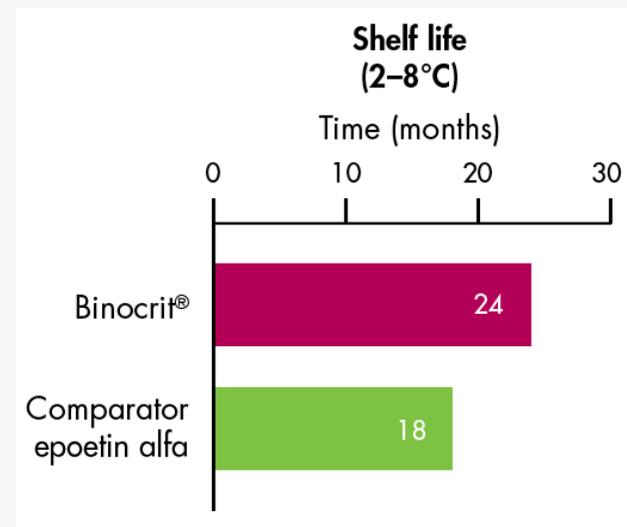
La Qualité, un thème dominant dans le développement d'un biosimilaire

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

International Guideline ICH Q8

Exemple du biosimilaire Binocrit (epoetine alpha):

- Il 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 humain¹”
- Sa **durée de conservation est supérieure** à celle du produit de référence



1. Binocrit EPAR. Scientific discussion EPAR 2007. RCP Binocrit

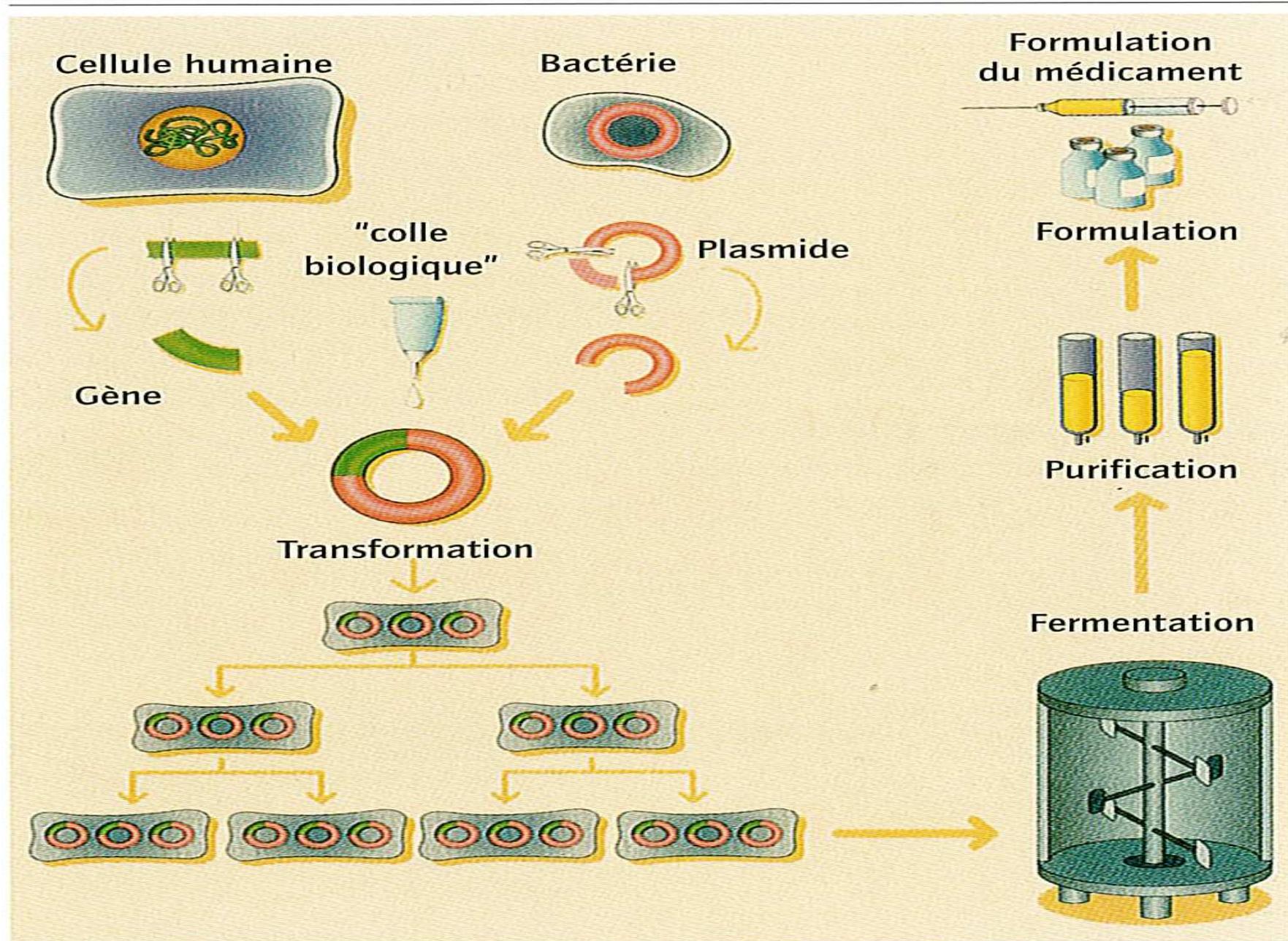
La bioproduction, toujours plus loin...

