

Biosimilaires et anaphylaxie: expérience de la pharmacovigilance/ anti-TNF alpha

DR PINZANI V. - CRPV MONTPELLIER

Je n'ai aucun conflit d'intérêt

- Un médicament biosimilaire est un médicament **bi**ologique qui est développé pour être hautement **similaire** à un médicament biologique existant (le «médicament de référence» ou princeps).
- Les biosimilaires sont à distinguer des génériques (qui ont des structures chimiques plus simples et sont considérées comme identiques à leur médicament de référence).

| | VOIE CLASSIQUE | VOIE BIOSIMILAIRE | VOIE GENERIQUE |
|------------------------|--|--|---|
| Procédé de fabrication | CHIMIQUE ou BIO. | 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 (PD) Test in vitro & in vivo Toxicologie Plusieurs études, dont les études de dose répétée et de tolérance locale | Pharmacodynamie (PD) Test in vitro & in vivo Toxicologie Plusieurs études, dont les études de dose répétée et de tolérance locale | Dossier bibliographique |
| Dossier clinique | Phase I : PK et PD Phase II : Dose-réponse Phase III : Efficacité et Tolérance | Phase I : PK et PD Pas de Phase II Phase III : Efficacité et Tolérance | Etude Biodisponibilité et dossier bibliographique clinique |

La position DE L'ANSM

3

Le rapport de l'**ANSM de 2013** était prudent sur le risque de d'immunisation à l'introduction d'un biosimilaire après traitement de référence. «...pour un même patient, les changements multiples ou fréquents de traitement entre médicaments déclarés similaires (incluant le médicament de référence), **pourraient exposer à un risque plus élevé de réponse immunologique** contre la protéine d'intérêt thérapeutique et rendre difficile le suivi des effets indésirables, en particulier d'origine immunitaire. ».

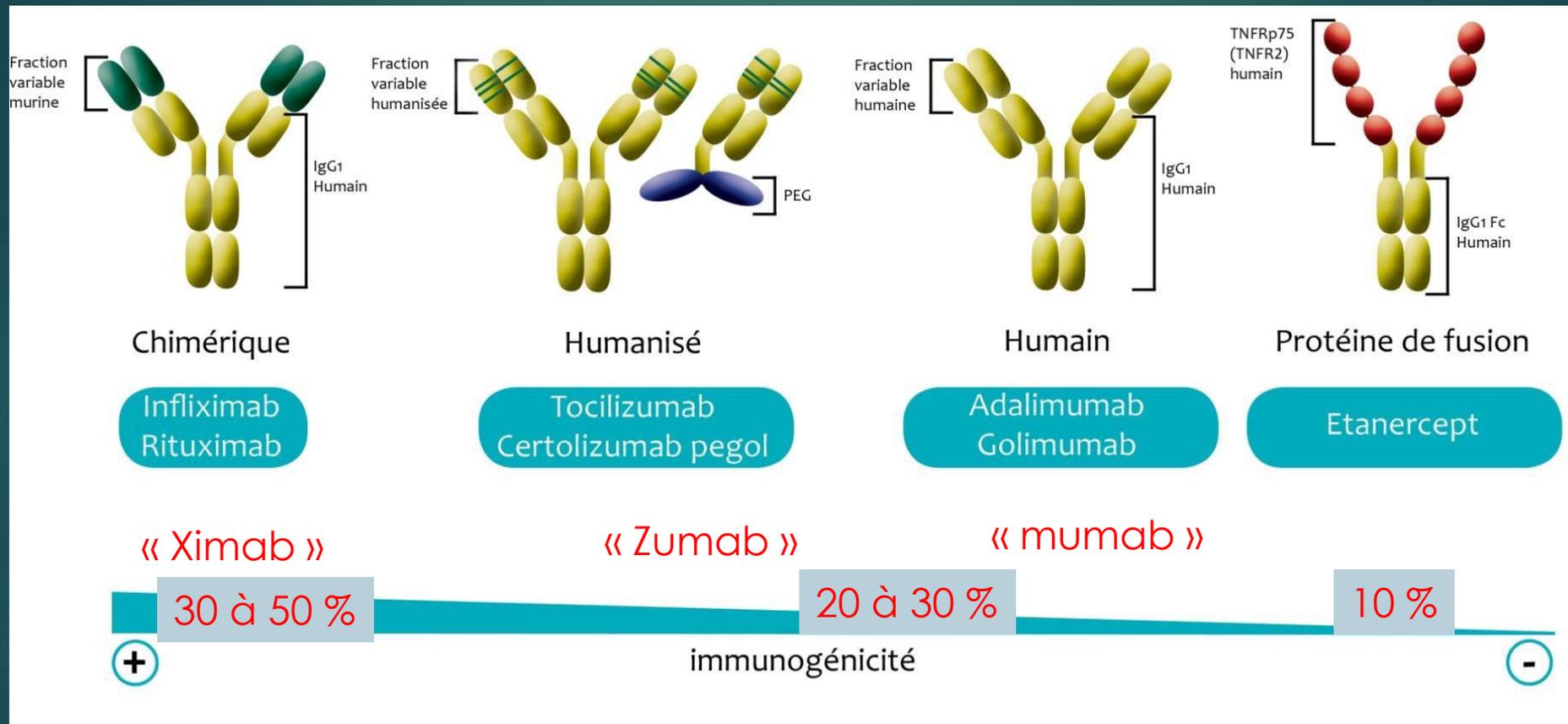
ANSM, Etat des lieux sur les médicaments biosimilaires. Mai 2016 (03/05/2016)

