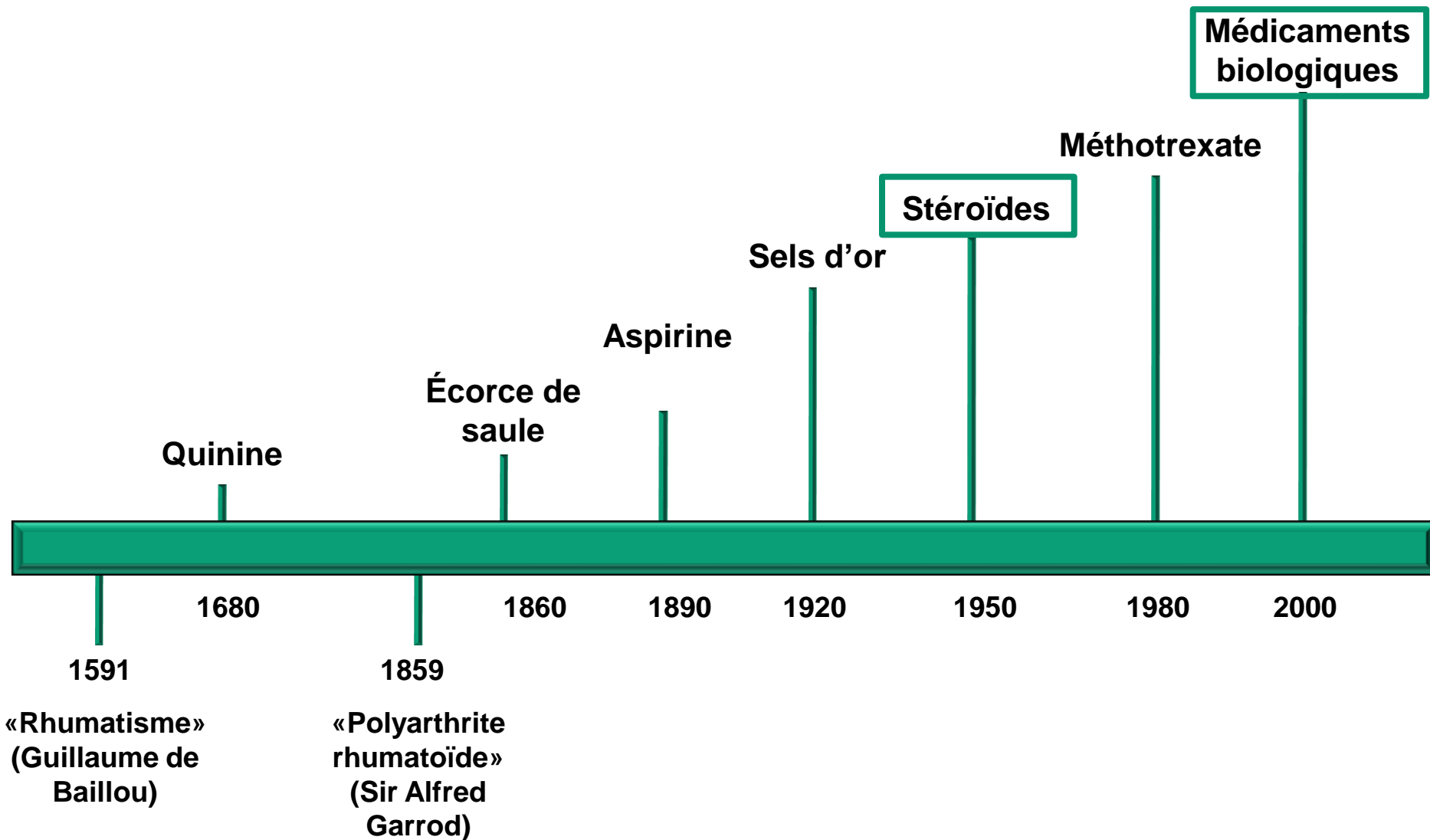


# Rhumatologie et traitements biologiques

# Biomédicaments en rhumatologie

## Généralités

# Évolution de la prise en charge de la PR



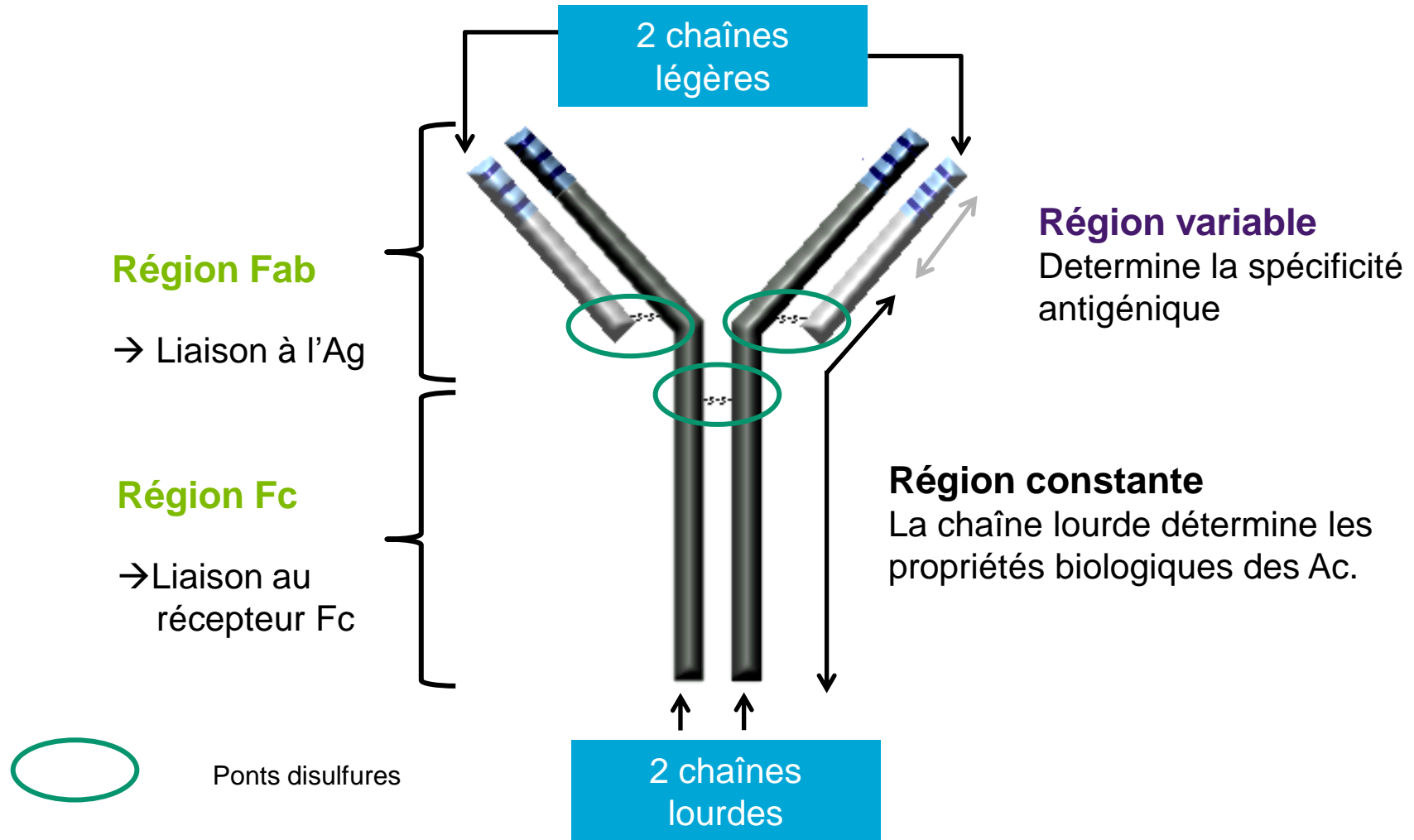
# Définition

*Un **médicament biologique** est un produit dont le principe actif est une substance :*