- La bioproduction introduit des modes de fabrication innovants nécessitant une plus grande technicité et une culture biologique...
- Le caractère innovant et la maturité relative des technologies de fabrication supposent la maîtrise d'un ensemble de compétences techniques et biologiques très pointues

		Technologies établies (Production à l'échelle industrielle)		Technologies en phase d'installation (Production de lots cliniques)
		Micro-organismes (Bactérie, levure,...)	Cellules animales	Animal transgénique (Lapin, brebis,...)
Étapes de fabrication	Production	<ul style="list-style-type: none"> • Fermentation • Bioréacteurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Culture cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Transgénèse • Embryologie • Animalerie
	Purification	<ul style="list-style-type: none"> • Extraction • Cristallisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Centrifugation • Chromatographie 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement enzymatique • Filtration

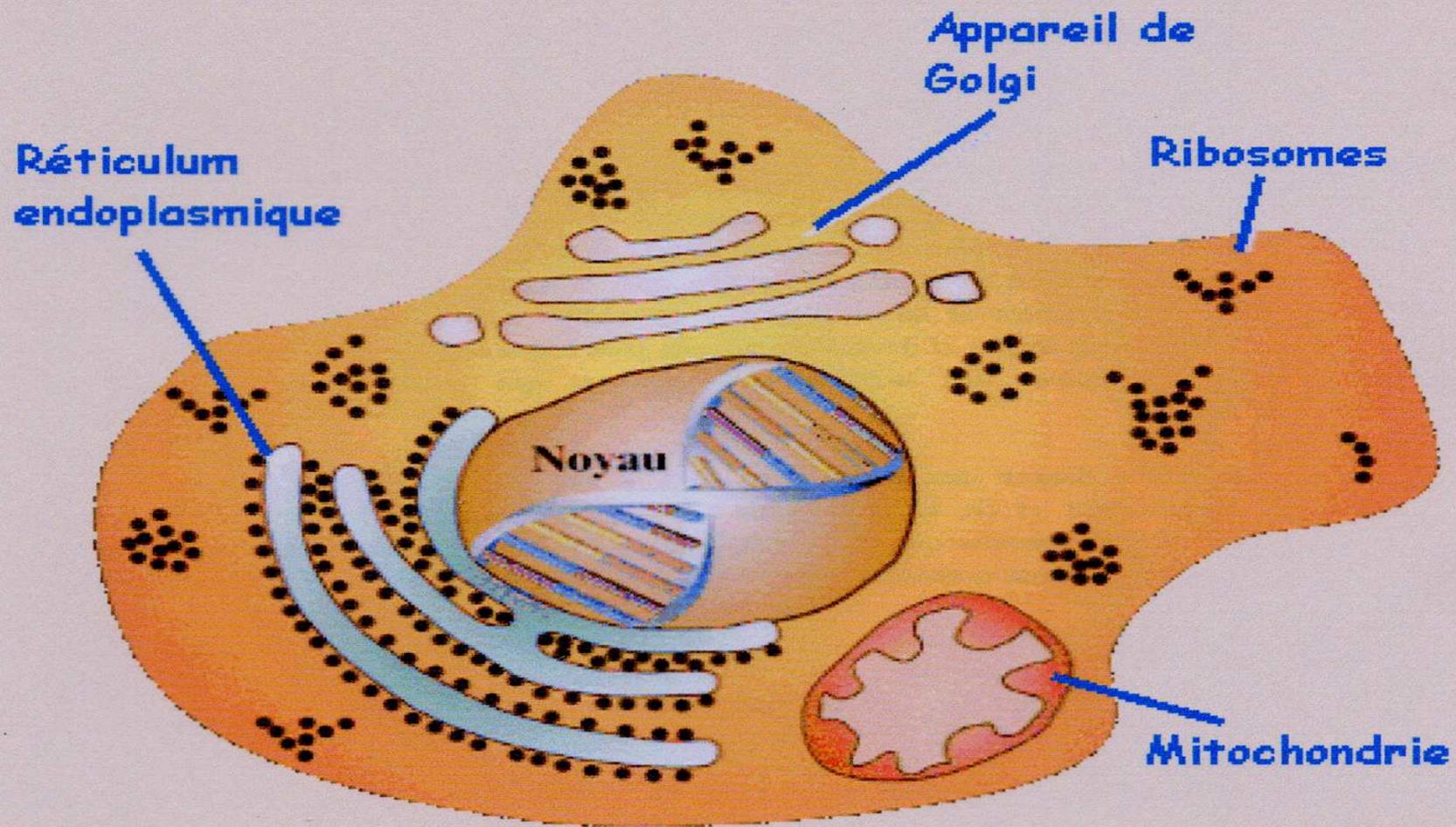
Source : LEEM

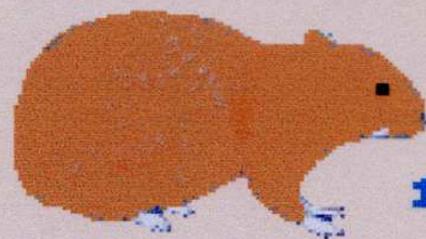
Merci



La technique de l'ADN recombinant

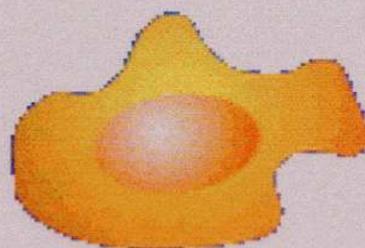
LA CELLULE (Mammifère)