« La production des médicaments biologiques est complexe car elle s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants .(...)

Les produits biosimilaires ne pouvant être strictement identiques au produit de référence, le principe de substitution, valable pour les médicaments chimiques et les génériques qui sont leurs copies, ne peut donc pas s'appliquer automatiquement.»

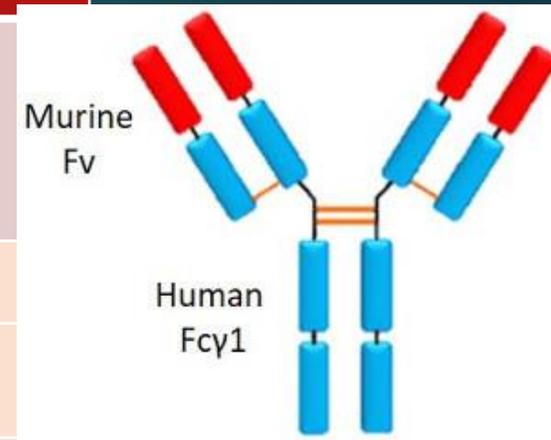
Interchangeabilité possible, il faut avertir le patient de cette possibilité qui doit donner son accord.

Immunogénéicité des bio-princeps et rhumatologie



Anti TNF-alpha et Biosimilaires en rhumatologie

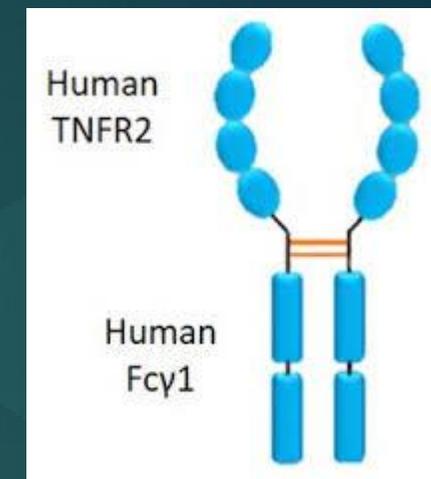
| DCI | Médicament princeps | Biosimilaires actuellement disponibles | En développement |
|--------------------|--|---|--------------------------------------|
| Infliximab | Rémicade (AMM 1999) Anticorps monoclonal chimérique humain/murine (souris). | Inflectra, 2013(souris) Remsima, 2013 (souris) Flixabi, 2016(hamster) | Zessly |
| Etanercept | Enbrel (AMM 2000) Dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée. | Benepali (2015) Erelzi | Lifmior |
| Adalimumab | Humira (AMM 2003) Anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. | Aucun | Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic |
| golimumab | Simponi (AMM 2009) Anticorps monoclonal humain recombinant produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris. | Aucun | Aucun |
| Certolizumab pegol | Cimzia (AMM 2008) Anticorps humanisé recombinant, exprimé dans <i>Escherichia coli</i> , et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). | Aucun | Aucun |



30 à 50 % de réactions immunologiques

Anti TNF-alpha et Biosimilaires en rhumatologie

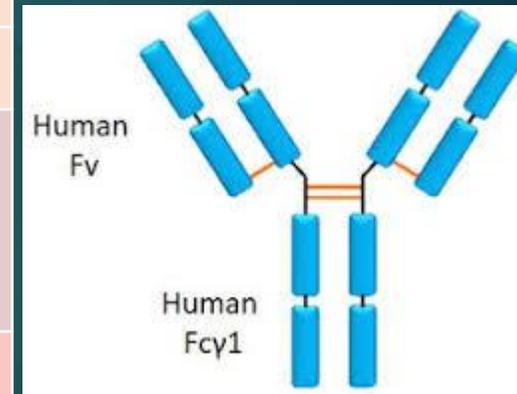
| DCI | Médicament princeps | Biosimilaires actuellement disponibles | En développement |
|--------------------|--|---|--------------------------------------|
| Infliximab | Rémicade (AMM 1999) Anticorps monoclonal chimérique humain/murin (souris). | Inflectra, 2013(souris) Remsima, 2013 (souris) Flixabi, 2016(hamster) | Zessly |
| Etanercept | Enbrel (AMM 2000) Dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée. | Benepali (2015) Erelzi | Lifmior |
| Adalimumab | Humira (AMM 2003) Anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. | Aucun | Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic |
| golimumab | Simponi (AMM 2009) Anticorps monoclonal humain recombinant produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris. | Aucun | Aucun |
| Certolizumab pegol | Cimzia (AMM 2008) Anticorps humanisé recombinant, exprimé dans <i>Escherichia coli</i> , et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). | Aucun | Aucun |



