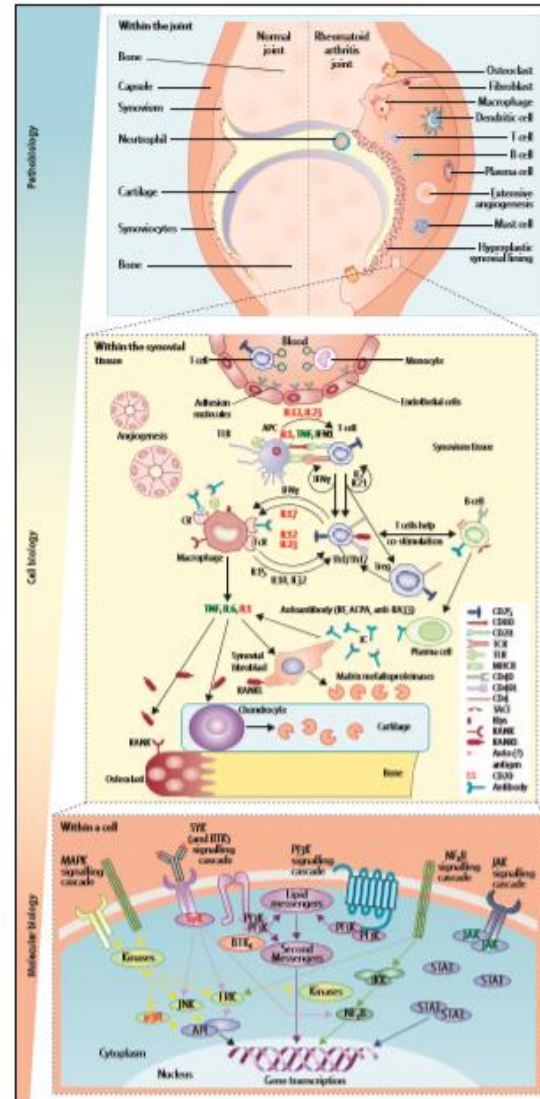


# Les thérapies ciblées en rhumatologie

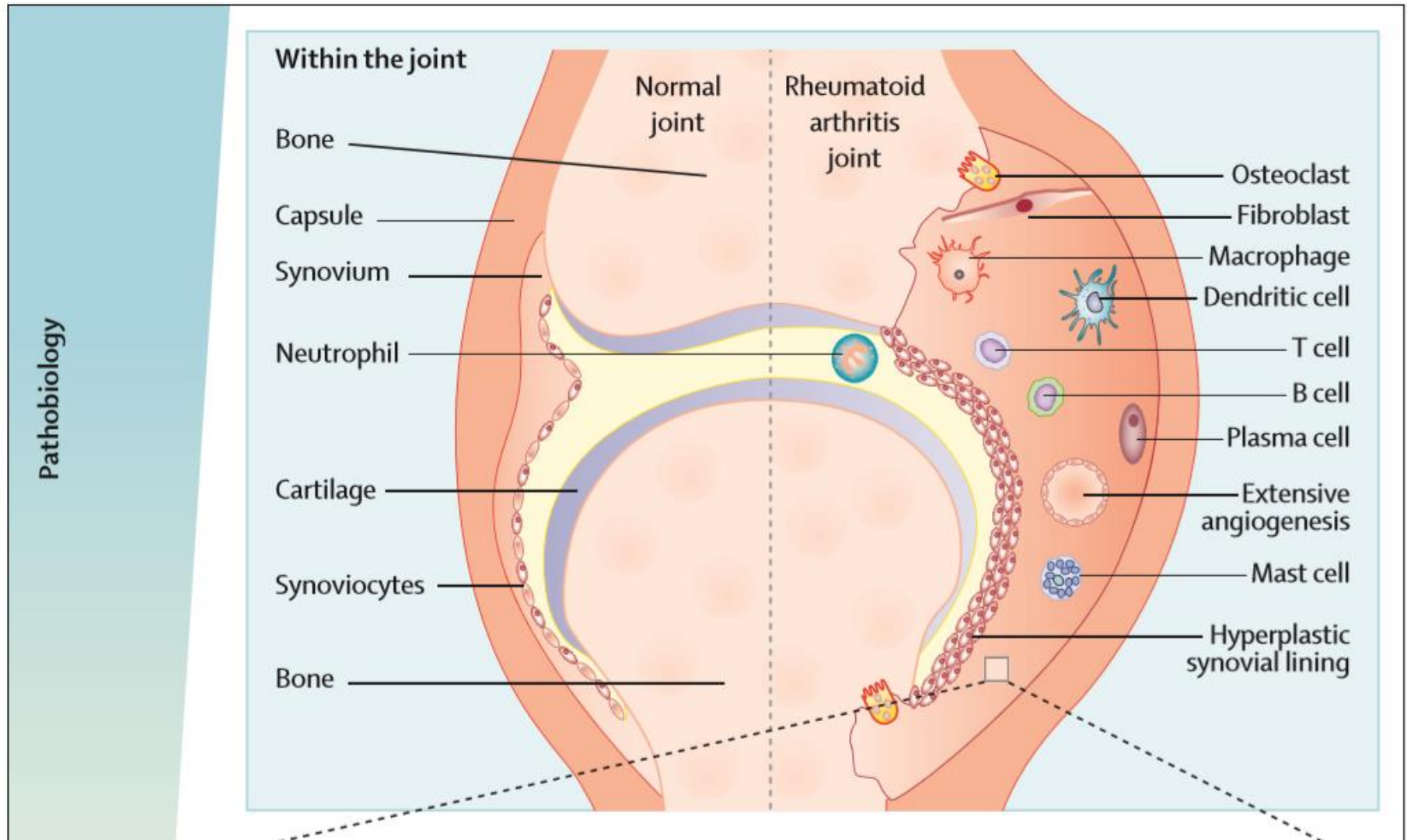
Pr Christian Marcelli  
Service de rhumatologie

# Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde

(Smolen JS. Lancet 2016)

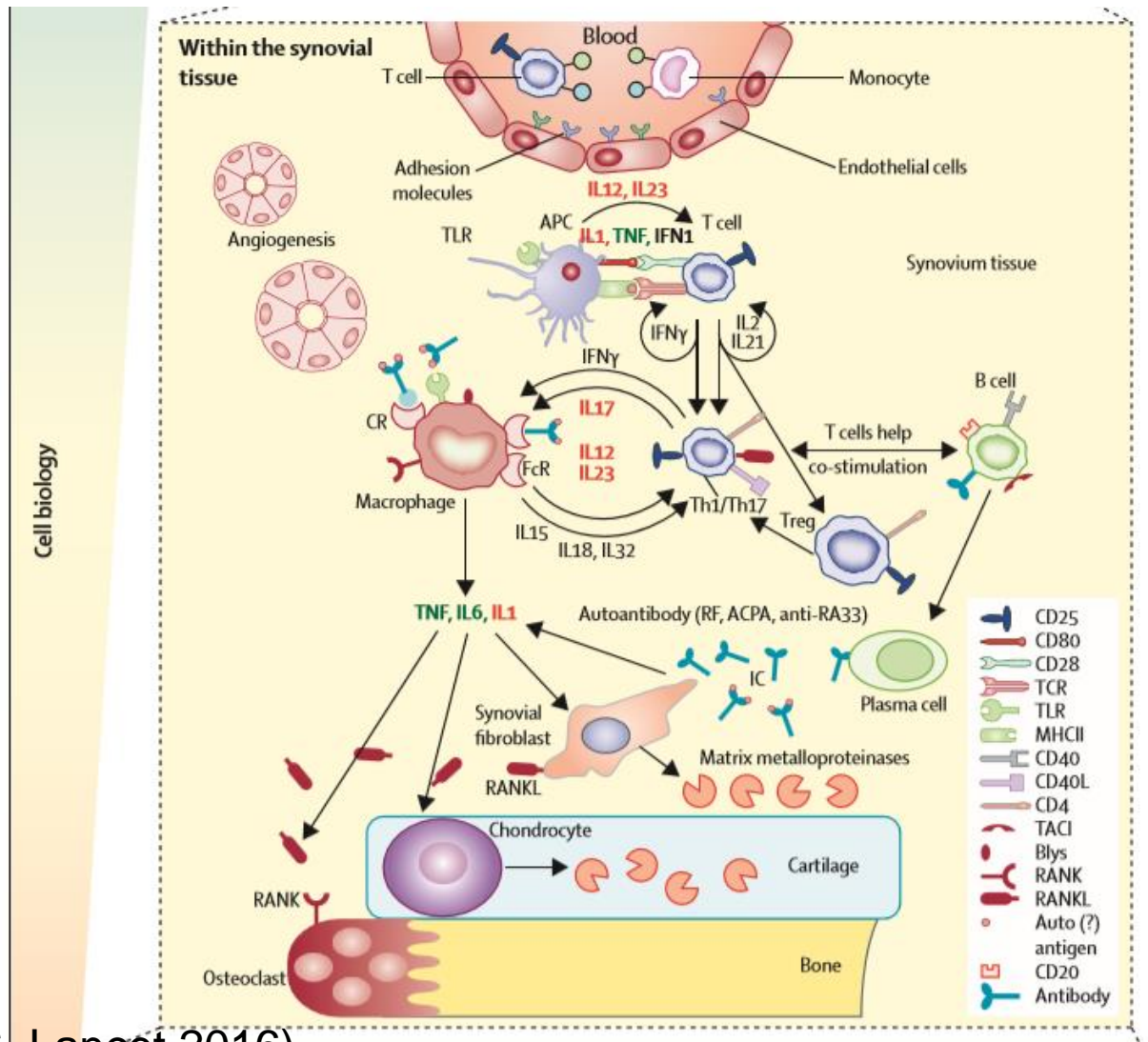


# Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde



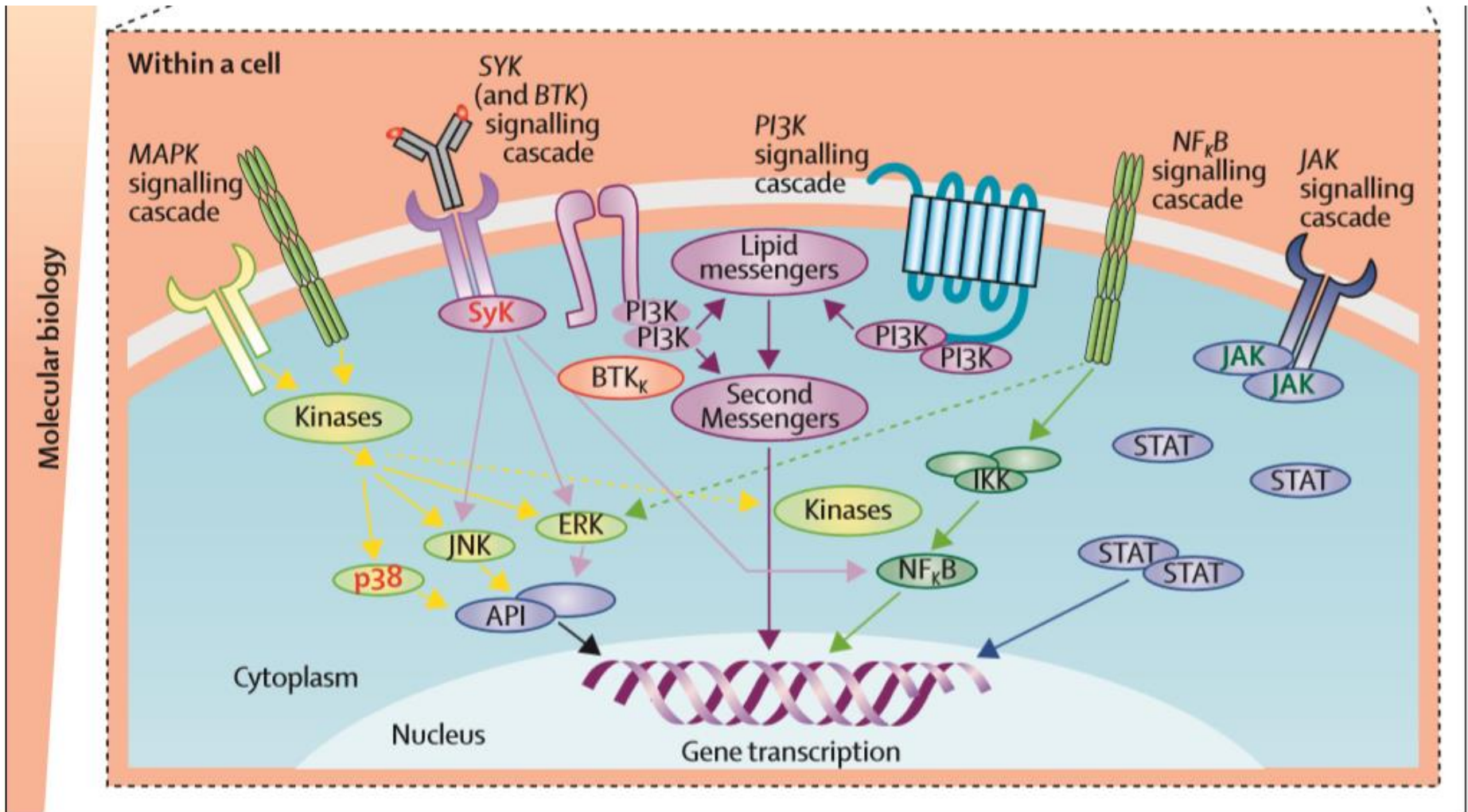
(Smolen JS. Lancet 2016)

# Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde



(Smolen JS. Lancet 2016)

# Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde



# Traitements de la polyarthrite rhumatoïde

---

## TRAITEMENTS DE FOND

### CONVENTIONNELS SYNTHÉTIQUES :

csDMARDs (*méthotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine*)

### CIBLÉS

#### SYNTHÉTIQUES CIBLÉS :

tsDMARD (*tofacitinib et baricitinib*)

#### BIOLOGIQUES : bDMARDs

- **originaux** : boDMARDs
- **biosimilaires** : bsDMARDs

# Les traitements synthétiques ciblés

---

## Les anti-JAK

| <b>dci</b>  | <b>Nom commercial</b>    | <b>Mécanisme d'action</b> | <b>AMM</b>       |
|-------------|--------------------------|---------------------------|------------------|
| baricitinib | OLUMIANT<br>cp 2 et 4 mg | JAK 1-2                   | PR<br>(4 mg)     |
| tofacitinib | XELJANZ<br>Cp 5 mg       | JAK 1-2-3                 | PR<br>(5 mg x 2) |

# Biomédicament - Définitions

---

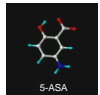
- Biomédicament: « tout médicament dont la substance est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite » (Code de la santé publique)
- En pratique: médicament issu des biotechnologies et des connaissances acquises au cours des dernières décennies sur le génome humain
- Biotechnologie: « toute application technologique utilisant des systèmes biologiques, des organismes vivants ou dérivés, pour produire ou modifier des produits et des procédés » (Convention de l'ONU sur la diversité biologique)