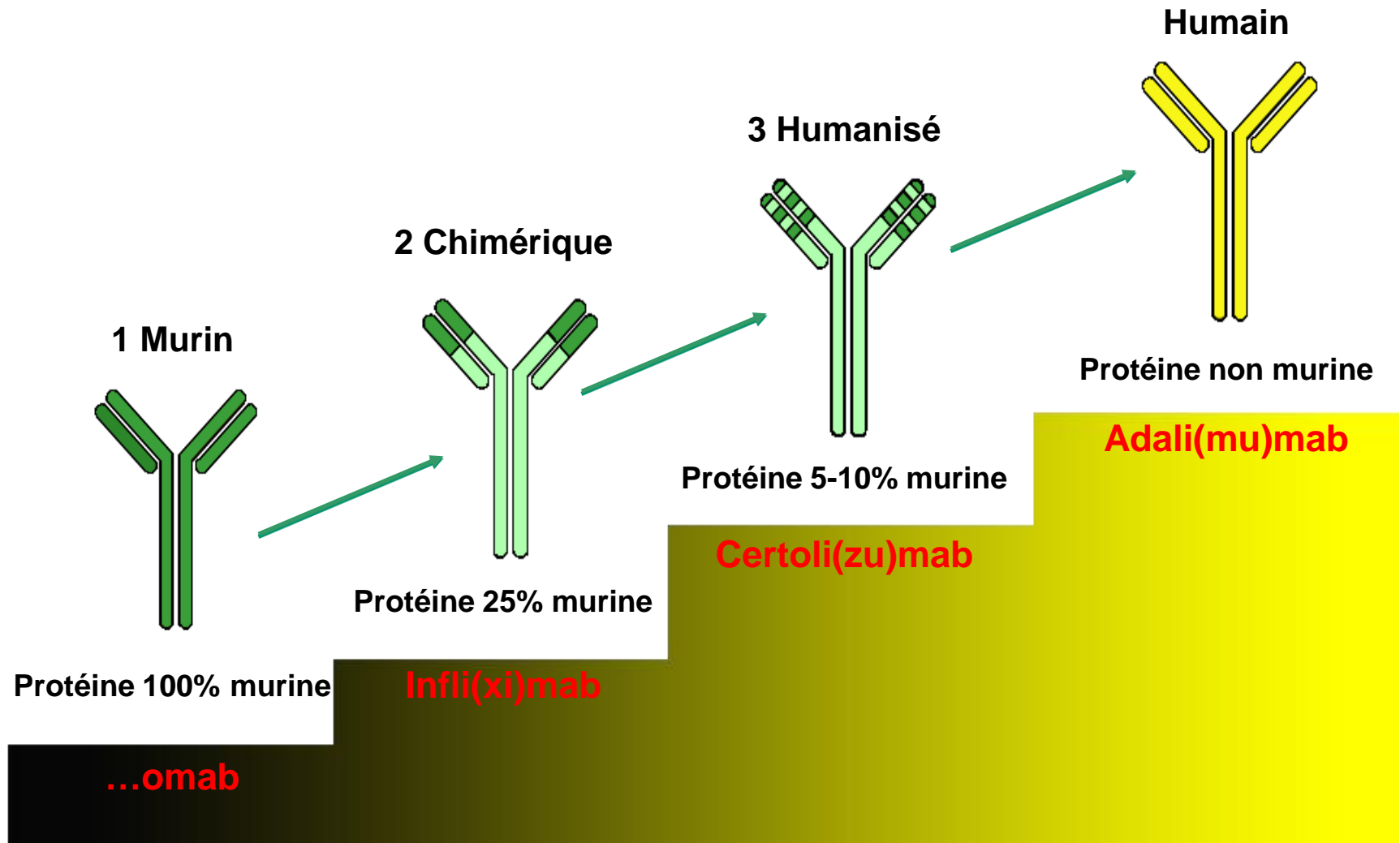
- 1. produite à partir d'une source biologique*
- 2. directement actif sur les mécanismes biologiques de la maladie.*

*Les traitements biologiques diffèrent des **médicaments courants**, issus de la synthèse chimique ou extraits de plantes ou de champignons.*

# Structure des anticorps

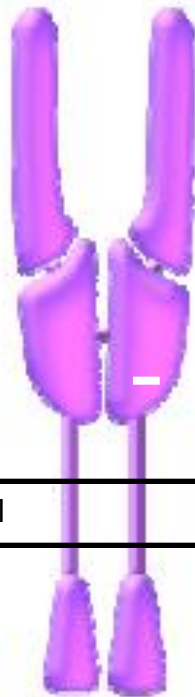


# Ac monoclonaux utilisés comme biomédicaments : nomenclature



# Protéine de fusion d'une Ig avec le récepteur

**CTLA4**



Extracellulaire

Membrane cell

Intracellulaire

**IgG1**



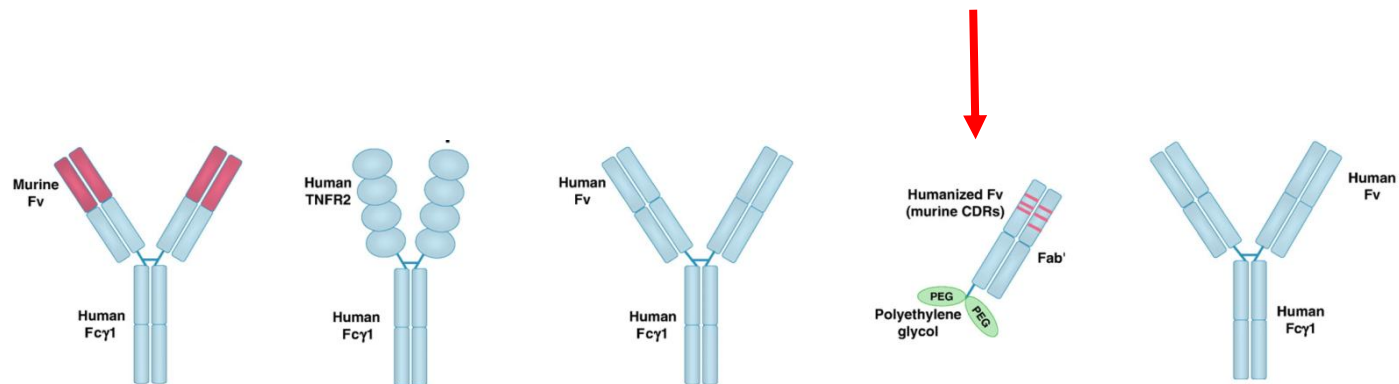
# Différentes molécules

## Différents modes d'action



# Différences dans la structure des anticorps

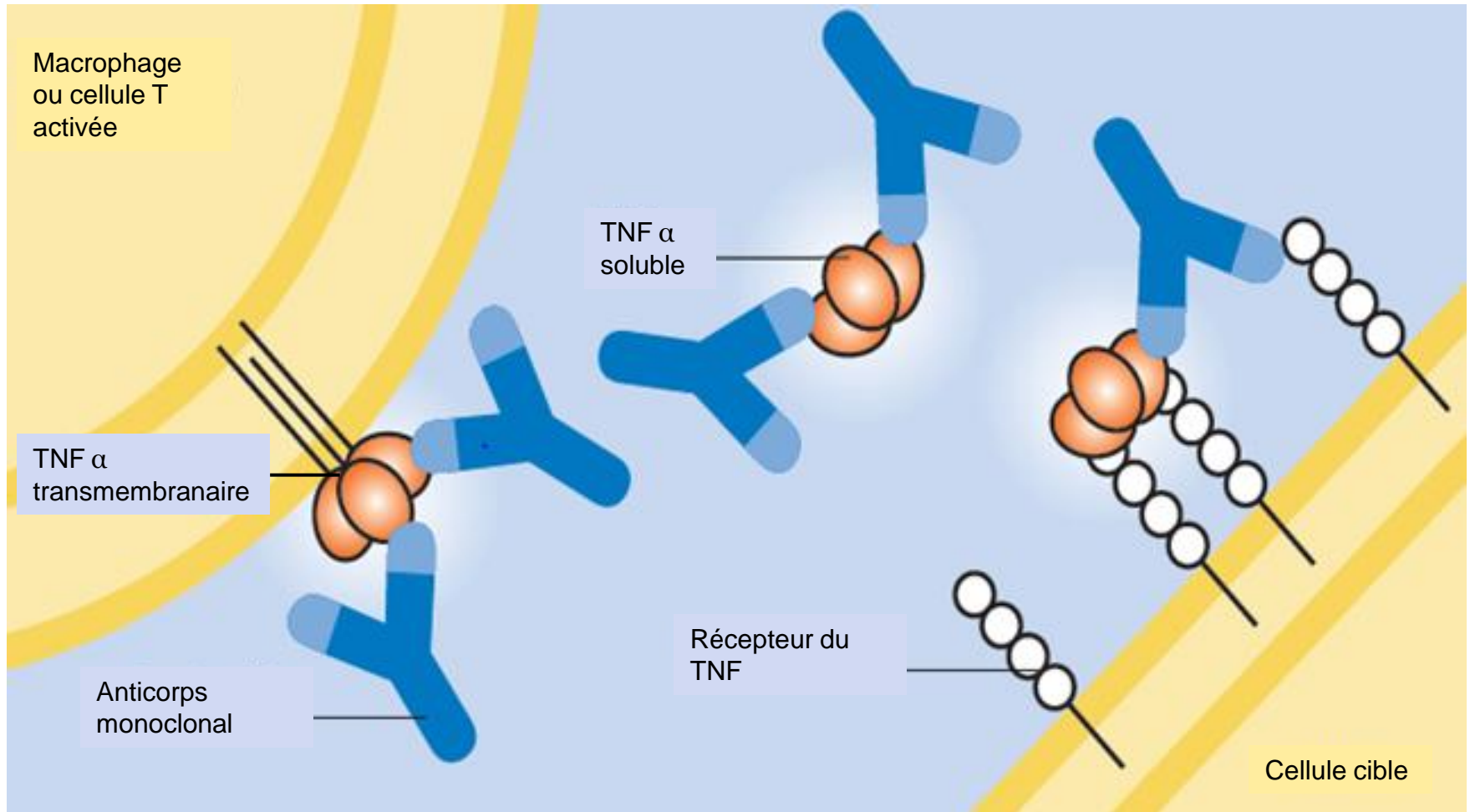
## L'exemple des anti-TNF



	Infliximab	Etanercept	Adalimumab	Certolizumab	Golimumab
Classe	Anticorps monoclonal	Protéine de fusion	Anticorps monoclonal	Fragment d' Ac monoclonal	Anticorps monoclonal
Structure	xi chimérique	cept : récepteur soluble	mu : Ac humain	zu : Ac humanisé	mu : Ac humain
Poids moléculaire (kDa)	150	150	150	~95	150
Spécificité	TNF	TNF/LT	TNF	TNF	TNF
Se lie au TNF	Soluble et trans-membranaire	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF

# Mécanisme d'action

## Deux formes d'anti-anti-TNF



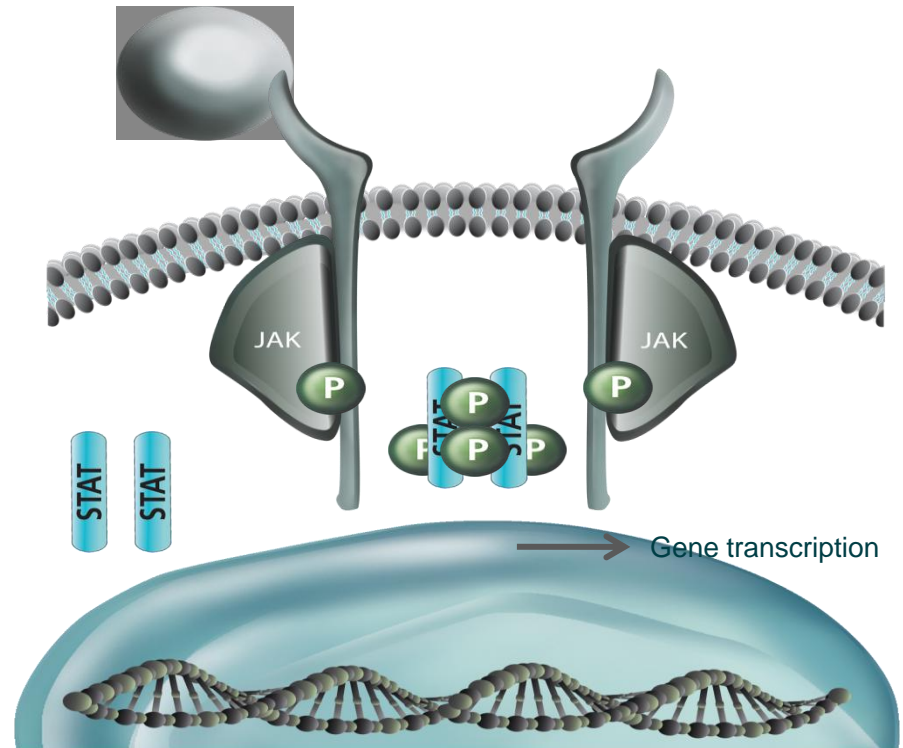
# Mode d'action des cytokines

Les CK se lient à des récepteurs membranaires spécifiques.

L'effet des CK doit être limité dans le temps et dans l'espace : un contrôle efficace est nécessaire.

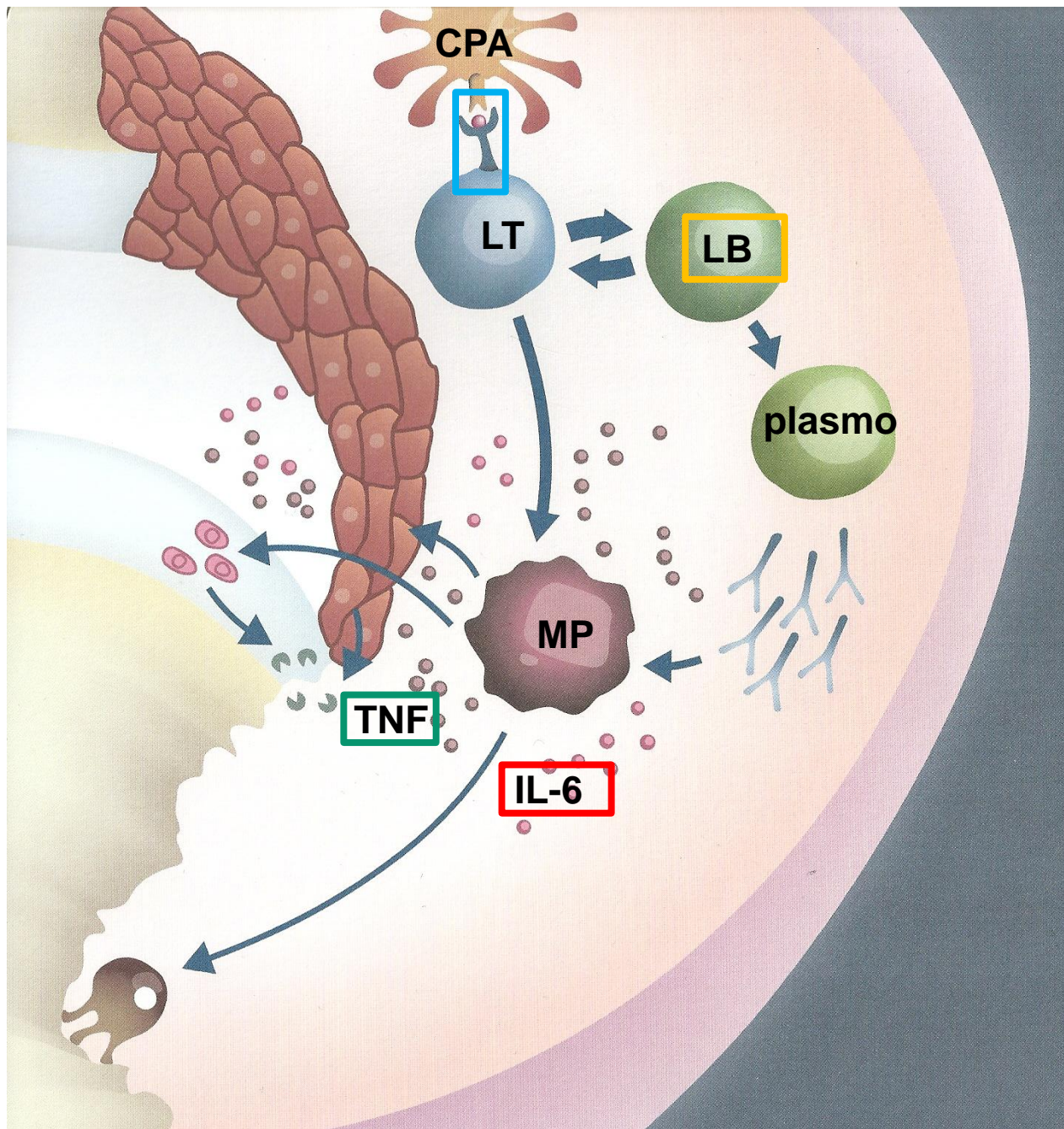
Une même CK peut être produite par plusieurs types cellulaires.

Une même cellule peut produire différentes CK.



JAK, Janus kinase; P, phosphate;  
STAT, signal transducer and activator of transcription.





