



NOUVEAUTÉS THÉRAPEUTIQUES

JOURNÉE ACPHOS PRÉPARATEURS 24/04/2018

G. BINSON

GUILLAUME.BINSON@CHU-POITIERS.FR

DÉCLARATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS

- Aucun



BIOSIMILAIRES



LES BIOSIMILAIRES

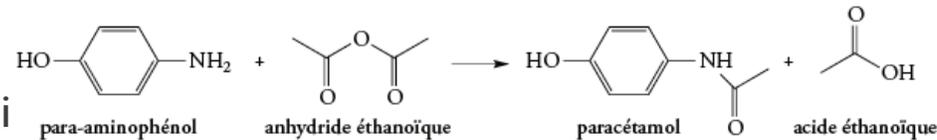
*issu du vivant
(par exemple une protéine)*

*cliniquement équivalent, comparable à un médicament
biologique de référence qui a déjà une AMM¹ et dont le
brevet est tombé dans le domaine public*

« **Bio**similaire »

MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

- Médicament « classique » : principe actif issu de la synthèse chimique



- Médicament biologique : princi

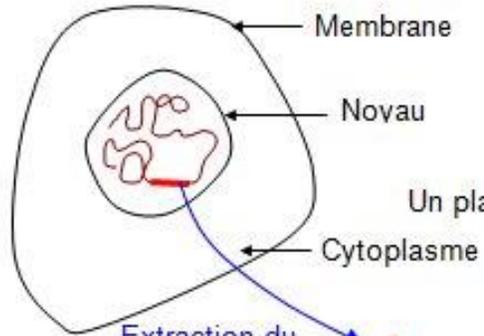
- Substances issus du vivant

- Procédé biotechnologique

- Exemple de l'insuline

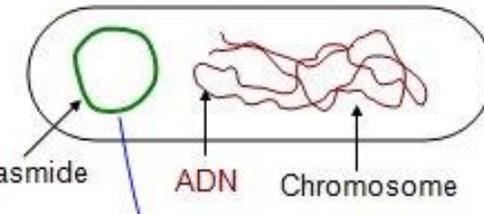


Une cellule



Extraction du gène codant la protéine recherchée

Escherichia coli (très agrandie)



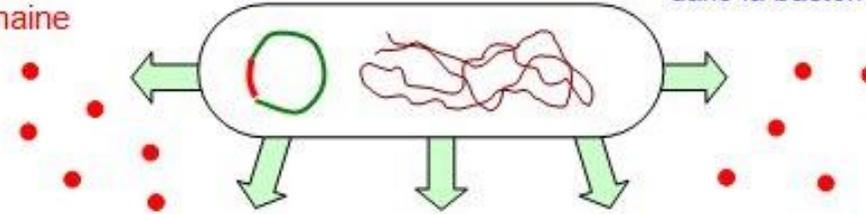
Extraction et ouverture du plasmide

Insertion du **transgène** humain dans le plasmide

Réinsertion du plasmide (**ADN recombiné**) dans la bactérie

© Georges Dolisi

Protéine humaine



La bactérie est un **organisme génétiquement modifié** (OGM). Elle synthétise la protéine humaine grâce au **transgène** présent dans son **ADN recombiné**. Des techniques basées sur le choc osmotique permettent de récupérer les protéines synthétisées.