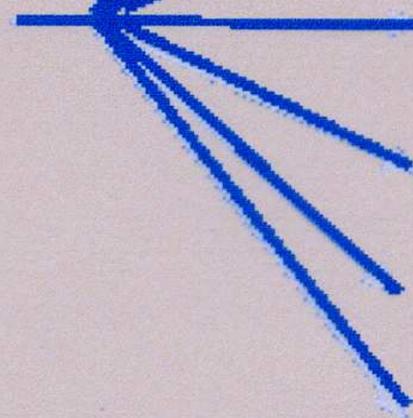


**Hamster
chinois**

1951



Cellules d'ovaire



**Lignée Cellulaire
CHO**

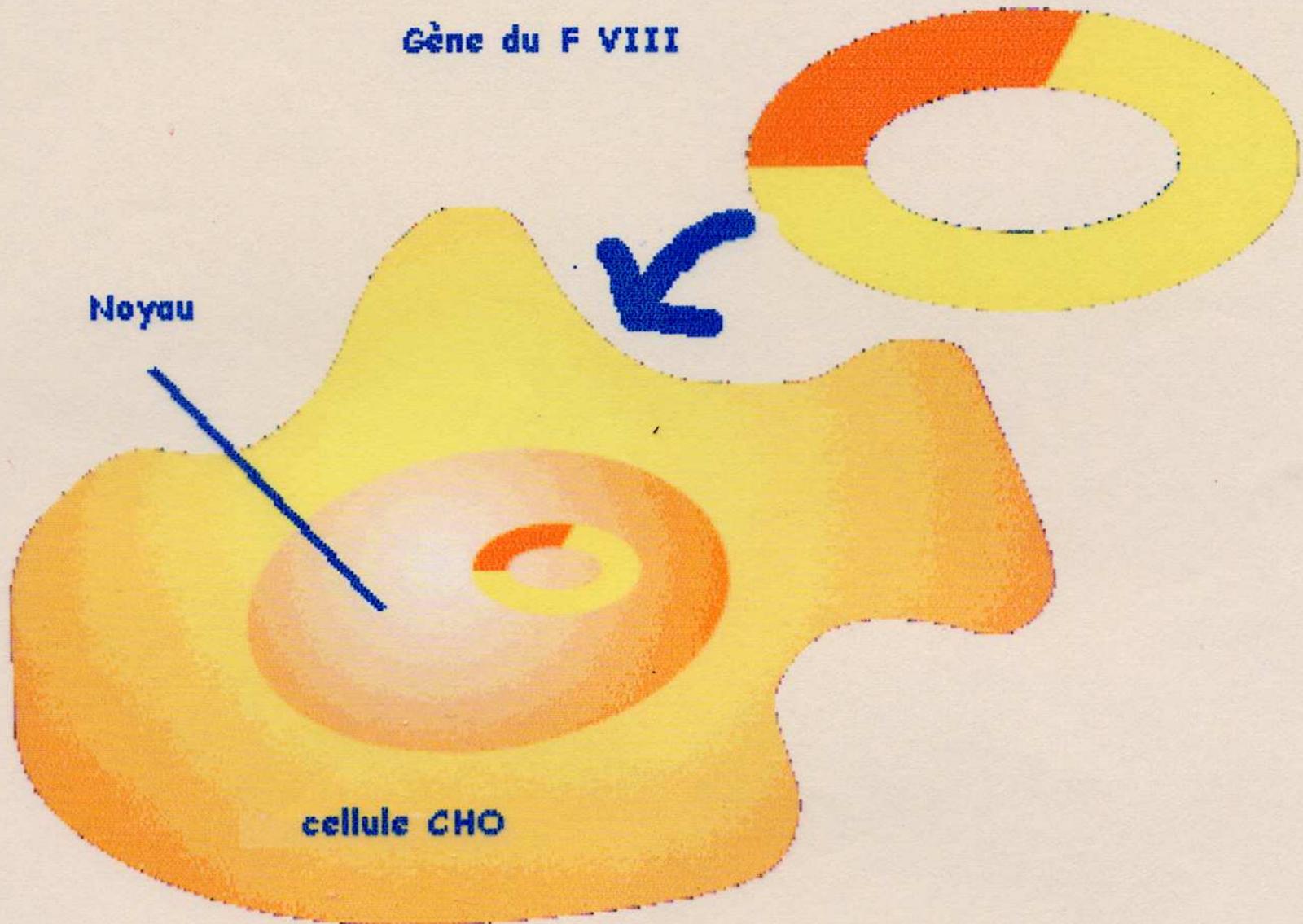


**Cellules capables
de se multiplier
en milieu de culture.**

Gène du F VIII

Noyau

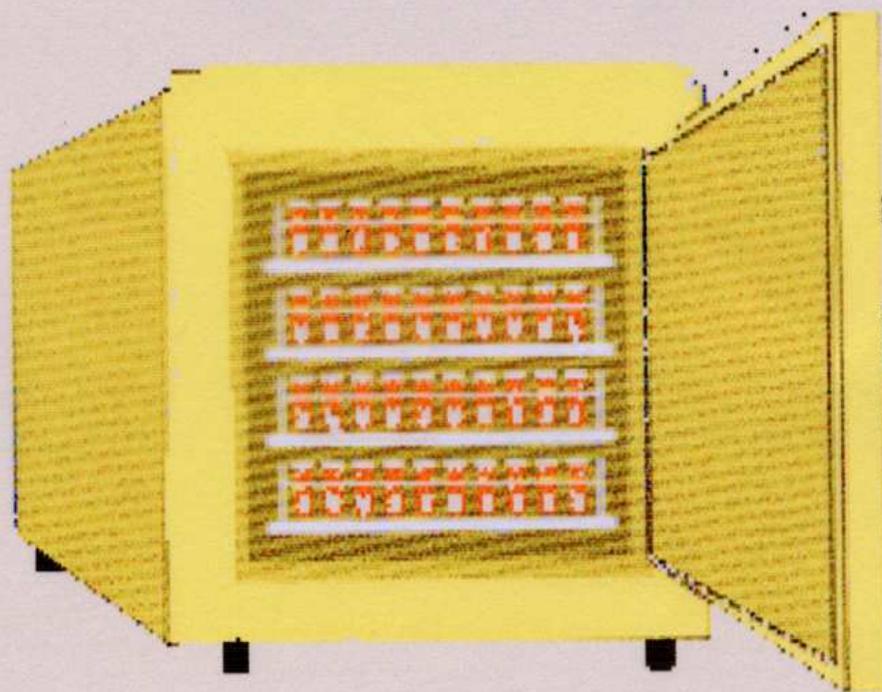
cellule CHO



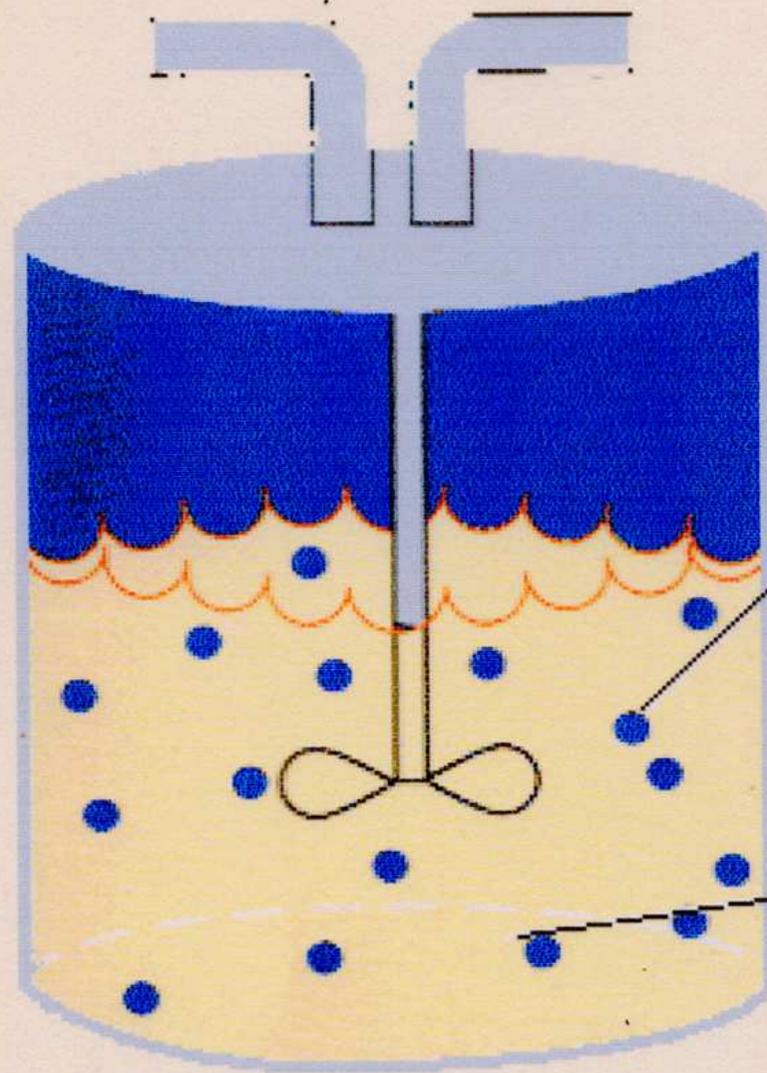
Cellules CHO identiques,
contenant le gène du
F VIII



Banque de cellules mère



Bioréacteur



Cellule CHO

Milieu

La Bioproduction introduit des modes de fabrication innovants nécessitant une plus grande technicité et une culture biologique...

- Le caractère innovant et la maturité relative des technologies de fabrication supposent la maîtrise d'un ensemble de compétences techniques et biologiques très pointues

		Technologies établies (Production à l'échelle industrielle)		Technologies en phase d'installation (Production de lots cliniques)
		Micro-organismes (Bactérie, levure,...)	Cellules animales	Animal transgénique (Lapin, brebis,...)
Étapes de fabrication	Production	<ul style="list-style-type: none"> • Fermentation • Bioréacteurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Culture cellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Transgénèse • Embryologie • Animalerie
	Purification	<ul style="list-style-type: none"> • Extraction • Cristallisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Centrifugation • Chromatographie 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement enzymatique • Filtration

- Malgré la création d'écoles spécialisées en Biotechnologie dont les formations sont jugées globalement satisfaisantes, des besoins restent non satisfaits
 - La volonté d'une plus grande spécialisation des ingénieurs et des doctorants, importante à la fois en phase d'installation et pour l'optimisation des technologies établies
 - Une grande lacune : les compétences managériales, critiques en phase d'industrialisation
 - Selon les régions/établissements un manque de proximité entre organismes de formation et industriels a été constaté