10 % de réactions immunologiques

Anti TNF-alpha et Biosimilaires en rhumatologie

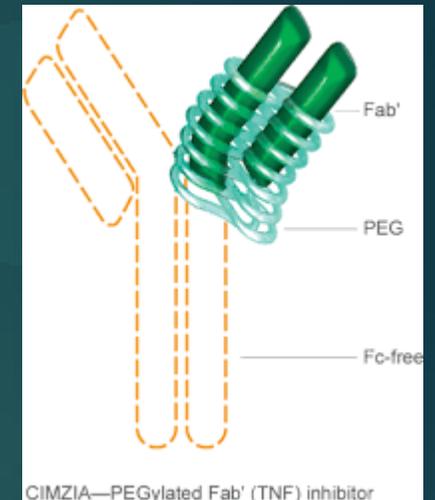
| DCI | Médicament princeps | Biosimilaires actuellement disponibles | En développement |
|--------------------|--|---|---|
| Infliximab | Rémicade (AMM 1999) Anticorps monoclonal chimérique humain/murin (souris). | Inflectra, 2013(souris) Remsima, 2013 (souris) Flixabi, 2016(hamster) | Zessly |
| Etanercept | Enbrel (AMM 2000) Dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée. | Benepali (2015) Erelzi | Lifmior |
| Adalimumab | Humira (AMM 2003) Anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. | Amgevita, Imraldi, Hulio, Hymiroz | Cyltezo, Halimator, Solymbic, Hefiya, |
| golimumab | Simponi (AMM 2009) Anticorps monoclonal humain recombinant produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris. | Aucun | Aucun |
| Certolizumab pegol | Cimzia (AMM 2008) Anticorps humanisé recombinant, exprimé dans <i>Escherichia coli</i> , et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). | Aucun | Aucun |



20 à 30 % de réactions immunologiques

Anti TNF-alpha et Biosimilaires en rhumatologie

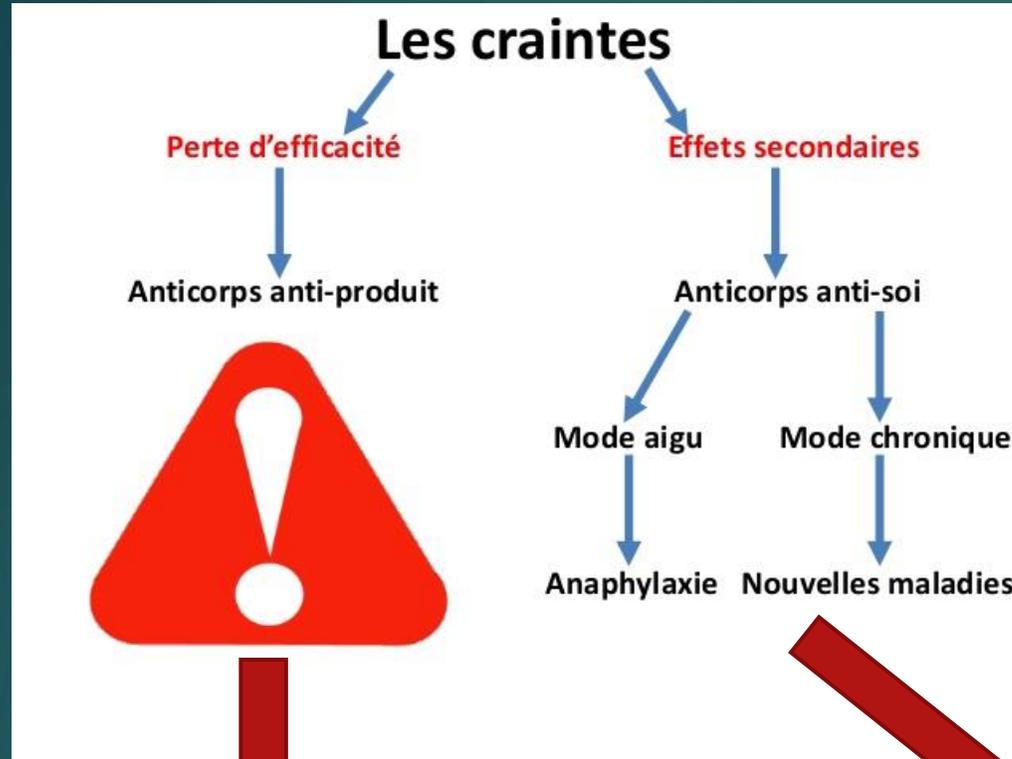
| DCI | Médicament princeps | Actuellement disponibles | En développement |
|--------------------|---|---|--------------------------------------|
| Infliximab | Rémicade (AMM 1999) Anticorps monoclonal chimérique humain/murin (souris). | Inflectra, 2013(souris) Remsima, 2013 (souris) Flixabi, 2016(hamster) | Zessly |
| Etanercept | Enbrel (AMM 2000) Dimère d'une protéine chimère génétiquement modifiée. | Benepali (2015) Erelzi | Lifmior |
| Adalimumab | Humira (AMM 2003) Anticorps monoclonal humain recombinant produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois. | Aucun | Amgevita, Cyltezo, Imraldi, Solymbic |
| golimumab | Simponi (AMM 2009) Anticorps monoclonal humain recombinant produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris. | Aucun | Aucun |
| Certolizumab pegol | Cimzia (AMM 2008) Anticorps humanisé recombinant, exprimé dans <i>Escherichia coli</i> , et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG). | Aucun | Aucun |