Schéma simplifié de la transgénèse

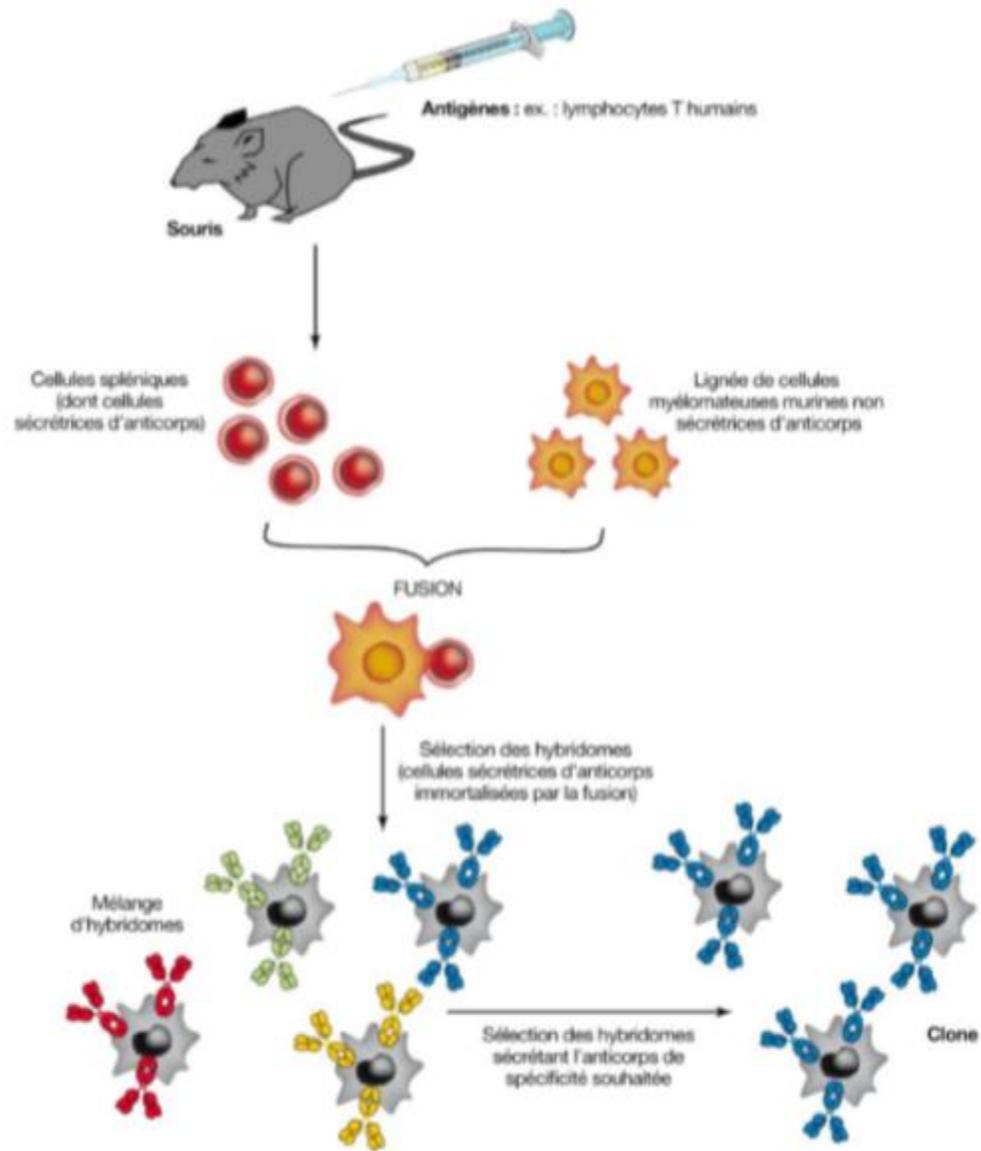


Figure 2. Technique des hybridomes (d'après Cartron G., 2007)

LES BIOSIMILAIRES

*issu du vivant
(par exemple une protéine)*

*cliniquement équivalent, comparable à un médicament
biologique de référence qui a déjà une AMM¹ et dont le
brevet est tombé dans le domaine public*

« Bio|similaire »

- Production à partir d'une source biologique
- Efficacité et effets indésirables équivalents à ceux du médicament biologique de référence
- Interchangeabilité (liste des médicaments biosimilaires)

BIOSIMILAIRE = GÉNÉRIQUE ?

■ Générique

- Qualité pharmaceutique (même composition qualitative et quantitative en PA que le princeps, même forme pharmaceutique)
- Bioéquivalence
- Pas d'essais cliniques

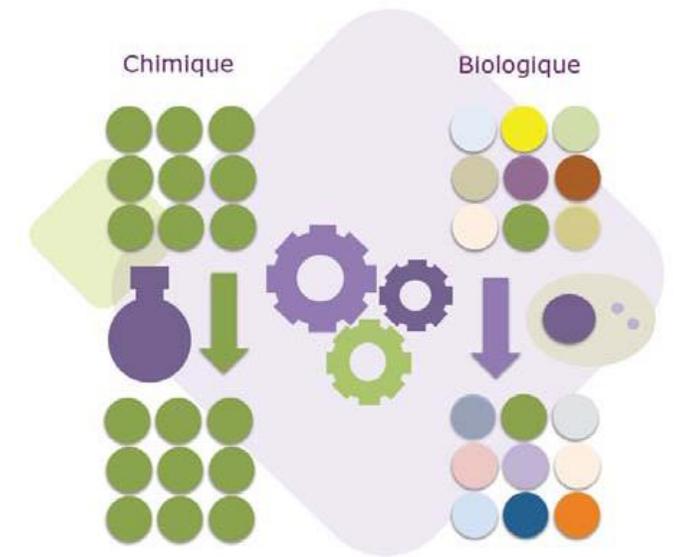
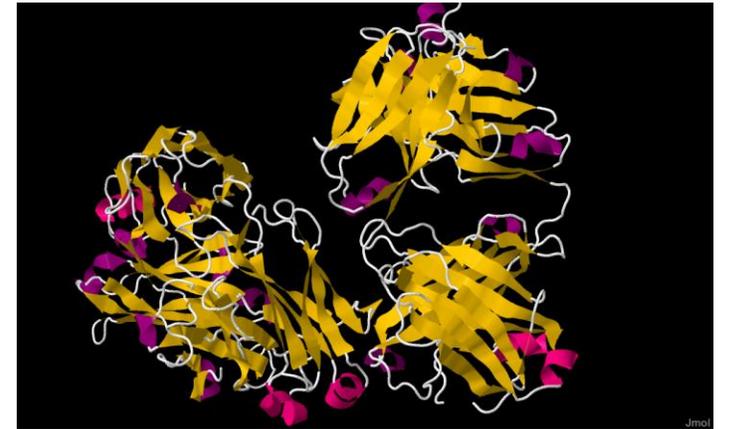
■ Biosimilaires