## Modes d'action

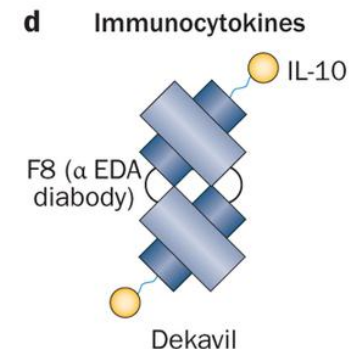
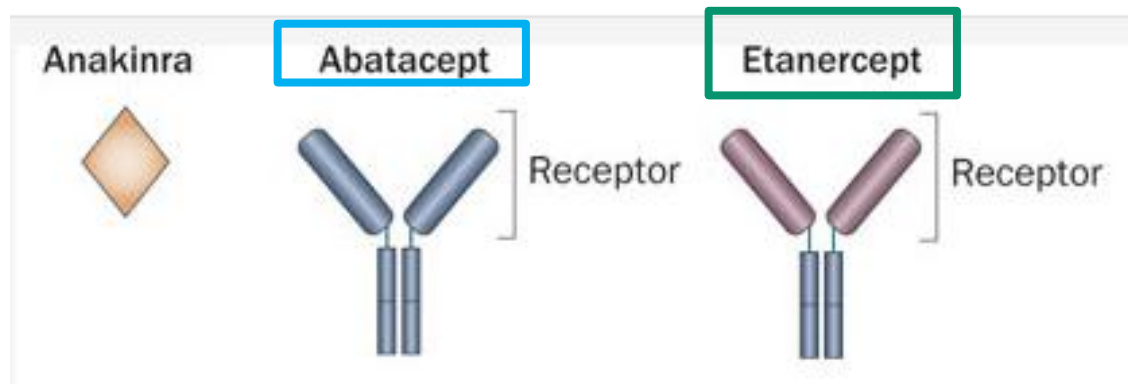
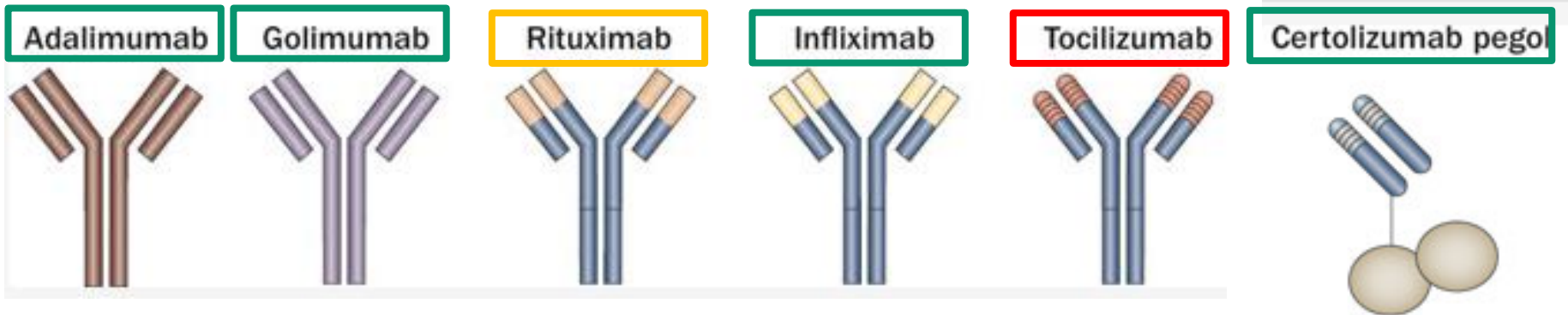
anti-CD 20

anti-IL 6

costimulation

anti-TNF

# Nomenclature et structure des biologiques



**anti-TNF**  
**costimulation**

**anti-CD 20**  
**anti-IL 6**

# Biomédicaments

## Métabolisme et conséquences

# Comparaison biologiques / synthétiques

## Taille des molécules





# Pharmacologie : données élémentaires

Les biologiques ne sont pas absorbés par l'intestin.

Ils sont éliminés en cas d'hémorragie.

Ils ne sont pas éliminés par les reins ni métabolisés par le foie.

Ils sont dégradés et recyclés par le système réticulo-endothélial.

Ils n'ont en pratique pas d'interactions avec les médicaments synthétiques.



# Caractéristiques des biologiques

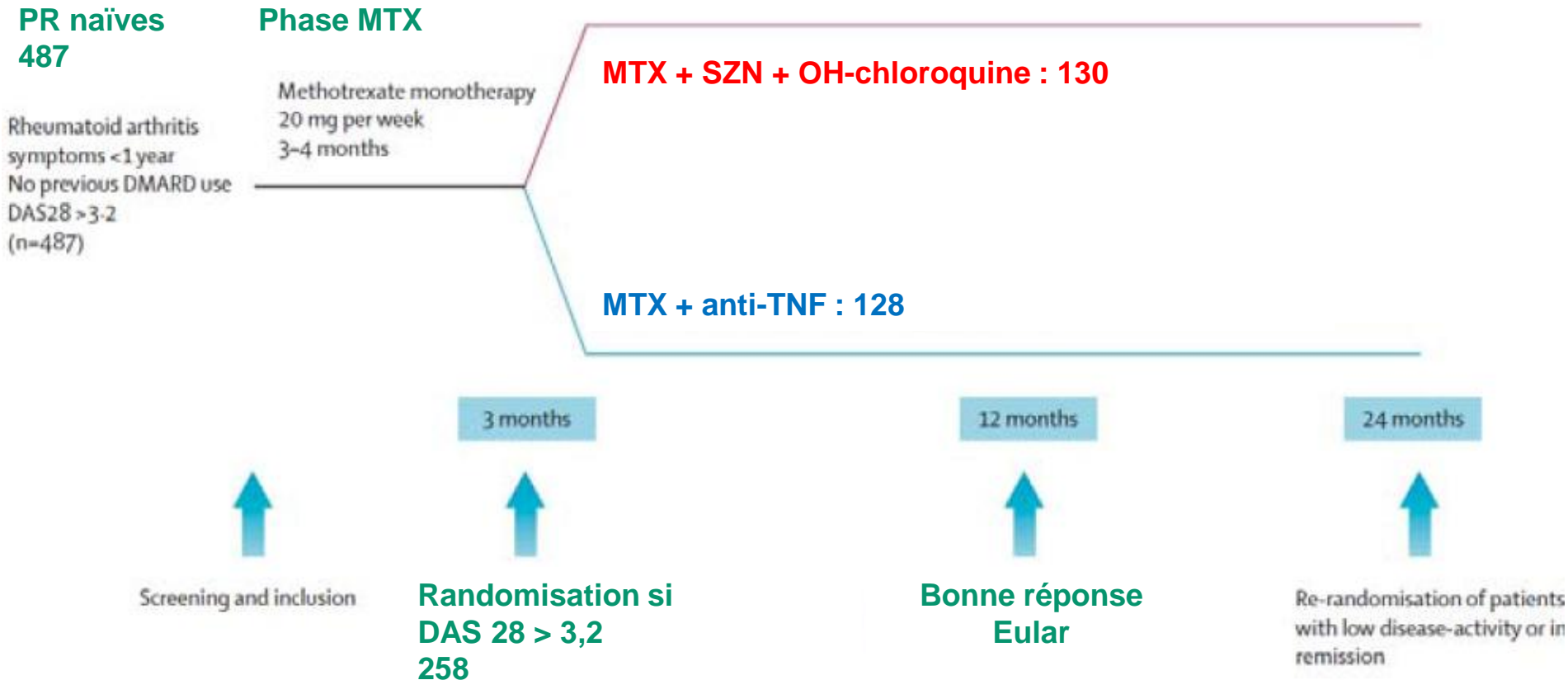
	Etanercept Enbrel	Infliximab Remicade	Adalimumab Humira	tocilizumab Actemra	Abatacept Orencia	Rituximab Mabthera
Cible	TNF	TNF	TNF	IL-6	T-Cell Activation	B-Cell
Demi-vie	4 jours	10 jours	15 jours	8 jours	13 jours	20 jours
Molécule	humaine	chimérique	humaine	humaine	humaine	chimérique
Fréquence	1x / sem	1x / 4-8 sem.	1x / 2 sem.	Selon la voie	Selon la voie	Chaque 6 – 12 mois
Voie	Sous-cut	I.V.	Sous-cut	Sous-cut ou iv	Sous-cut ou iv	I.V.

# Biologiques et diffusion dans les tissus

	articulations	placenta 2	lait maternel	rein / dialyse 1 cerveau / péritoine
Prot. de fusion	++	++	+	-
Ac monoclonaux	+++	+++	+	-