20 à 30 % de réactions immunologiques

Risques allergiques

9



Tous les anticorps (neutralisants et non-neutralisants) peuvent former des complexes-immuns avec la biothérapie, de taille variable selon les patients, rapidement éliminés. La demi-vie est donc abaissée et l'efficacité moindre.

Les manifestations allergiques (moins de 5% des cas au cours des études) surviennent le plus souvent pendant la perfusion du produit. Il peut s'agir d'une gêne respiratoire, d'une sensation de malaise, d'une fièvre, d'une éruption sur la peau, d'un gonflement du visage ou d'une baisse de la pression artérielle.

- ❖ Infliximab et adalimumab : IgG1 et IgG4 essentiellement. Rares IgM, IgA et IgE
- ❖ Les IgE sont responsables des réactions anaphylactiques à l'injection

Pharmacovigilance et suivi des médicaments biosimilaires

- ▶ Pas de pharmacovigilance particulière, PGR comme toute substance biologique
- ▶ La plupart des médicaments biologiques peuvent induire le développement d'anticorps chez l'homme.
- ▶ La production de ces anticorps dépend
 - ▶ du type de médicament (chimérique, humanisé ou humain)
 - ▶ de son origine (microbienne ou animale)
 - ▶ du patient cible.

Exemple de PGR : Inflectra™ : Plan de Gestion de Risques Européen

- ▶ **Plan gestion commun aux médicaments biologiques**
- ▶ **Plan de minimisation des risques:**
 - ▶ Surveillance post commercialisation dans toutes les indications
 - ▶ Plan Education Patients
- ▶ **Plan en Rhumatologie:**
 - ▶ Etudes de suivi à long terme (PLANETRA et PLANETAS)
 - ▶ Participation à des registres nationaux (BRSBR-RA - Angleterre et RABBIT - Allemagne)
 - ▶ 1 étude internationale observationnelle prospective de cohorte dans la PR et SA (UE, Corée)

INFLECTRA™ ▼ (INFLIXIMAB) :

INFORMATIONS À L'ATTENTION DES MÉDECINS PRESCRIPTEURS CONCERNANT LA SÉCURITÉ D'EMPLOI DU MÉDICAMENT

L'infliximab peut être associé à des effets indésirables graves et potentiellement mortels. Ceux-ci doivent être évités, ou être identifiés et traités le plus tôt possible.

Cette brochure comprend :

- des détails sur le risque d'effets indésirables graves et susceptibles de menacer le pronostic vital, dont la tuberculose (TB) et d'autres infections graves. Ces risques sont communs à toutes les indications de l'AMM d'INFLECTRA™ ;
- des données sur la Carte de Signalement Patient ;
- des données sur le calendrier des perfusions du patient ;
- une fiche de présélection du patient apportant des directives pour un dépistage et une sélection corrects des patients.

Pour connaître les informations complètes de prescription, veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit sur le site de l'EMA <http://www.ema.europa.eu/>

INFLECTRA™ est un médicament biologique.

Afin d'assurer sa traçabilité, il est important de noter à la fois le nom de marque et le numéro de lot du produit reçu par le patient chaque fois que possible, en particulier en cas d'effet indésirable (EI) suspecté.