- Qualité pharmaceutique (analyses comparatives physico-chimique et biologiques)
- Sécurité (analyses pharmacodynamiques et toxicologiques)
- Essais cliniques : efficacité et tolérance



MÉDICAMENTS BIOLOGIQUES

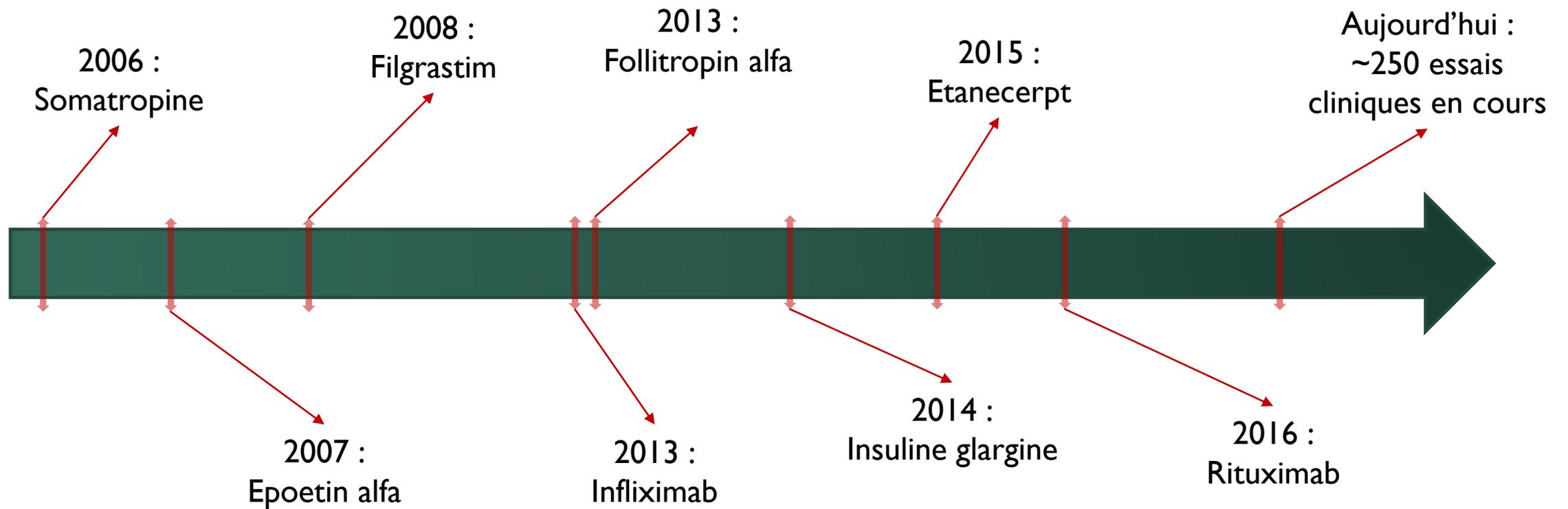
- Médicaments complexes (structure complexe, poids moléculaire important, bio-réactions, hétérogénéité...)
- Système de production biologique
 - Complexité
 - Variants moléculaires
- Micro-hétérogénéité
- Aucun lot d'un médicament biologique de référence n'est parfaitement identique au précédent



INTERCHANGEABILITÉ

- Non réalisable directement par le pharmacien (\neq génériques)
- A l'initiative d'un prescripteur
- Possible à tout moment du traitement
- Trois conditions :
 - Information du patient et recueil de son accord
 - Surveillance clinique appropriée
 - Traçabilité des produits concernés