# « Chimiothérapie » versus « Biothérapie »

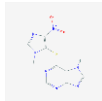
**CHIMIE**

**BioThérapie**



**5-ASA**

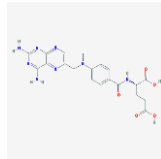
~0,15 kDa



**Azathioprine**

~0,3 kDa

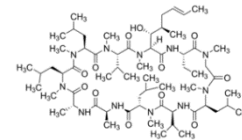
**x 2**



**Metho**

~0,45 kDa

**x 3**



**Cyclosporin A**

~1,2 kDa

**x 8**



**Anticorps  
monoclonaux**

~150 kDa

**x 1000**

# Biothérapies (Biologiques ciblés)

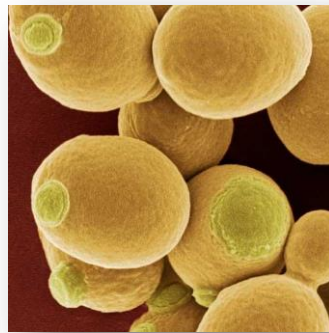
---

## Les médicaments biologiques sont issus de systèmes cellulaires vivants

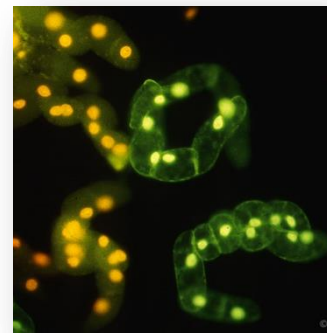
- Les médicaments biologiques incluent les protéines, comme les hormones (hormones de croissance, insulines, érythropoïétines); les enzymes naturellement produites par le corps humain; et les anticorps.
- Les médicaments biologiques sont produits grâce à des organismes vivants, y compris des plantes, des animaux et des microorganismes comme les levures, les virus ou les bactéries.



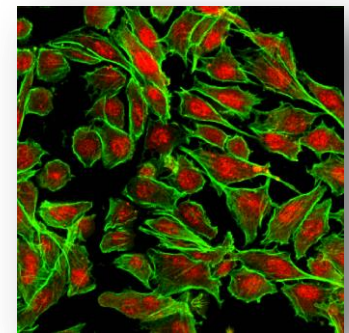
*E. coli*



Levure



Cellules de plantes  
(ex. plant de tabac)



Cellules animales  
(ex. cellules CHO)

# Les différentes biothérapies immunosuppressives

---

## Les anti-TNF

| <b>dci</b> | <b>Nom commercial</b>  | <b>Mécanisme d'action</b>                   | <b>AMM</b>  |
|------------|--|---|---|
| infliximab | REMICADE<br>FLIXABI, INFLECTRA,<br>REMSIMA, ZESSLY                           | Ac monoclonal<br>chimérique<br>homme/souris | PR, SPA, Rh Pso, Crohn,<br>RCUH, Psoriasis                                    |
| adalimumab | HUMIRA<br>AMGEVITA,<br>CYLTEZO,<br>HALIMATOZ,<br>HELFYA, IMRALDI<br>SOLYMBIC | Ac monoclonal<br>humain<br>recombinant      | PR, arthrite juvénile<br>idiopathique, SPA, Rh Pso,<br>Crohn, RCUH, Psoriasis |

# Les différentes biothérapies immunosuppressives

---

## Les anti-TNF

| <b>dci</b>         | <b>Nom commercial</b>                   | <b>Mécanisme d'action</b>        | <b>AMM</b>                 |
|--------------------|---|----------------------------------|----------------------------|
| étanercept         | ENBREL<br>BENEPALI<br>ERELZI<br>LIFMIOR | récepteur soluble                | PR, SPA, Rh Pso, Psoriasis |
| certolizumab pégol | CIMZIA                                  | Ac monoclonal humain recombinant | PR, SPA, Rh Pso            |
| golimumab          | SIMPONI                                 | Ac monoclonal humain recombinant | PR, SPA, Rh Pso, RCUH      |

# Les différentes biothérapies immunosuppressives

---

## Anti-IL1

| <b>dci</b> | <b>Nom commercial</b> | <b>Mécanisme d'action</b>       | <b>AMM</b> |
|------------|-----------------------|---------------------------------|------------|
| anakinra   | KINERET               | antagoniste du récept. de l'IL1 | PR         |

## Anti-IL6

| <b>dci</b>  | <b>Nom commercial</b> | <b>Mécanisme d'action</b> | <b>AMM</b> |
|-------------|-----------------------|---------------------------|------------|
| tocilizumab | ROACTEMRA             | Ac anti-recepteur IL6     | PR         |
| sarilumab   | KEVZARA               | Ac anti-recepteur IL6     | PR         |

# Les différentes biothérapies immunosuppressives

---

## Anti-lymphocytes B

| <b>dci</b> | <b>Nom commercial</b>       | <b>Mécanisme d'action</b>                   | <b>AMM</b>                |
|------------|-----------------------------|---|---------------------------|
| rituximab  | MABTHERA<br>Biosimilaires x | Ac monoclonal<br>chimérique<br>homme/souris | PR<br>(LLC,<br>lymphomes) |