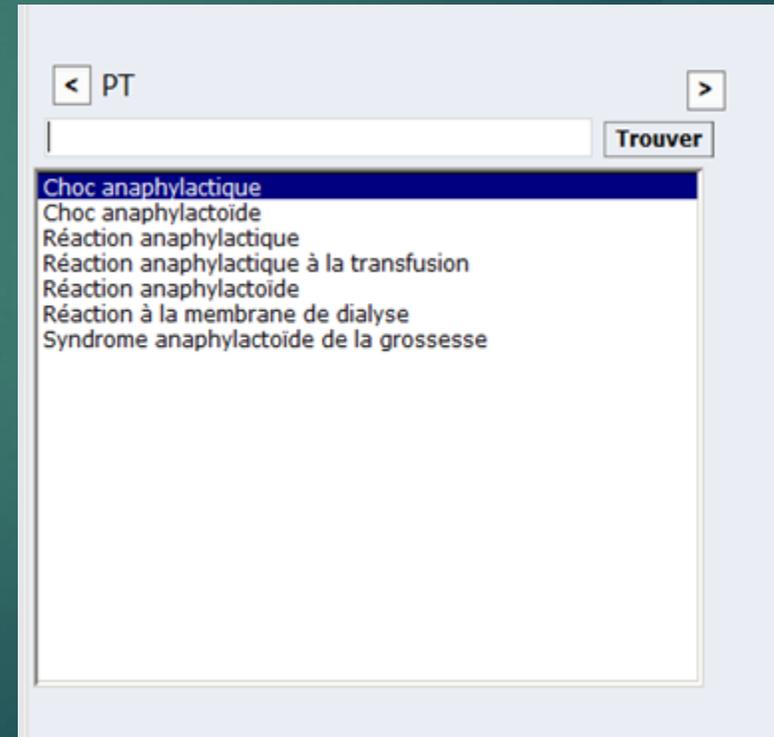
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'ANSM www.anm.asnps.fr ou dans le dictionnaire Vidal®). Ce document s'inscrit dans le Plan de Gestion de Risques d'INFLECTRA™.



Suivi en pharmacovigilance

12

- ▶ Synthèse présentée au CT de janvier 2017 sur les effets indésirables des différents médicaments actifs dans la polyarthrite rhumatoïde
- ▶ Travail sur la BNPV
 - ▶ Interrogation sur les médicaments utilisés en rhumatologie : Infliximab et ses biosimilaires; adalimumab; etanercept et ses biosimilaires
 - ▶ Effets indésirables en « high level term » : réponses anaphylactiques et anaphylactoides → comportent tous les termes mentionnés ci-contre



Synthèse des cas d'hypersensibilité grave

Résultat du CT de janvier 2017 sur les réactions d'hypersensibilité

Sont rapportés à la fois des réactions à la perfusion et des hypersensibilités retardées (HSR).

- REMICADE® : 920 cas d'hypersensibilité ont été rapportés dont 168 chocs, 156 réactions anaphylactoides, et 152 réactions à la perfusion
- ENBREL® : 186 cas dont 1 choc anaphylactique, et 6 réactions anaphylactoides
- HUMIRA® : 393 cas d'hypersensibilité dont 16 réactions anaphylactoides, 7 réactions à l'injection 12 HS,
- CIMZIA® : 69 cas d'hypersensibilité.
- SIMPONI® : 35 cas d'hypersensibilité

| | REMICADE | ENBREL | HUMIRA | CIMZIA | SIMPONI |
|-------------------|--|--------------------------|---|------------------------------|------------------------------|
| Nombre de cas | 920 | 186 | 393 | 69 | 35 |
| Décès | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Cas particuliers | - 1 DRESS possible - 10% de cas choc anaphylactique | RAS | - 1 pneumopathie fatale - 2 pemphigoïdes bulleuses | RAS | RAS |
| Délai de survenue | Majoritairement perf 2 à 3 ou lors de réintroduction | - 6 dermatites bulleuses | Réactions croisées | 50% pdt 1 ^{er} mois | Toute la durée du traitement |

Pour l'ensemble des traitements,

- La moitié des réactions d'hypersensibilité est observée au cours du 1^{er} mois de traitement.
- Mais survenue possible de réactions d'hypersensibilité à tout moment du traitement
- possibilité de réaction croisée entre les traitements.

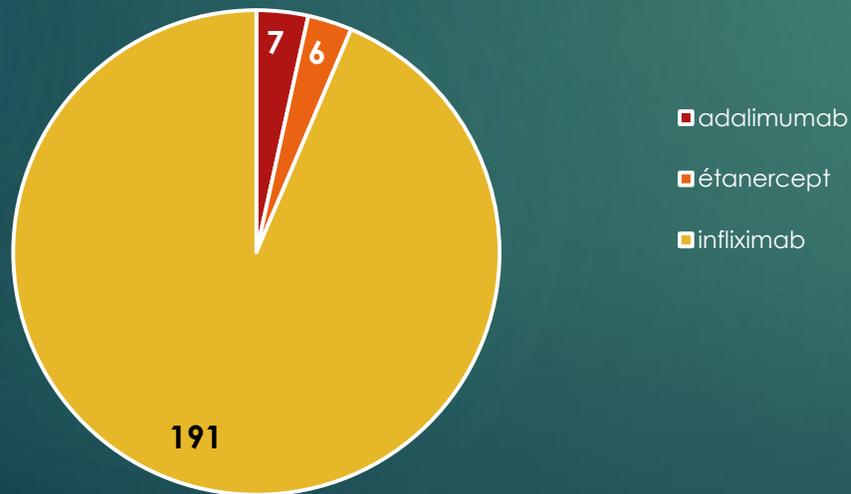
Les anaphylaxies et réactions anaphylactoïdes