LES BIOSIMILAIRES - CHRONOLOGIE



INSULINE GLARGINE

- Médicament de référence : Lantus®
- Indication :
 - Traitement du diabète
- Médicament biosimilaire : Abasaglar®
- 6 essais cliniques dont deux de non-infériorité



RITUXIMAB

- Médicament de référence : Mabthera®
- Anticorps monoclonal chimérique anti-CD20
- Indications :
 - Lymphome malin non hodgkinien
 - Leucémie lymphoïde chronique
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Maladie de Wegener
 - Polyangéite microscopique
- Biosimilaires disponibles en France : Truxima®, Rixathon®



INFLIXIMAB

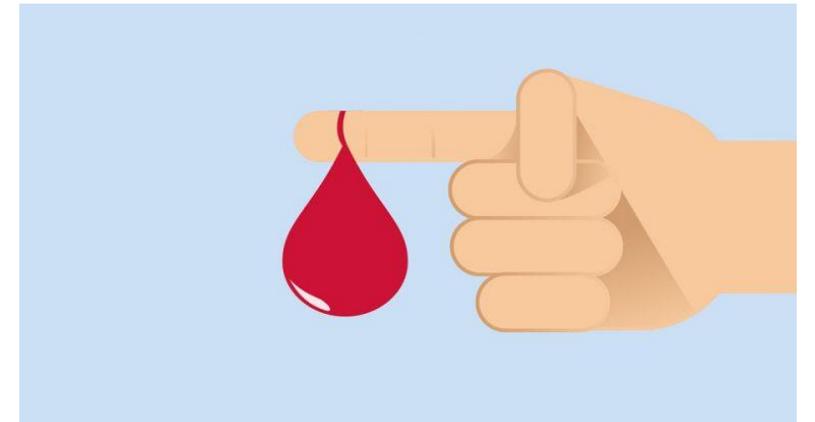
- Médicament de référence : Remicade®
- Anticorps monoclonal inhibiteur du TNF α
- Indications :
 - Polyarthrite rhumatoïde
 - Rectocolite hémorragique
 - Maladie de Crohn
 - Spondylarthrite ankylosante
 - Rhumatisme psoriasique
 - Psoriasis
- Biosimilaires disponibles en France : Inflectra®, Remsima® (bio-identiques), Flixabi®



BIOSIMILAIRES À VENIR...

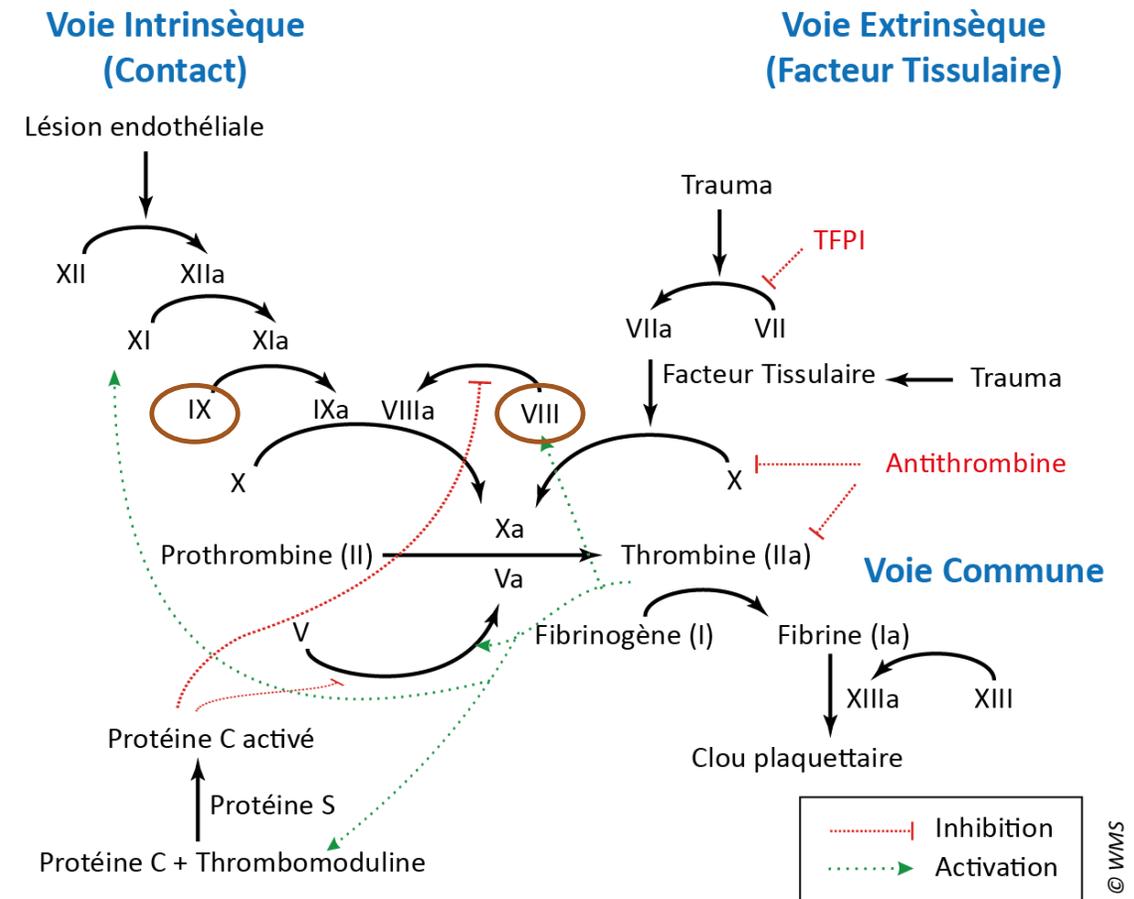
- Trastuzumab (Herceptin®)
- Adalimumab (Humira®)
- Bevacizumab (Avastin®)