# Efficacité des biomédicaments

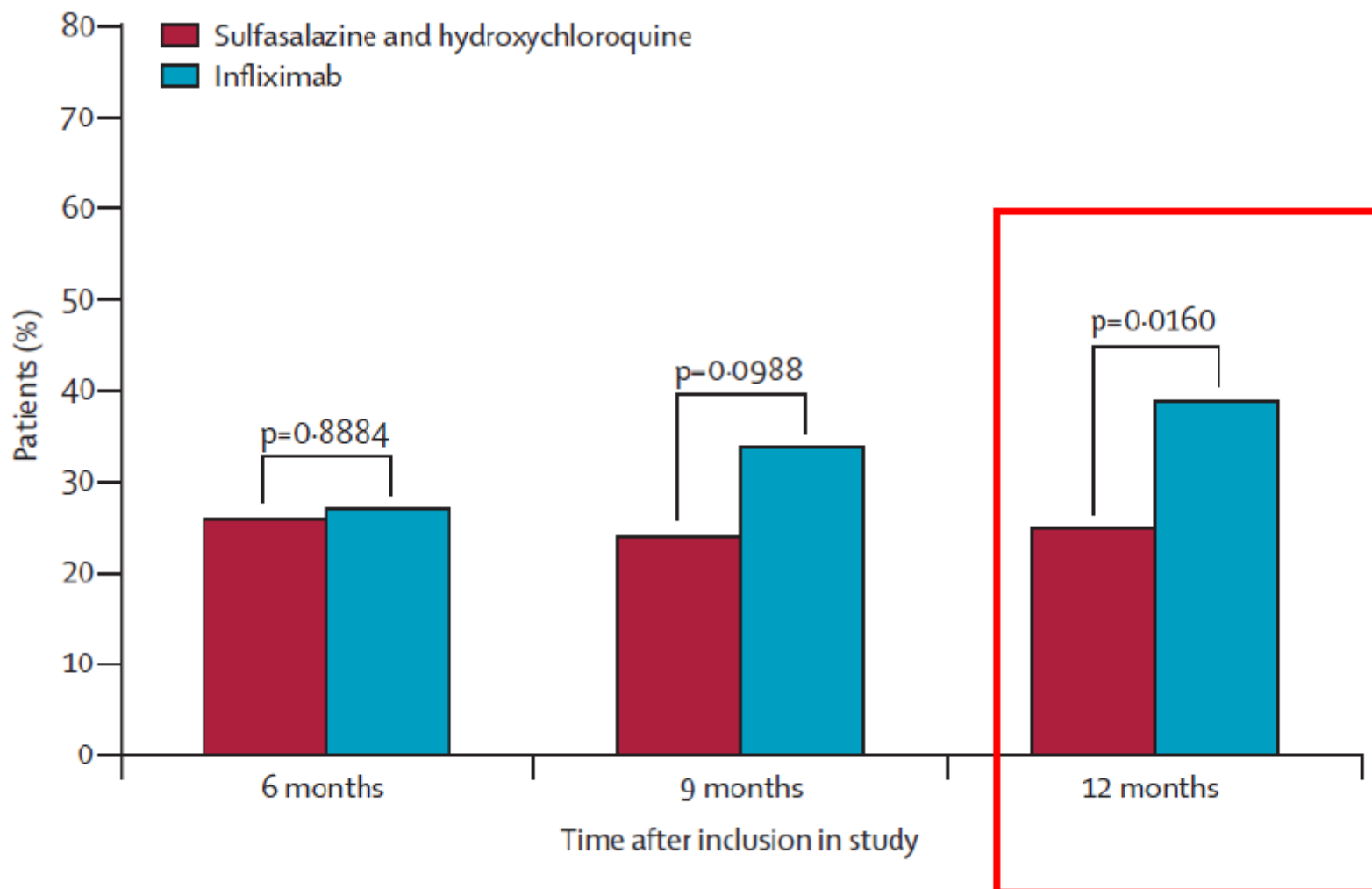
# Comparaison MTX + DMARD *versus* MTX + anti-TNF



Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial

Ronald F van Vollenhoven et al  
Lancet 379 : p1712–1720, 5 2012

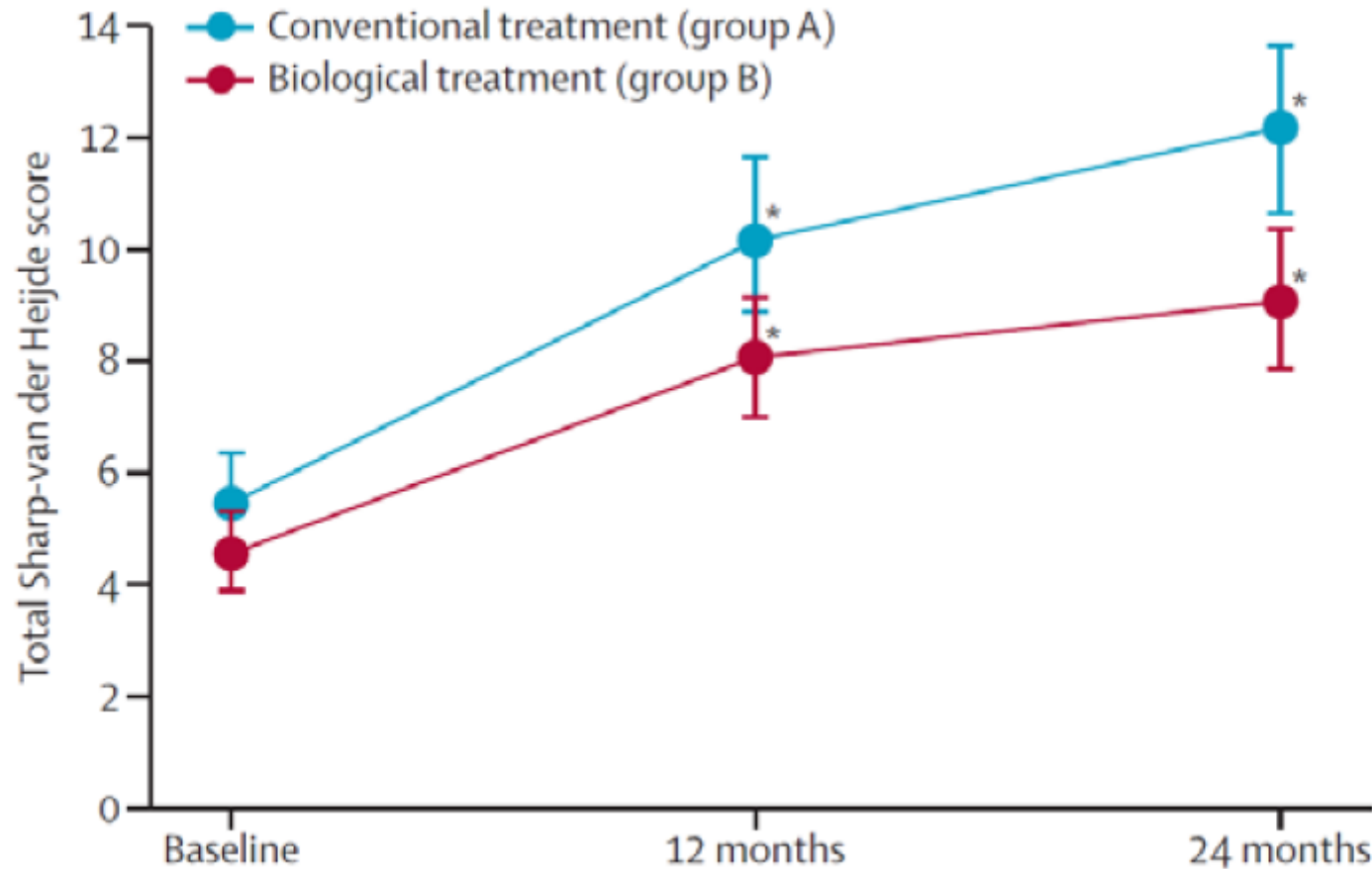
# Proportion de patients avec bonne réponse EULAR au cours de la 1<sup>ère</sup> année



**Conventional combination treatment versus biological treatment Swefot trial**

Ronald F van Vollenhoven et al  
Lancet 379 : p1712–1720, 5 2012

# Progression du score radiographique total mSharp vdH à 1 et 2 ans



**Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomised, non-blinded, parallel-group Swefot trial**

Ronald F van Vollenhoven et al  
Lancet 379 : p1712–1720, 5 2012

# Critères de réponse de l'ACR

**La réponse ACR 20, 50 ou 70 % est basée sur :**

- A. Amélioration du nombre d'articulations douloureuses (x/68)
- B. Amélioration du nombre d'articulations gonflées (x/68)
- C. Amélioration de x % d'au moins 3 des 5 items suivants :
  - 1. douleur évaluée par le patient
  - 2. appréciation globale du patient
  - 3. appréciation globale du médecin
  - 4. impotence fonctionnelle appréciée par le patient
  - 5. inflammation biologique (VS ou CRP)