## Anti-lymphocytes T

| <b>dci</b> | <b>Nom commercial</b> | <b>Mécanisme d'action</b>                                | <b>AMM</b>                               |
|------------|-----------------------|--|--|
| abatacept  | ORENCIA               | prot. de fusion<br>inhibant la co-<br>stimulation des LT | PR, arthrite<br>juvénile<br>idiopathique |

# Les différentes biothérapies immunosuppressives

---

## Anti-IL12/IL23

| <b>dci</b>  | <b>Nom commercial</b> | <b>Mécanisme d'action</b>   | <b>AMM</b>          |
|-------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------|
| ustekinumab | STELARA               | Anticorps anti-IL12 et IL23 | Rhum Pso, psoriasis |

## Anti-IL17

| <b>dci</b>  | <b>Nom commercial</b> | <b>Mécanisme d'action</b> | <b>AMM</b>    |
|-------------|-----------------------|---------------------------|---------------|
| secukinumab | COSENTYX              | Ac anti-IL17              | SPA, Rhum Pso |
| ixekizumab  | TALTZ                 | Ac anti-IL17              | SPA, Rhum Pso |

# Caractéristiques communes aux thérapies ciblées immunosuppressives

---

- Les biologiques sont administrés uniquement par voie parentérale (IV ou SC); les synthétiques par voie orale
- Dans la PR, leur efficacité est souvent accentuée par l'association à un traitement de fond « classique » (DMARD), en particulier au méthotrexate
- Elles partagent les mêmes risques d'effets secondaires:
  - BIOmédicaments  $\Rightarrow$  risque d'allergie
  - immunodépression  $\Rightarrow$  risque d'infection, crainte du risque de cancer



# Bilan pré-thérapeutique

---

- 3 objectifs essentiels:
  - Caractériser le stade évolutif de la maladie = bilan de référence pour le suivi ultérieur
  - Rechercher des contre-indications formelles ou relatives au traitement
  - Proposer des mesures visant à limiter le risque d'effet indésirable ou de complication =  
EDUCATION THERAPEUTIQUE +++

(voir les fiches du CRI sur le site: [http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index\\_fiche\\_antitnf.asp](http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index_fiche_antitnf.asp))

# Contre-indications formelles

---

- Infection évolutive ou risque infectieux important
- Cancer évolutif ou traité depuis moins de 5 ans
- Insuffisance cardiaque sévère
- Antécédent de SEP, névrite optique, neuropathie démyélinisante

# Contre-indications relatives

---

- Tuberculose latente (test Quantiféron) ⇒ traitement par Rifinah avant la biothérapie
- Hépatite virale chronique ⇒ avis spécialisé
- Lésions cutanées précancéreuses ⇒ avis spécialisé
- Grossesse ou désir de grossesse
- Vaccinations incomplètes ⇒ vacciner
- Vaccins vivants: vacciner puis débiter la biothérapie (fièvre jaune++)

# Modalités d'administration

---

- **Voie IV** (REMICADE, MABTHERA, ROACTEMRA, ORENCIA):
  - Uniquement en milieu hospitalier (risque allergique)
  - Prévention des réactions allergiques (corticoïde et/ou antihistaminique IV, surtout au début du Tt)
- **Voie SC:**
  - Importance de l'éducation thérapeutique++
  - Prévention et gestion des effets secondaires (par exemple, les réactions cutanées aux points d'injection)

# Surveillance

---

- De l'efficacité:
  - Clinique: douleur, signes inflammatoires, asthénie, consommation d'AINS/antalgiques
  - Biologique: VS, CRP
  - Radiographique: PR ++ (radios mains-pieds )
  - Echographique: PR++

# Surveillance

---

- De la tolérance

- Clinique:

- réactions allergiques: fréquentes, surtout au début; rarement graves, mais imprévisibles
    - Infections: sévères = environ 5 cas pour 100 patients-années, quelle que soit la biothérapie; importance du dépistage des infections latentes et de l'éducation thérapeutique
    - Cancers: à ce jour pas de preuve formelle d'une augmentation de l'incidence des tumeurs solides; augmentation faible du risque de K cutané (baso- et spinocellulaire) et de lymphome sous anti-TNF

# Surveillance des thérapies ciblées

---

- De la tolérance
  - Biologique: tous les 3 mois environ
    - anti-TNF, MABTHERA, ORENCIA: NFS, bilan hépatique
    - ROACTEMRA: NFS, bilan hépatique et lipidique
    - KINERET: NFS
  - Synthétiques: tous les 3 mois (NFS, créatinine, transaminases)

---

# Les biosimilaires



# Biosimilaires

---

## Quelques définitions

EUROPEAN  
MEDECINES  
AGENCY <sup>(6,7)</sup>

*« Un biosimilaire est un produit médicamenteux contenant une version de la substance active d'un médicament biologique déjà autorisé (médicament de référence). Un exercice de comparabilité exhaustif permet la démonstration de la similarité entre le biosimilaire et le médicament biologique de référence en termes d'activité biologique, de sécurité et d'efficacité. »*

### MEDICAMENTS BIOLOGIQUES

Dérivés ou produits à partir d'organismes vivants par des procédés de fabrication biotechnologiques