TRAITEMENTS DE L'HEMOPHILIE



RAPPELS

- Hémophilie A = déficit en facteur VIII
- Hémophilie B = déficit en facteur IX
- Différents degrés de déficit : mineur, modéré et sévère
- Hémophilie héréditaire et acquise



PRISE EN CHARGE

- **Objectifs** : prévenir et corriger le déficit en facteur de coagulation
 - Prophylactique
 - Symptomatique
- **Hémophilie A** :
 - Facteurs humains : Factane®, Octanate®
 - Facteurs recombinants : Advate®, Helixate®, Kogenate®, Refacto®
- **Hémophilie B** :
 - Facteurs humains : Betafact®, Octafix®, Mononine®
 - Facteurs recombinants : Benefix®, Rixubis®



RISQUES PRISE EN CHARGE

- Transmission de maladies infectieuses
- Hémorragies
- Thromboses
- Apparition d'un inhibiteur
 - Protocole d'induction de tolérance immune
 - Si hémorragies : concentrés de facteurs VII activés ou administration d'agents by-passants

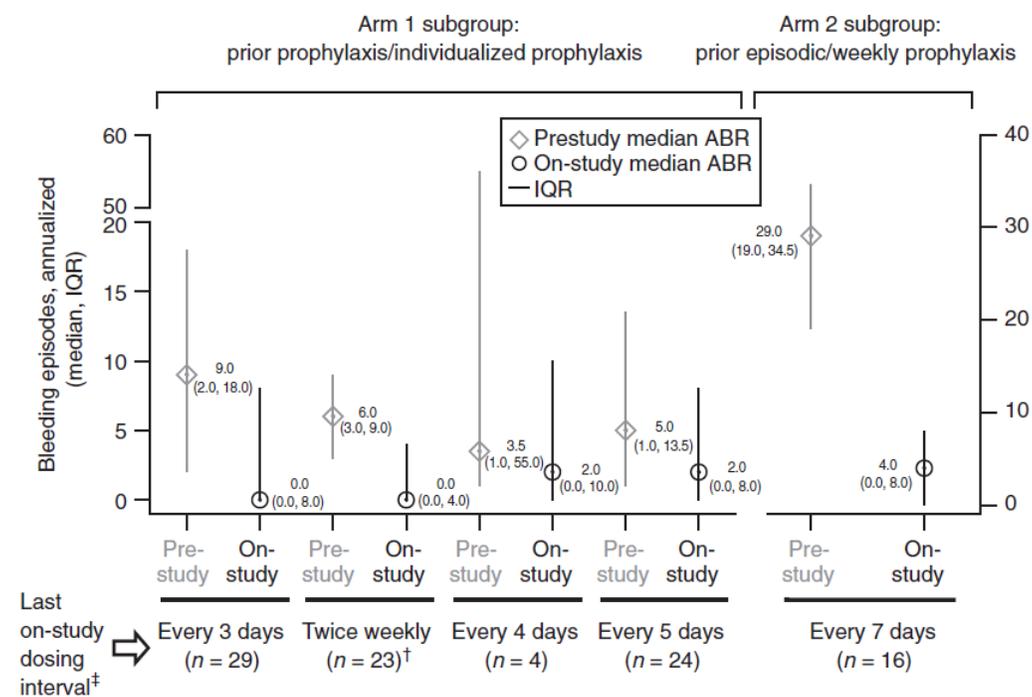
FACTEURS VIII

- **KOVALTRY®** *Octocog alpha*
- Facteur VIII recombinant
- Remplacement Kogenate®
 - Modification de la lignée cellulaire de production
 - Absence d'ajout de protéines d'origine humaine ou animale au cours des processus de culture cellulaire, de purification ou de formulation finale
- Pas une nouvelle molécule mais amélioration du procédé de production
- Pas de données actuellement sur l'apparition d'inhibiteurs



FACTEURS VIII

- **ELOCTA®** *Efmoroctocog alpha*
- Facteur VIII recombinant **lié au fragment Fc d'une IgG1 humaine recombinante**
- Augmentation de la demi-vie → diminution de la fréquence d'administration



†Prestudy bleeding data not available for one subject in this group.