# Biologiques et PR en cas d'échec au MTX

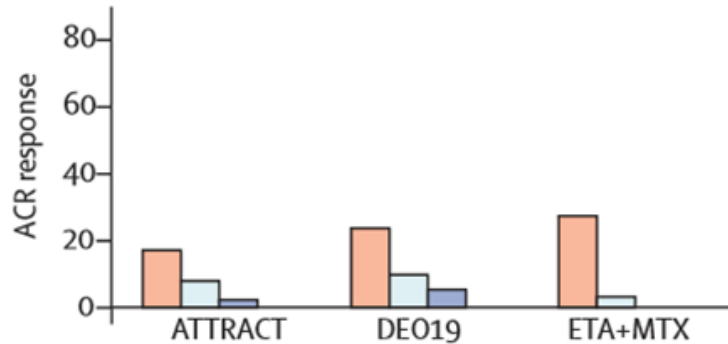
anti-TNF

costimulation

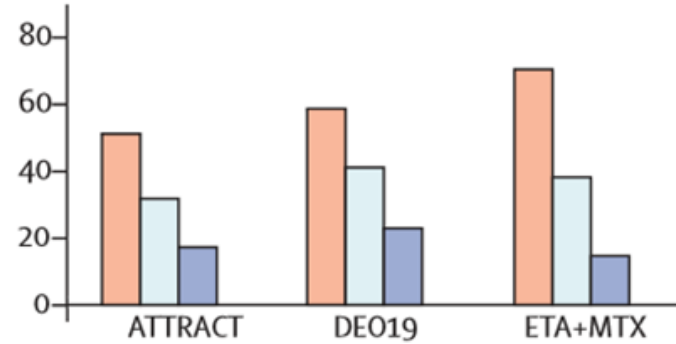
anti-CD 20

anti-IL 6

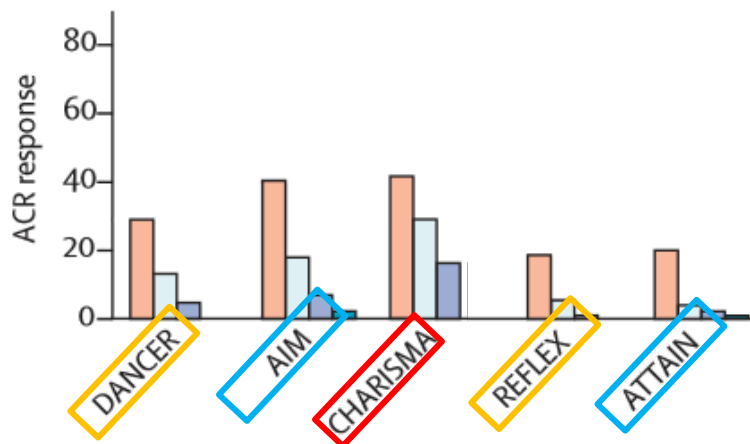
Placebo + poursuite du MTX



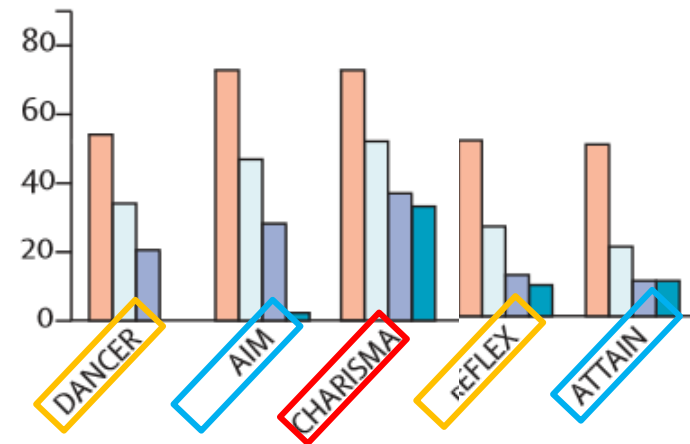
Anti-TNF+ poursuite du MTX



Placebo + poursuite du MTX



Nouveau biologique + poursuite du MTX



ACR20  
ACR50  
ACR70  
DAS28<2.6



# Effets indésirables des biomédicaments

# Risque infection

## Facteurs prédictifs

FR+ - nodules - manifestations extra-articulaires - VS élevée  
âge - CS - diabète - OH

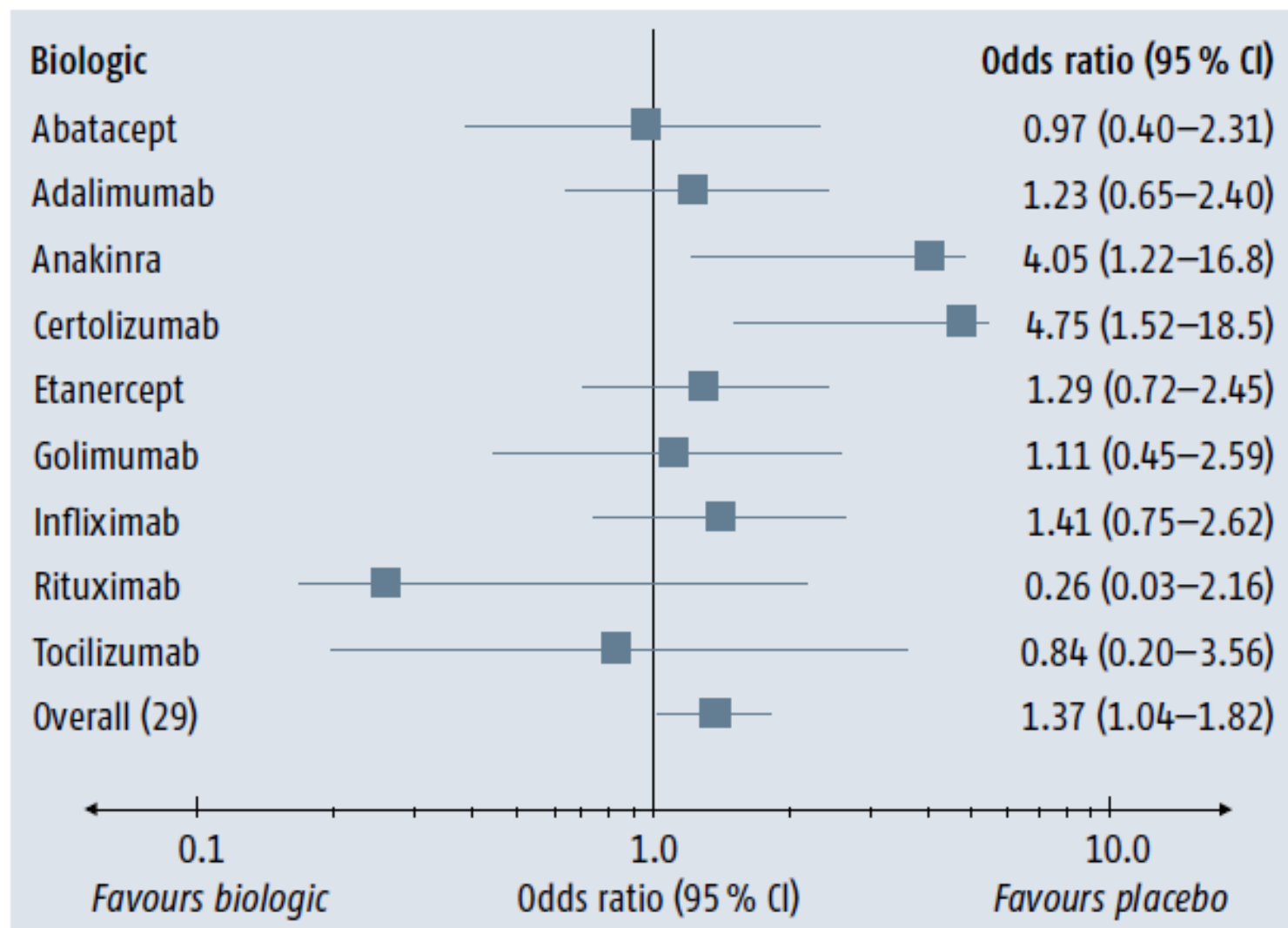
## Infections sévères

menaçante pour la vie ou fatale  
requérant une hospitalisation ou un AB intraveineux  
provoquant un handicap significatif