### MEDICAMENT BIOLOGIQUE DE RÉFÉRENCE

Médicament de référence utilisé comme modèle pour le développement des biosimilaires

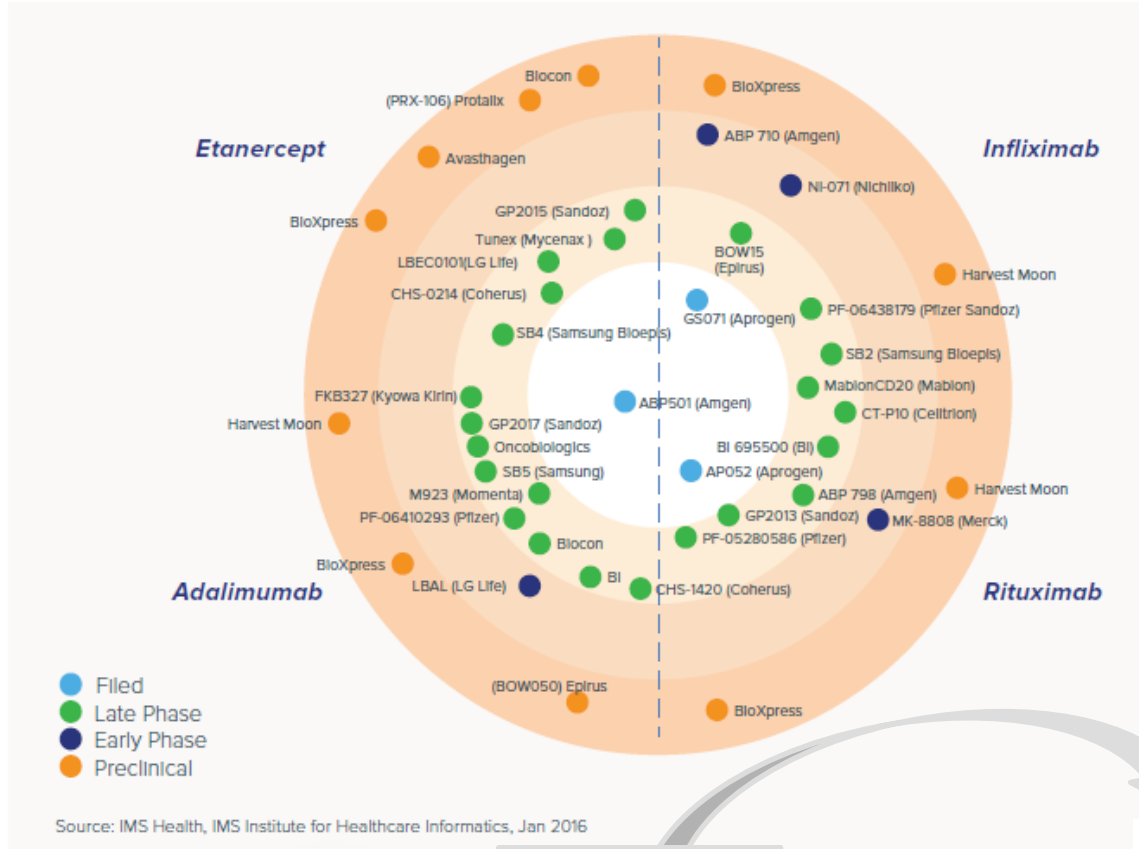
### BIOSIMILAIRES

Médicament biologique commercialisé après la chute du brevet du médicament de référence