‡Prestudy infusion frequencies varied within each on-study dosing interval grouping.

FACTEURS VIII

- **ADYNOVI®** *Rurioctocog alfa pegol*
- Facteur VIII recombinant pégylée
- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragique chez le patient porteur d'hémophilie A
- Modifications pharmacocinétiques
 - Demi-vie 1.4 à 1.5 fois plus longue que le facteur recombinant

FACTEURS VIII

- **NUWIQ®** *Simoctovog alfa*
- Facteur VIII recombinant
- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragique chez le patient porteur d'hémophilie A
- Production à partir de cellules humaines (cellules rénales embryonnaires humaines HEK 293F)



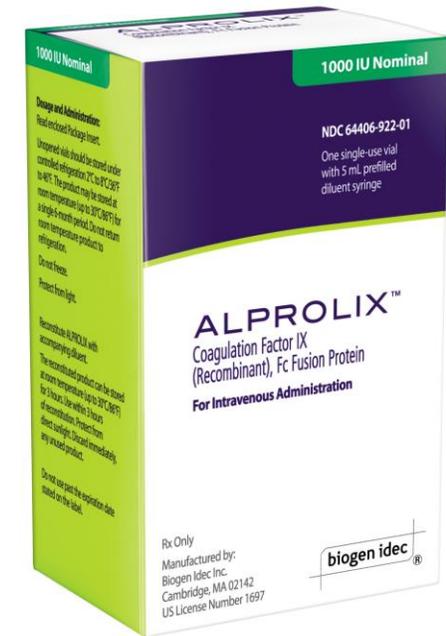
FACTEURS IX

- **Rixubis®** *nonacog alfa*
- Facteur IX recombinant
- Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie B
- Pas de données sur l'apparition d'inhibiteurs
- Complément du Benefix (facteurs recombinants)



FACTEURS IX

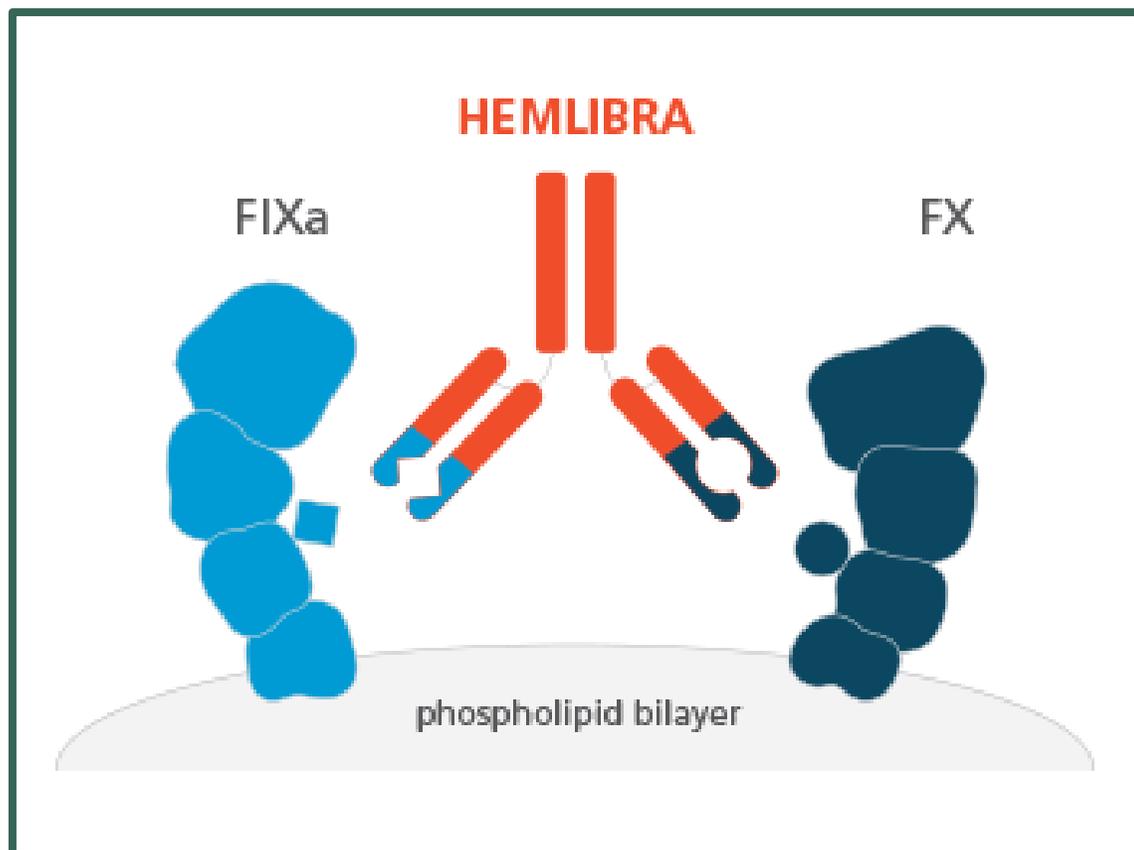
- **Alprolix®** *Eftrenonacog alfa*
- Facteur IX recombinant lié au fragment Fc d'une IgG humaine recombinante
- Augmentation de la demi-vie → diminution du nombre d'administration
 - $T_{1/2} = 25\text{h}$ (Rixubis®)
 - $T_{1/2} = 82\text{h}$ pour l'Alprolix®
- En prophylaxie, passage d'une administration tous les 3-4 jours à une administration par semaine



