

MÉDICAMENTS BIOSIMILAIRES

Réunion OMEDIT-CRPV Jeudi 28 Mars 2019

BIOSIMILAIRES ET PLANS DE GESTION DES RISQUES : LES QUESTIONS QU'IL FAUT SE POSER

Docteur Dominique Hillaire-Buys MD, PhD

Responsable CRPV Occitanie-Est

Définition « Biosimilaire »

« Un médicament **biosimilaire** est **similaire** à un médicament biologique (*substance qui est produite à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant ou dérivée de ceux-ci*) de référence qui a déjà été autorisé en Europe. Le principe de **biosimilarité** s'applique à tout médicament biologique dont le brevet est tombé dans le domaine public. Les médicaments biosimilaires sont évalués à l'Agence européenne des médicaments (EMA). »

Source: ANSM

QU'EST-CE QU'UN MÉDICAMENT BIOSIMILAIRE ?

*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 »

Un peu de sémantique...

🔊 similaire

adjectif

(latin *similis*, semblable)

Définitions [Synonymes](#) [Difficultés](#)

- Se dit de choses qui peuvent, d'une certaine façon, être assimilées les unes aux autres : *Savons, détersifs et produits similaires.*

🔊 sémantique

nom féminin

(bas latin *semanticus*, du grec *sēmantikos*, qui signifie)

- Étude du sens des unités linguistiques et de leurs combinaisons.
- Étude des propositions d'une théorie déductive du point de vue de leur vérité ou de leur fausseté.
- Aspect de la logique qui traite de l'interprétation et de la signification des systèmes formels, par opposition à la syntaxe, entendue comme l'étude des relations formelles entre formules de tels systèmes.

🔊 comparable

adjectif

(latin *comparabilis*)

Définitions [Expressions](#) [Synonymes](#)

- Qui peut être comparé à quelqu'un, à quelque chose d'autre, qui rivalise de valeur, de qualité, d'intensité, etc. : *Ces arguments ne sont pas comparables.*

🔊 identique

adjectif

(latin scolastique *identicus*, du latin classique *idem*, le même)

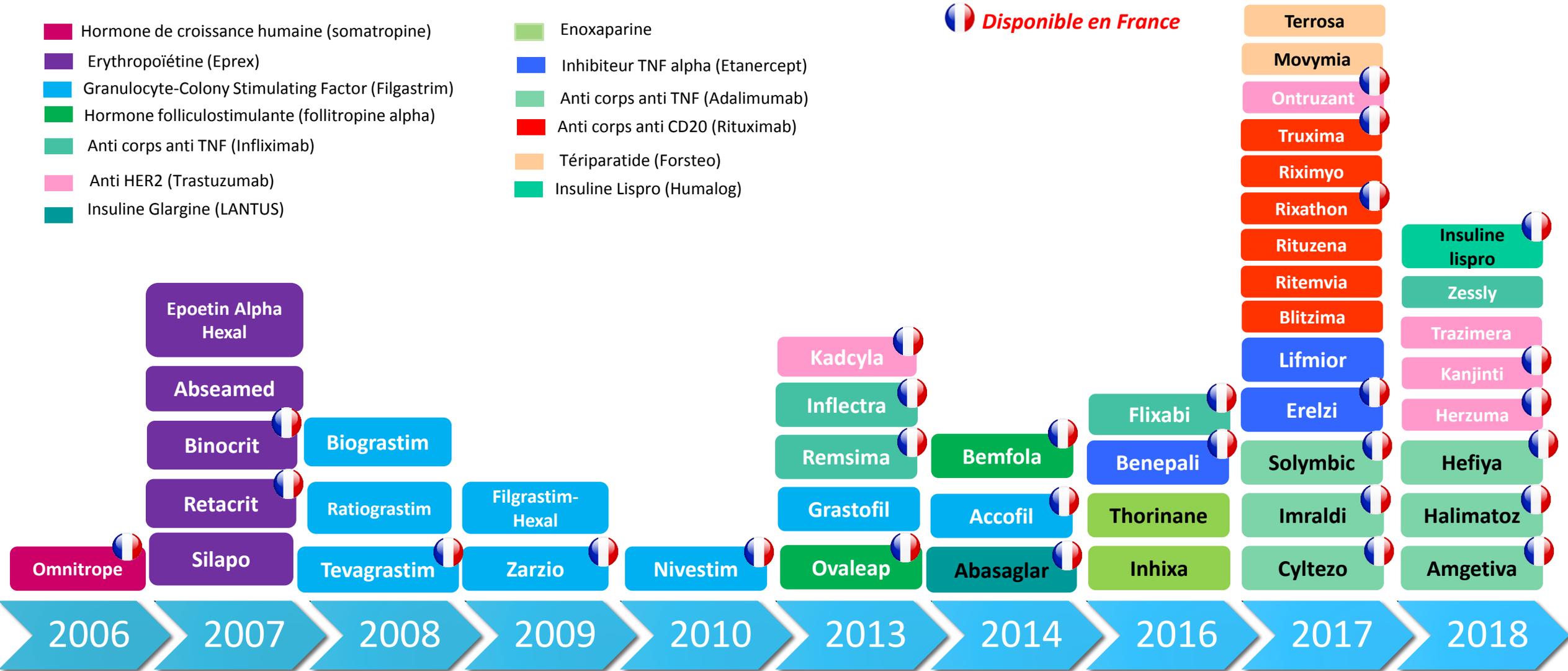


- Qui est unique bien que se rapportant à deux ou plusieurs choses ou êtres ; même : *Deux termes d'origine identique.*

Médicaments biosimilaires autorisés en Europe depuis 2006 (AMM centralisées)