# Surveillance

## Le « PIPELINE » biosimilaire mondial ...

Exhibit 6: Biosimilars in the Pipeline



21 BioS  
actuellement

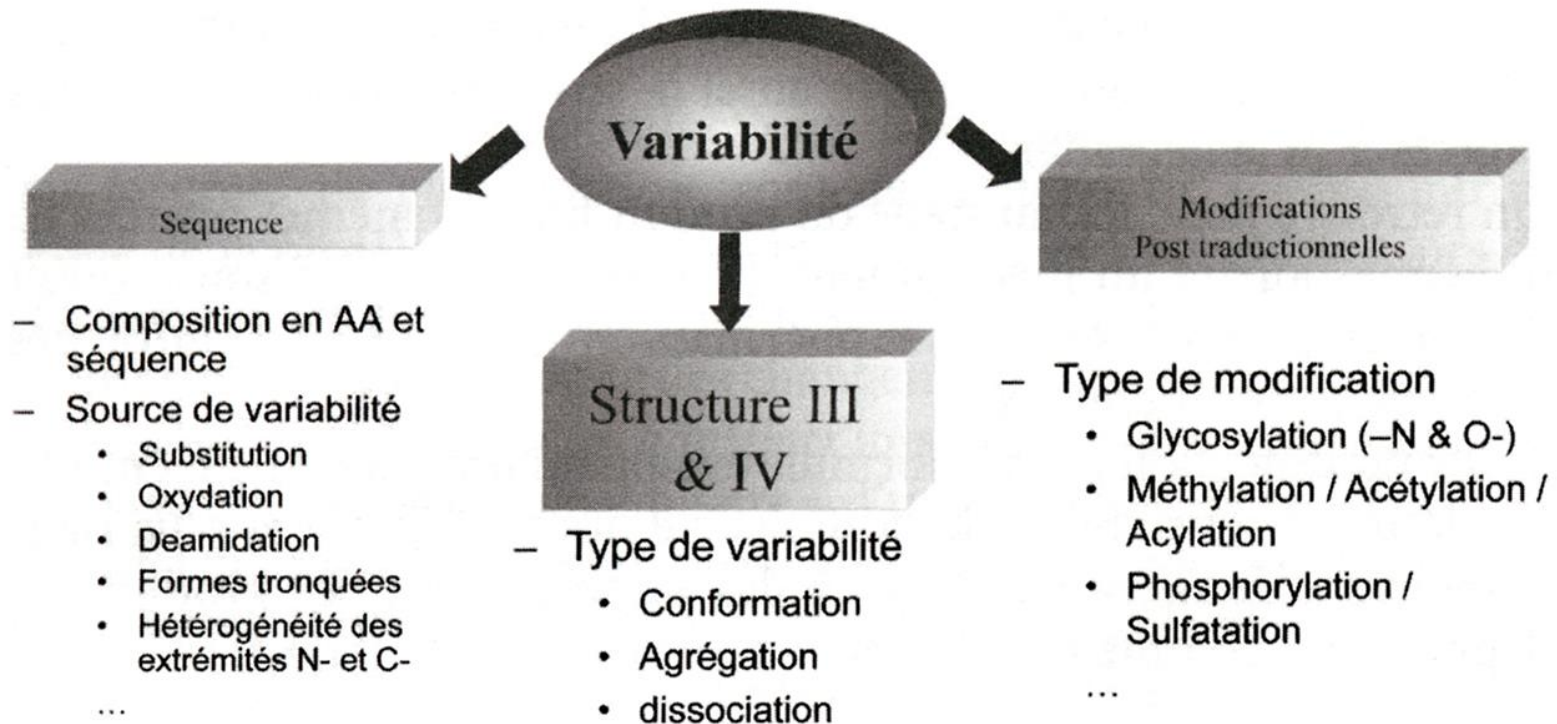


> 50 BioS en  
développement

(dont Certolizumab,  
Tocilizumab, Golimumab,  
Cetuximab et  
Ranibizumab)

# Biosimilaires

... Non « identiques » !



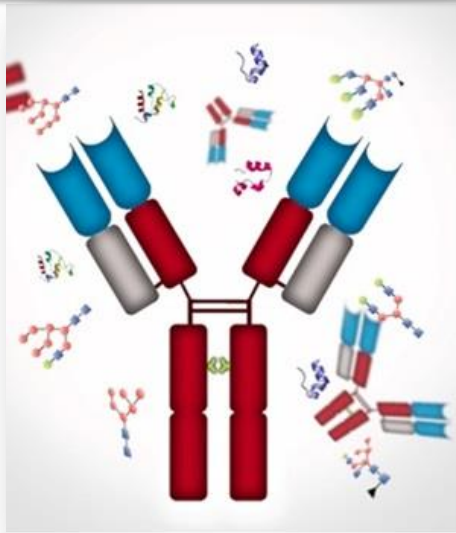
**Fig. 4** – Structure moléculaire: source de variabilité et d'hétérogénéité.

# Biosimilaires

## Le processus de fabrication

- Le processus de développement et fabrication des médicaments biologiques est complexe, il comprend des étapes essentielles propres à chaque fabricant.<sup>1</sup>

Les fabricants de médicaments biosimilaires doivent utiliser l'ingénierie inverse pour pouvoir caractériser les composés du médicament d'origine<sup>2</sup>



En outre, la production de médicaments biosimilaires nécessite un niveau d'expertise technique avancé et un environnement contrôlé<sup>3</sup>