FACTEURS IX

- **Idelvion®** *albutrepenonacog alfa*
- Facteur IX recombinant associé à une molécule d'albumine recombinante
- Retard de la dégradation lysosomale

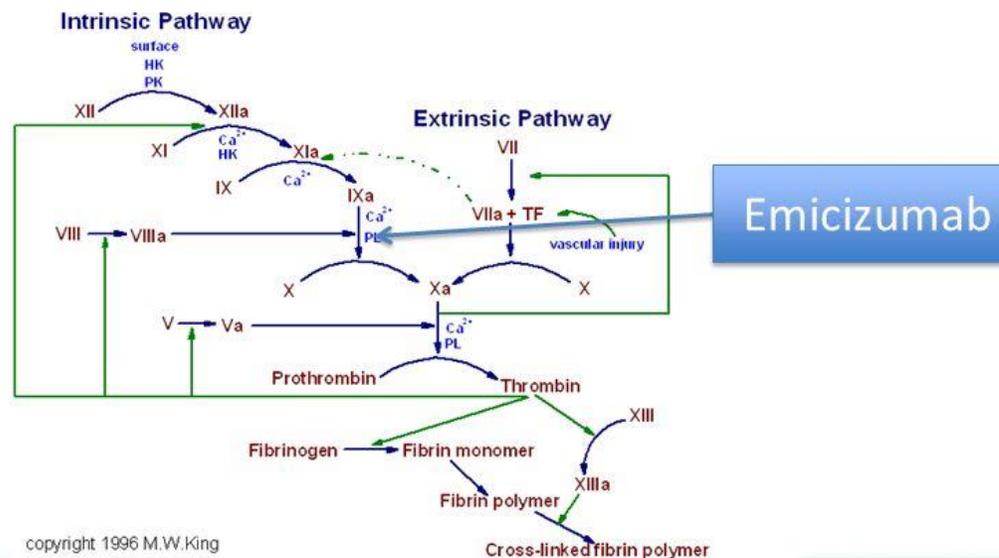
EMICIZUMAB

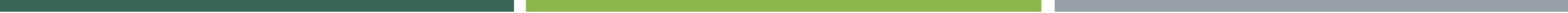


- Anticorps monoclonal bispécifique anti-facteur IXa et X
- Prophylaxie chez les patients atteints d'hémophilie A présentant un inhibiteur anti-facteur VIII, requérant un protocole d'induction de tolérance immune ou une prophylaxie par agent by-passant
- ATU

EMICIZUMAB

Emicizumab in waterfall hypothesis - FVIII mimetic bispecific Ab.





NOUVEAUX MÉDICAMENTS



LETERMOVIR

- Médicament antiviral dirigé contre le CMV
- Inhibiteur de l'ADN terminase du virus → arrêt de la réplication de l'ADN viral
- ATU nominative
- Indication :
 - Prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients séropositifs au CMV receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques, et à haut risque de réactivation du CMV et chez lesquels l'utilisation d'un autre traitement préemptif avec les autres anti-viraux disponibles est incompatible car potentiellement délétère

LETERMOVIR

- Cytomegalovirus : infection asymptomatique +++ sauf chez l'immunodéprimé
- Thérapeutiques actuelles :
 - Ganciclovir/Valganciclovir
 - Cidofovir
 - Foscarnet
- Résistances
- Facteurs liés au patient (insuffisance rénale...)