14

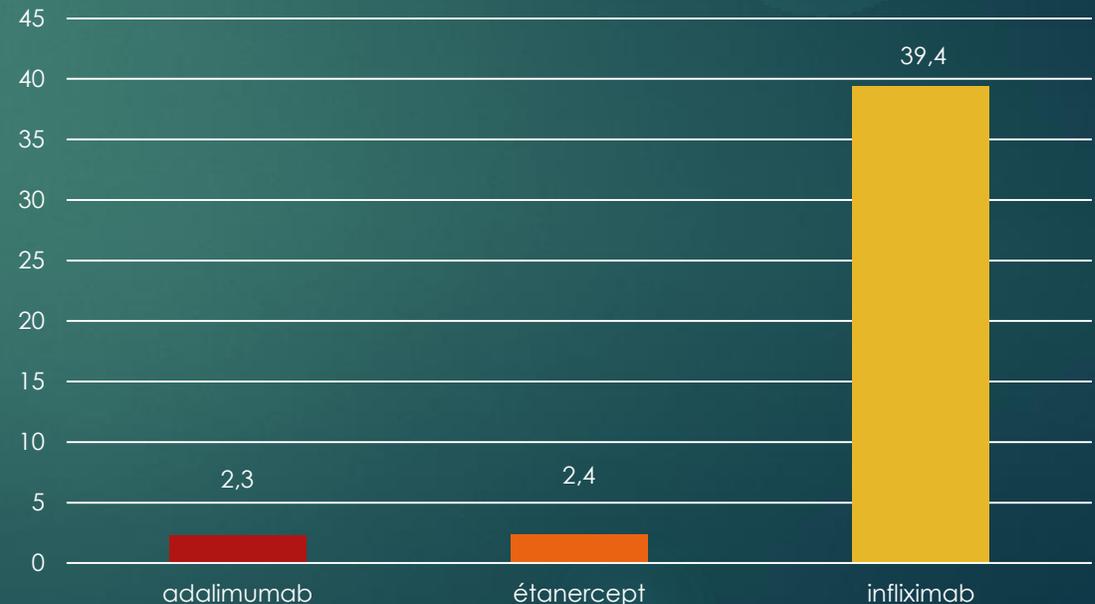
Dans la BNPV : 774 347 Effets indésirables recensés

- 3012 pour Adalimumab ; 7 réactions anaphylactoïdes
- 2469 pour Etanercept; 6 réactions anaphylactoïdes
- 4871 pour l'Infliximab; 191 réactions anaphylactoïdes
- 339 pour golimumab ; pas de cas
- 260 pour certolizumab; pas de cas