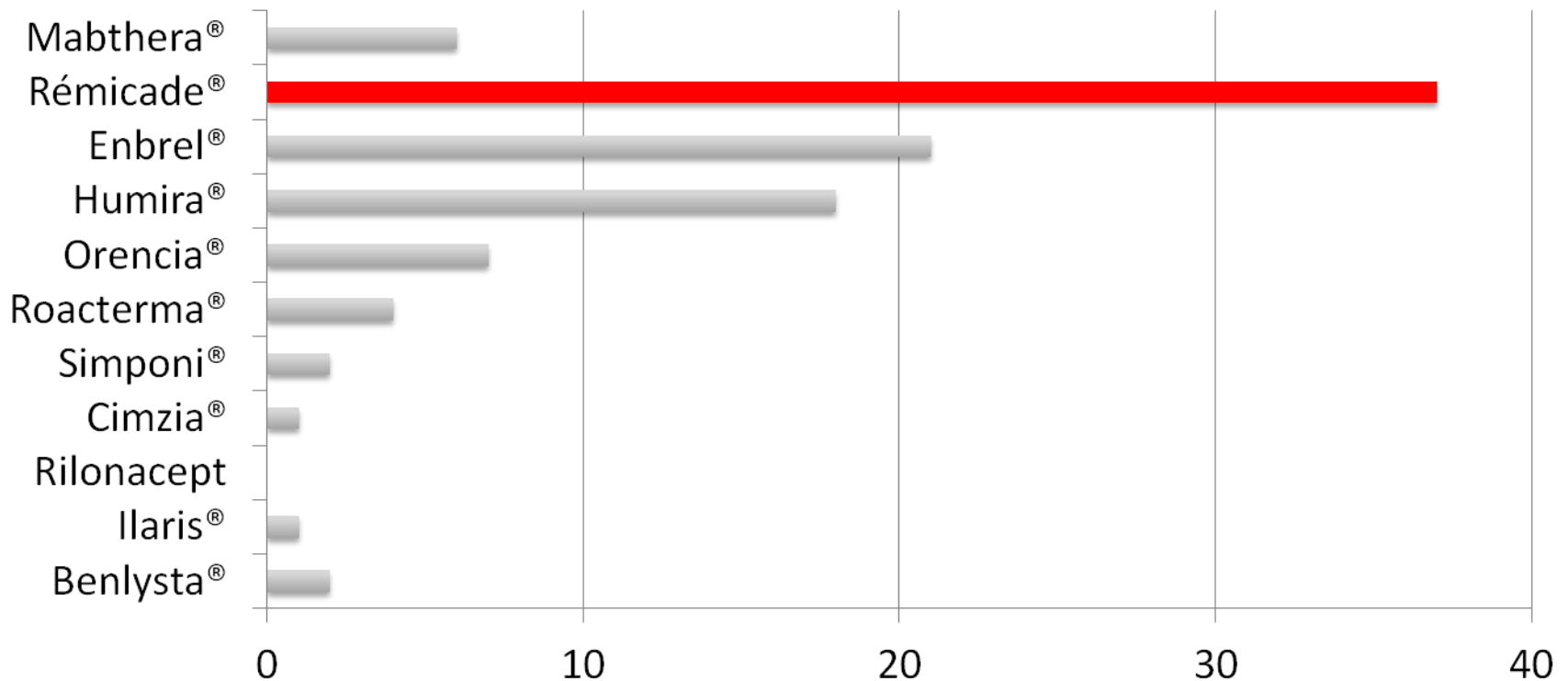
1. Abraham J. Semin Oncol. 2013;40 Suppl 1:S5-24. 2. Price WN 2nd, Rai AK. Science. 2015;348:188-9.

3. Consensus Information Paper 2013. What you need to know about biosimilar medicinal products. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf). Accessed April 2015.

# Biosimilaires

« Le princeps d'aujourd'hui est un « biosimilaire » du princeps d'hier ! »

Nombre de modifications du procédé de fabrication depuis l'enregistrement



# Biosimilaires

## Le programme de développement

(réglementation européenne)

|                        | Voie classique                   | Voie biosimilaire              | Voie générique              |
|------------------------|----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Procédé de fabrication | Chimique ou Biologique           | Biologique                     | Chimique                    |
| Durée de développement | ~ 8 à 10 ans                     | ~ 5 à 6 ans                    | ~ 1 à 3 ans                 |
| Coût de développement  | 600 à 800 M€                     | 200 à 300 M€                   | 1 à 3 M€                    |
| Dossier pré-clinique   | Pharmacodynamie et Toxicologie   | Pharmacodynamie et Toxicologie | Dossier biblio.             |
| Dossier clinique       | Phase I<br>Phase II<br>Phase III | Phase I<br>-<br>Phase III      | Dossier biblio.<br>clinique |

# Biosimilaires

---

## Le programme de développement (réglementation européenne)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Le but du processus d'approbation de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) pour les médicaments biosimilaires est de démontrer qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de sécurité ou d'effet thérapeutique entre les médicaments biosimilaires et le biomédicament de référence.
- Les directives de l'EMA indiquent que des tests d'immunogénicité doivent être menés lors du test de comparabilité et après approbation.

1. Consensus Information Paper 2013. What you need to know about biosimilar medicinal products. Available from: [http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars\\_report\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf). Accessed June 2015.

2. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. 18 December 2014. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf). Accessed June 2015.

# Definitions Européennes



- **Substitution:** Pratique consistant à délivrer un médicament à la place d'un autre équivalent et interchangeable, **au niveau de la pharmacie, sans consulter le prescripteur.**
- **Interchangeabilité ou « switch » :** Pratique médicale consistant à échanger un médicament contre un autre qui est censé produire les mêmes effets cliniques dans un cadre clinique donné et pour chaque patient, **à l'initiative ou avec l'accord du prescripteur.**



# Biosimilaires

---

## ⇒ Quid de l'interchangeabilité ?

Sept. 2013



« L'ANSM recommande, après une première administration, de ne pas modifier le produit administré au patient afin :

- de limiter les risques d'immunisation
- et d'assurer la traçabilité du suivi de pharmacovigilance. »



Avril 2016

“ Avec plus de 9 ans de recul sur les Biosimilaires, l'ANSM a décidé de faire évoluer sa recommandation vers une position médiane européenne ”

L'interchangeabilité est **permise sous conditions strictes** :

- Information du Patient
- Traçabilité assurée

**sur la base de la décision médicale !**



c B G  
M E B  
College ter Beoordeling van Geneesmiddelen

# Biosimilaires

---

⇒ Quid de l'interchangeabilité ?