LETERMOVIR

- Posologie :
 - 480 mg une fois par jour
 - Si co-administration de ciclosporine : 240 mg une fois par jour
 - Administration par voie orale
- Contre-indications :
 - Pimozide
 - Alcaloïdes de l'ergot de seigle
 - Si co-administration de ciclosporine : dabigatran, simvastatine, rosuvastatine

BUPRENORPHINE SOUS-CUTANÉE

- Traitement du trouble de la consommation des opioïdes
- Forme sous-cutanée (Sublocade, USA) : une administration par mois
- Buprenorphine dissoute dans un système de distribution biodégradable → libération contrôlée du PA pendant un mois
- Posologie : 300 mg par prise les 2 premiers mois puis 100 mg ensuite
- Diminution du risque de non-observance et de détournement du traitement

BETRIXABAN

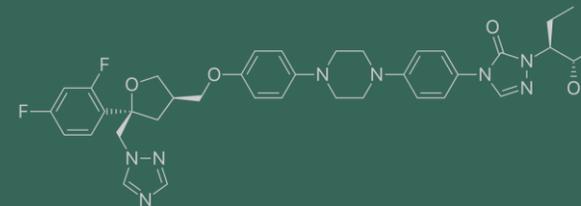
- Anticoagulant, inhibiteur direct du facteur Xa
- Gélule (Bevyxa, USA)
- Prévention des thromboembolies veineuses chez les patients hospitalisés pour une maladie aiguë

CEFTAZIDIME + AVIBACTAM

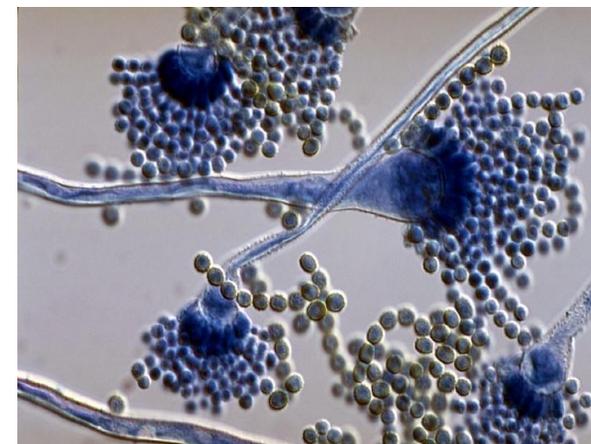
- Zavicefta® 2g/0,5g
- Association :
 - Céphalosporine : ceftazidime
 - Inhibiteur de bêtalactamases à spectre élargie : avibactam
- Option thérapeutique pour la prise en charge des infections résistantes aux céphalosporine (ceftazidime y compris)
- Limiter l'utilisation des carbapénèmes



POSACONAZOLE INTRAVEINEUX

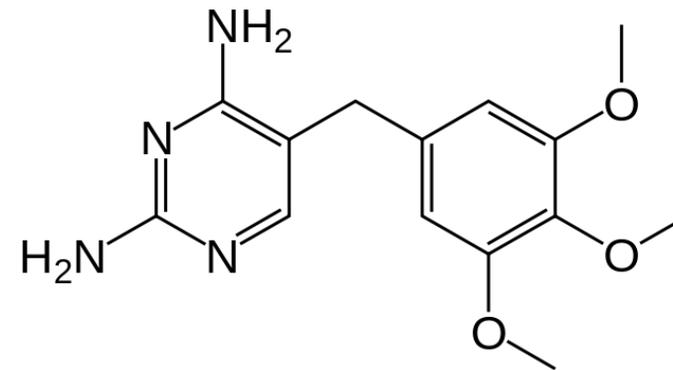


- Noxafil®
- Formes déjà disponibles : suspension buvable, comprimés gastro-résistant
- Même indications, intérêt pour les patients ne pouvant avaler
- Pas d'essai d'efficacité mais uniquement une étude non-comparative sur la pharmacocinétique et la tolérance



TRIMETHOPRIME

- Existe en association : Bactrim® (Trimethoprim + Sulfaméthoxazole)
- Présentation seule : Delprim® 300 mg
- Cystite aigüe
- Risque tératogène



METHOTREXATE

- Changement de conditionnement du Novatrex® (Methotrexate comprimés)
- Flacon-vrac non sécurisée → Plaquette
- Diminution du risque de mésusage

MÉTHOTREXATE
VOIE ORALE
Une prise
1 jour par semaine