## Organes touchés

poumons, peau, os, articulation, voies urinaires

# Biomédicaments : infections sévères



# Biomédicaments et risque de cancer (PR)

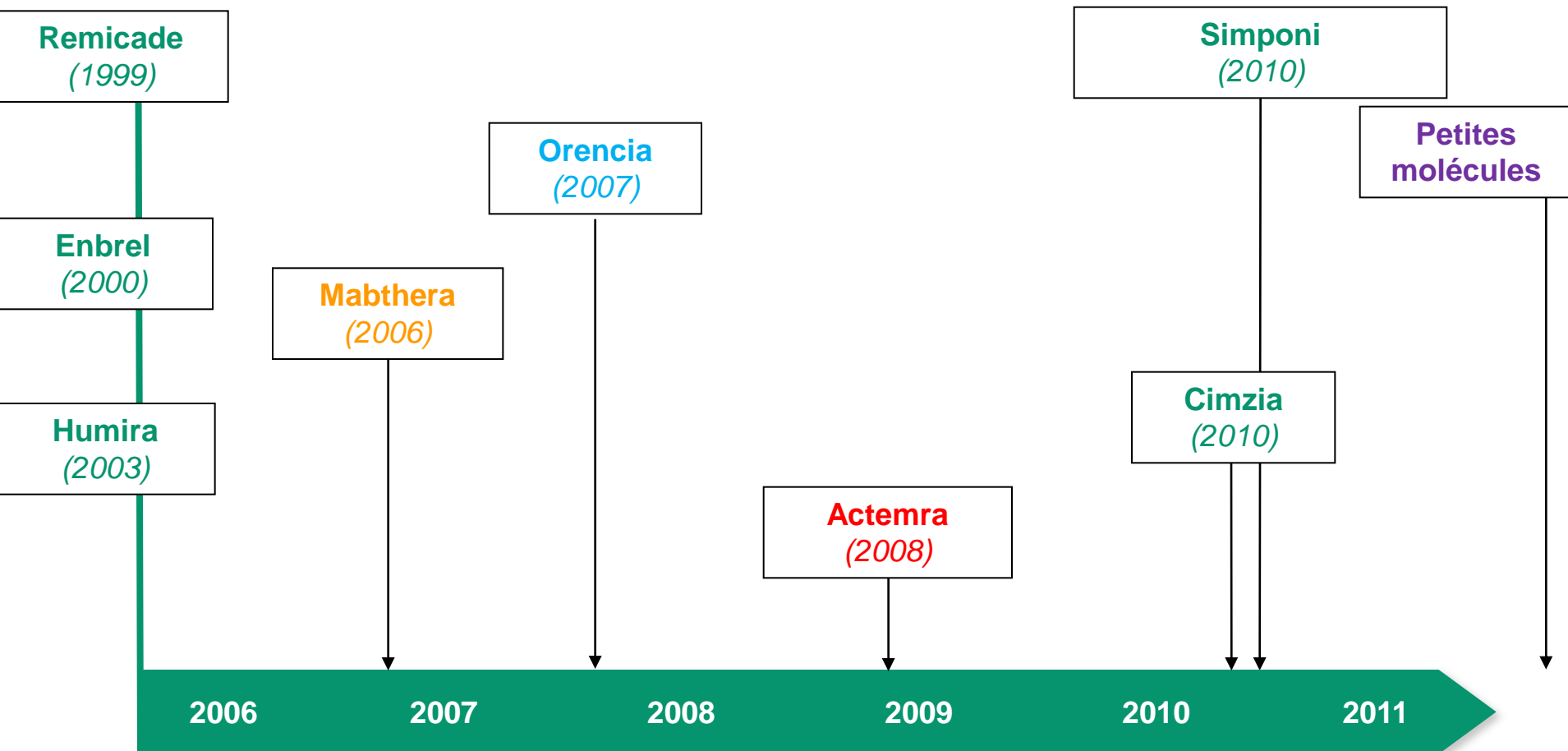
- Le risque de lymphome et de cancer du poumon ou de la peau est augmenté dans la PR.
- Les PR traitées par biologiques ont un risque identique aux PR traitées par DMARD non biologiques.
- Les PR aux antécédents de cancer n'ont pas un plus grand risque de récurrence s'ils sont traités par anti-TNF.
- Les anti-TNF n'augmentent pas la mortalité des PR chez qui l'on a posé le diagnostic de cancer.
- Les méta-analyses de RCT consacrées au tocilizumab, à l'abatacept et au rituximab n'ont pas dévoilé d'augmentation du risque de tumeur maligne.

# Effets secondaires autres

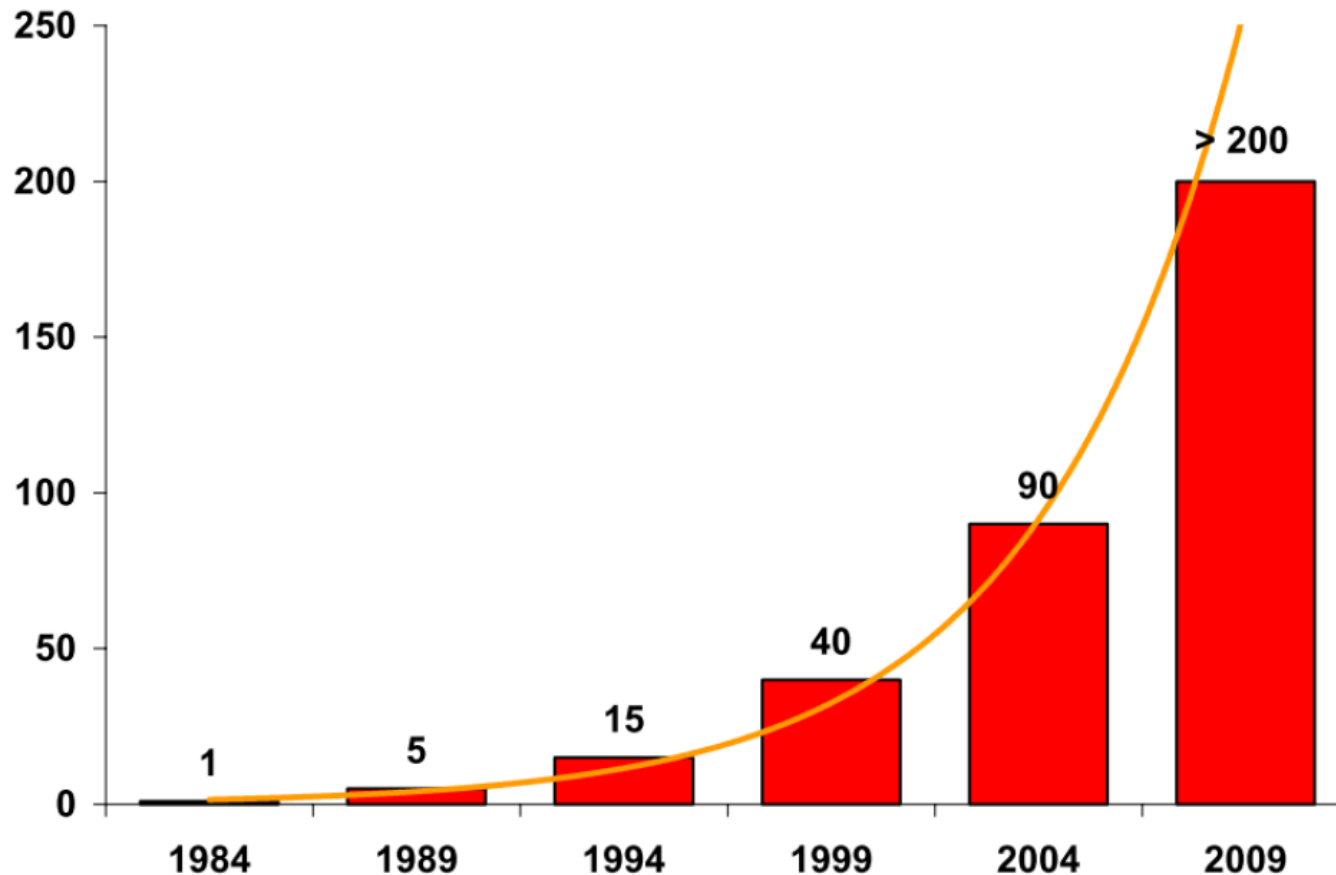
- Développement ou aggravation de maladie interstitielle du poumon sous anti-TNF
- Psoriasis paradoxal et anti-TNF
- Lupus induits par les anti -TNF
- Développement et aggravation de maladies démyélinisantes sous anti-TNF

# Coût et développement

# Historique des biologiques



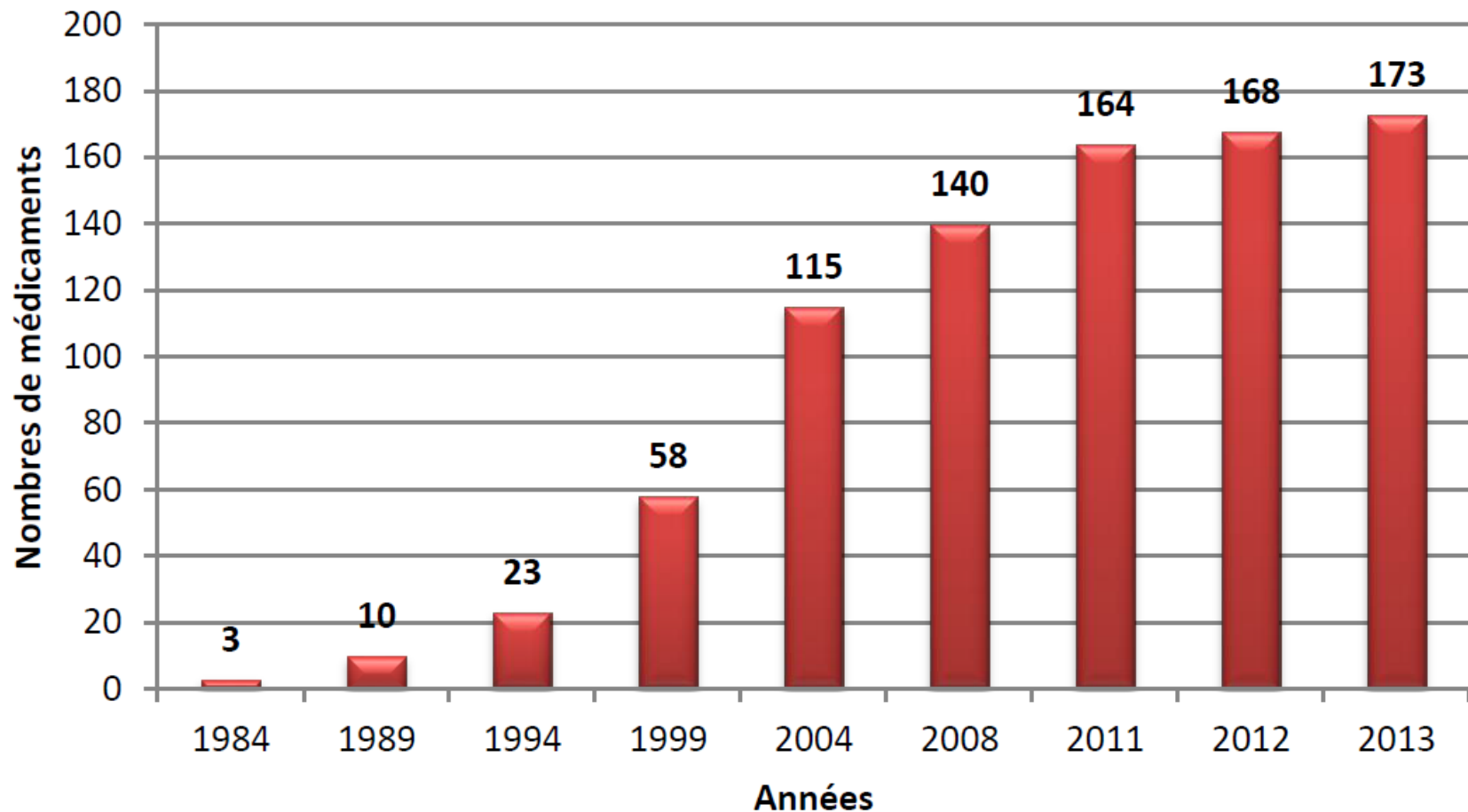
# Evolution et prévision en 2004 du nombre de biomédicaments à venir