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes



Fréquence des réactions anaphylaxiques pour 1000 EI déclarés

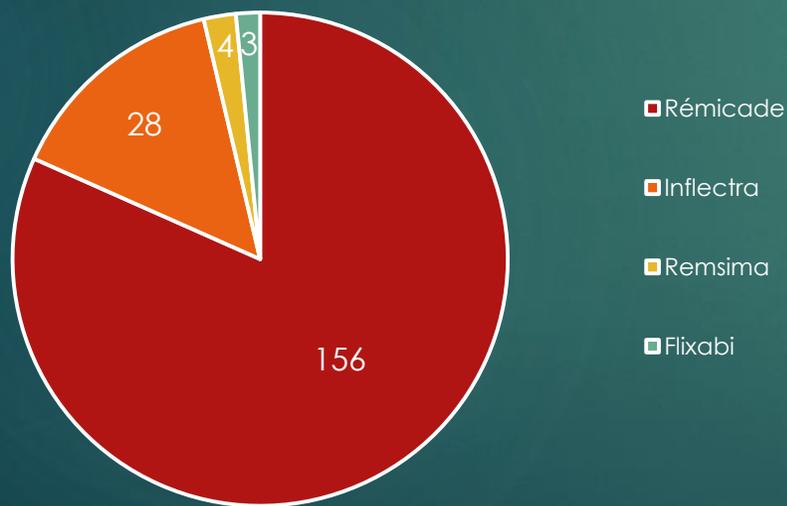


Les anaphylaxies et réactions anaphylactoïdes sous infliximab

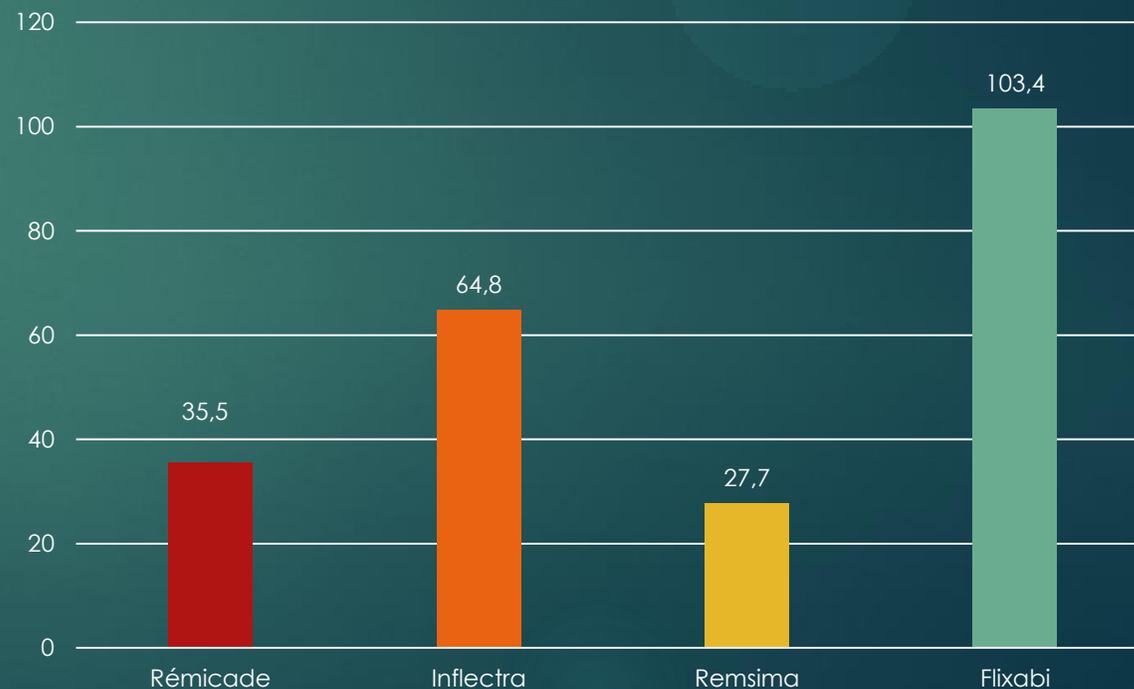
Réactions sous infliximab

- 4246 pour Rémicade; 156 réactions anaphylactoïdes
- 432 pour Inflectra; 28 réactions anaphylactoïdes
- 144 pour Remsima ; 4 réactions anaphylactoïdes
- 29 pour Flixabi; 3 réactions anaphylactoïdes

Anaphylaxie et infliximab

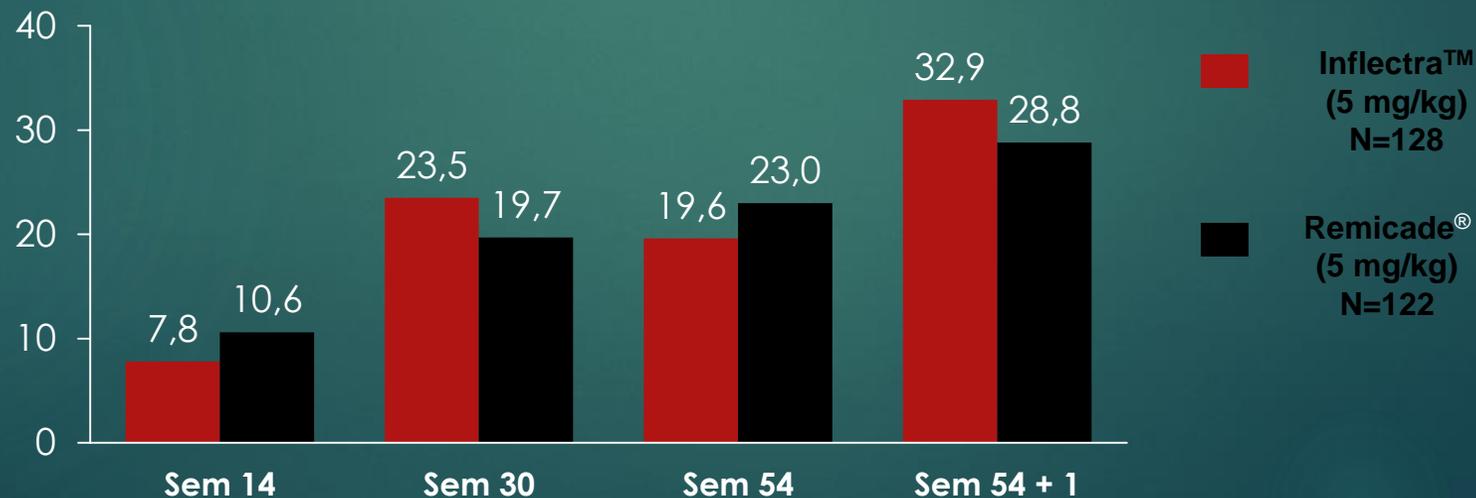


Réactions anaphylactiques pour 1000 EI déclarés



PLANETAS : Immunogénicité

- ▶ Etude de phase I randomisée en double insu et à groupes parallèles, internationale, multicentrique
- ▶ Objectif : démonstration de l'équivalence en termes de profil pharmacocinétique et pharmacodynamique d'Inflixtra et Remicade chez des patients atteints de SA
- ▶ Sur la période de traitement de 54 semaines, une proportion similaire de patients a développé des anticorps anti-infliximab (ADA) dans les deux bras de traitement : 34,4 % (Inflixtra®) vs. 32,0 % (Remicade®). De manière générale, tous les anticorps se sont avérés être neutralisants (AcN)



PLANETRA : Immunogénicité

PLANETRA : Tolérance à long terme

Etude de phase III randomisée en double insu et à groupes parallèles, internationale, multicentrique

Objectif : démonstration de l'équivalence d'efficacité et de sécurité d'emploi d'INFLECTRA par rapport au Remicade lors de la co-administration avec du méthotrexate chez des patients atteints de PR active.

| Tolérance [n (%)] | Maintien (n = 159) | Switch (n = 143) |
|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Réaction à la perfusion | 10 (6,3 %) | 4 (2,8 %) |
| Infection | 50 (31,4 %) | 47 (32,9%) |
| EI sévère | 12 (7,5 %) | 13 (9,1 %) |
| AdAb + à S102 | 46,4 % | 49,6 % |



Switching from Remicade® to Remsima® is well Tolerated and Feasible: A Prospective, Open-label Study

J Crohns Colitis (2017) 11 (3): 297-304.

In total, 143 IBD patients were switched, 99 with Crohn's disease and 44 with ulcerative colitis. The large majority [97%]

remained on the medication throughout follow-up. A low number of adverse events were observed. No change in disease

activity, C-reactive protein, haemoglobin, faecal calprotectin, infliximab dose and interval or p-infliximab was detected.

Three patients developed new detectable antidrug antibodies.

Conclusions:

Switching from Remicade to Remsima was feasible and with few adverse events, including very limited antidrug antibody

formation and loss of response.

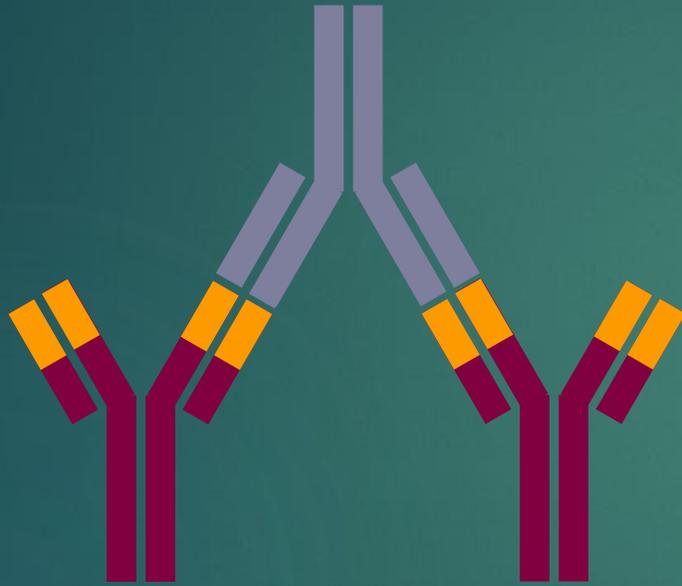
Etude NOR-SWITCH : randomisée en double aveugle Remicade (N=241) vs Remsima (N=240)

Etude réalisée en gastro-entérologie

Tolérance identique 168 EI (Remicade) vs 164 EI (Remsima)

3 patients ont développé des anticorps anti-médicament

Et pour finir : Risque d'immunisation croisée ?



ADAb neutralisant

→ Un patient ayant développé une allergie ou un échappement secondaire à l'un des 2 produits ne sera pas bon candidat à l'autre

En conclusion :

- ▶ les réactions anaphylactiques et anaphylactoides sont plus nombreuses pour les bio-princeps et biosimilaires **chimériques**
- ▶ Pas de différence mise en évidence dans l'immunogénéicité **au sein du même « bio-élément »**
- ▶ Analyse et interprétation difficile si on ne nous précise pas en pharmacovigilance le nom exact de la substance employée : ne jamais parler « en nom de DCI » pour les biosimilaires

Je vous remercie