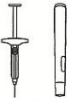












Analyse Leem  
Analyse Arthur D. Little



# Evolution mesurée du nombre de biomédicaments commercialisés en France



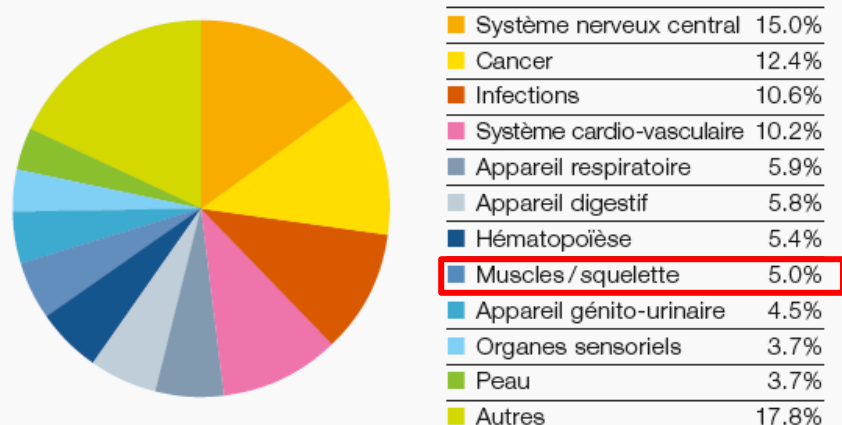
# Biologiques dans la PR : coûts et administration

Préparation et dosage standard	Application	Prix du trait. annuel (prix départ usine)	Forme d'administration
<b>MabThera</b> 	1 à 2 cycles <b>2–4 fois</b> par an	1 cycle: <b>CHF 6617</b> 2 cycles: <b>CHF 13 234</b>	
<b>Remicade*</b> 	3 mg/kg (ou 7,5 mg/kg au max.) toutes les 8 sem. <b>6.5 fois</b> par an	<b>CHF 9731</b> à <b>CHF 24 328</b>	
<b>Simponi</b> 	50 mg (100 mg à titre ex- ceptionnel) par mois <b>12 fois</b> par an	(50 mg/mois) <b>CHF 16 423</b>	
<b>Actemra</b> 	8 mg/kg toutes les 4 sem. <b>13 fois</b> par an	<b>CHF 18 557</b>	
<b>Orencia*</b> 	<b>13 fois</b> par an (IV) <b>52 fois</b> par an (SC)	Pour SC: <b>CHF 19 827</b>	
<b>Cimzia*</b> 	200 mg toutes les 2 sem. <b>26 fois</b> par an	<b>CHF 15 924</b>	
<b>Humira</b> 	40 mg toutes les 2 sem., 40 mg par sem. autorisé <b>26 fois</b> par an <b>52 fois</b> par an	<b>CHF 18 124</b>	
<b>Enbrel</b> 	MyClic <b>52 fois</b> par an	MyClick <b>CHF 20 984</b>	
<b>Xeljanz</b> 	2 comprimés/jour, dose doublée autorisée <b>365 fois</b> par an	<b>CHF 21 739</b> à <b>CHF 43 477</b>	

# Coûts relatifs des biomédicaments

## Parts de marché des médicaments selon leurs indications

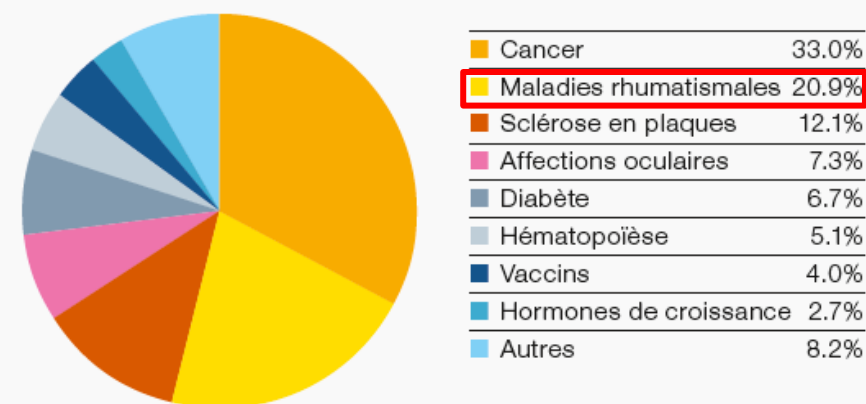
Volume de marché en 2014: 5 113.2 mio CHF  
(en termes de prix de fabrique, 100%)



Source: Interpharma sur la base des données d'IMS Health Suisse, 2015.

## Indications des produits fabriqués par génie génétique

Volume de marché en 2014: 925 mio CHF  
(en termes de prix de fabrique, 100%)



Source: Interpharma sur la base des données d'IMS Health Suisse, 2015.

# Evolution des traitements de fond (PR)

Characteristic	1996-97 <i>n</i> = 189	2001-03 <i>n</i> = 310	2009-10 <i>n</i> = 304	2012-14 <i>n</i> = 520*
Female gender, n (%)	140 (74 %)	237 (76 %)	244 (80 %)	413 (79 %)
Age, mean (SD)	59 (14)	60 (13)	59 (15)	58 (15)
Disease duration in years, median (IQR)	8 (13)	9 (10)	10 (9)	10 (9)
Any DMARD, n (%)	115 (61 %)	199 (64 %)	242 (80 %)	420 (87 %)
Combination DMARDs, n (%)	1 (1 %)	31 (10 %)	65 (21 %)	199 (41 %)
Biologic users, n (%)	0	11 (4 %)	53 (17 %)	155 (32 %)
Oral steroids, n (%)	23 (12 %)	70 (23 %)	30 (10 %)	56 (12 %)
DAS, mean (SD)	5.2 (1.6)	4.7 (1.6)	3.8 (1.5)	3.7 (1.6)
Tender joint count, mean (SD)	10.1 (9.2)	7.5 (7.3)	4.1 (5.6)	4.2 (6.2)
Swollen joint count, mean (SD)	7.1 (5.5)	4.8 (4.1)	2.9 (4.2)	1.5 (2.7)
Patient global, mean (SD)	50 (25)	50 (29)	40 (25)	35 (28)
ESR, mean (SD)	35 (26)	33 (27)	26 (21)	19 (21)
HAQ score, median (IQR)	1.30 (1.52)	1.52 (0.79)	Not available	1.32 (0.84)
Pain, Mean (SD)	50 (24)	48 (28)	Not available	44 (28)
Fatigue, Mean (SD)	Not available	50 (28)	Not available	51 (26)

Legend: SD standard deviation, IQR interquartile range, \**n* = 484 for DMARD data

Changing clinical patterns in rheumatoid arthritis management over two decades: sequential observational studies  
Aneela N Mian BMC Musculoskeletal Disorders (2016) 17:44

# Principales indications

# Indications principales des biomédicaments en rhumatologie

- Polyarthrite rhumatoïde
- Spondyloarthrites (Bechterew, rhumatisme psoriasique, Crohn)
- Arthrite chronique juvénile
- Maladies systémiques (lupus, Sjögren, polymyosite, vasculites)
- Goutte
- Ostéoporose

# Autres molécules commercialisées en Suisse

denosumab (Prolia) : anti-Rank ligand

ankinra (Kineret), canakinumab (Ilaris) : anti-IL1

ustekinumab (Stelara) : anti-IL12 et anti- IL23

belimumab (Benlysta) : anti-lymphocyte B

secukinumab (Cosentyx) : anti-IL17



# Conclusions

Everything will be okay in the end  
If it's not okay, it's not the end