- Hormone de croissance humaine (somatropine)
- Erythropoïétine (Eprex)
- Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Filgrastim)
- Hormone folliculostimulante (follitropine alpha)
- Anti corps anti TNF (Infliximab)
- Anti HER2 (Trastuzumab)
- Insuline Glargine (LANTUS)
- Enoxaparine
- Inhibiteur TNF alpha (Etanercept)
- Anti corps anti TNF (Adalimumab)
- Anti corps anti CD20 (Rituximab)
- Tériparatide (Forsteo)
- Insuline Lispro (Humalog)

Disponible en France



Médicaments biologiques en Europe :

Fonction	Princeps	Date de sortie du princeps	Date de sortie du 1 ^{er} biosimilaire	Délai du premier (ans)	Nom du 1 ^{er} Biosimilaire
Hormone de croissance	Genotropin [®]	2001	2006	5	Omnitrope [®]
Erythropoéïtine	Eprex [®]	2000	2007	7	Mircera [®] , Binocrit [®] etc.
Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Filgastrim)	Neupogen [®]	1991	2008	17	Tevagrastim [®] , Ratiograstim [®] etc.
Hormone folliculostimulante	Gonal-F [®]	1995	2013	18	Ovaleap [®]
Enoxaparine	Lovenox [®]	1990	2016	26	Inhixa [®]
Anti-HER 2	Trasutuzmab → Herceptin [®]	2000	2013	13	Kadcyla [®]
Anti TNF	Adalimumab → Humira [®]	2003	2017	14	Imraldi [®]
	Infliximab → Remicade [®]	1999	2013	14	Inflectra [®]
	Etanercept → Enbrel [®]	2000	2016	16	Benepali [®]
Anti CD 20	Rituximab → Mabthera [®]	1998	2017	19	Truxima [®]
Tériparatide	Forsteo [®]	2003	2017	14	Movymia [®] , Terrosa [®]
Insuline glargine	Lantus [®]	2000	2014	14	Abasaglar [®]
Insuline lispro	Humalog [®]	1996	2017	21	Insulin Lispro Sanofi

Les questions



Sur le « produit » lui-même

Sur la qualité de ces produits

Sur les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

- La PK est-elle la même voir $t_{1/2}$ et différentes maladies?

Sur l'immunogénicité

- Pb des Ac est-il le même dans tous les sens

Sur l'interchangibilité

- Interchangibilité dans quel sens au cours du temps

Qui surveille la « qualité » qui surveille la « traçabilité » ??

Sur le suivi

PGR où les obtenir...

Comment « minimiser » les risques

Les questions

Sur le « produit » lui-même et sur sa qualité



Exemple: Rituximab

6 bio similaires

TOUS cellules de mammifères
(ovaires de hamster chinois)

Quelques rappels ou mises au point!!

Un médicament « bio » au sens biologique du terme!!!

Types of Biological Products



Blood Derivatives

Whole Blood

Blood Components

Proteins

Human Tissues

Vaccines (preventive and therapeutic)

Allergenic Extracts

Cellular & Gene Therapies

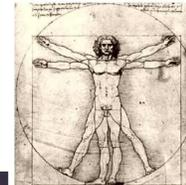
Xenotransplantation Products

Source Materials

Mammalian cell-culture

Bacteria

Insect cell-culture



Humans



Mice



Plant cell-culture



Avian cell-culture



Transgenics



Yeast

Notion de Variabilité

Cette source biologique est elle-même soumise à la **"variabilité du vivant"** et induira donc une certaine **variabilité** dans le profil de qualité du produit issu de ce procédé complexe.

Chaque système de production apportera ses **causes de variabilités** et conduira à un profil qualité, fonction du procédé (comme l'indique la définition).

Exemple: Rituximab

6 bio similaires

TOUS cellules de mammifères
(ovaires de hamster chinois)

Pas les mêmes cellules à chaque fois!!!!

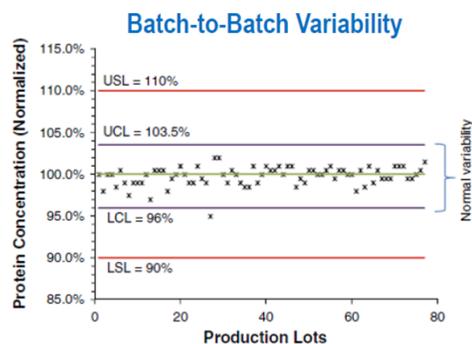


Toute différence dans un procédé de production (par exemple entre deux fabricants proposant la même molécule biologique à partir de cellules **«différentes»** peut éventuellement avoir des conséquences notables sur le **profil qualité**, qu'il faudra valider en terme d'impact sur les profils d'efficacité et de tolérance.

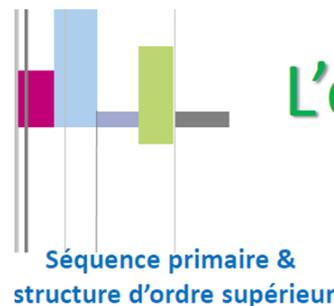
Variabilité/Qualité



Control strict de cette empreinte

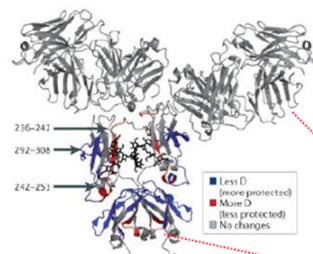


L'empreinte analytique d'un Biosimilaire devra être monitorée et contrôlée de manière rapprochée pour la variabilité lot à lot et pour tous les changements de procédés de fabrication

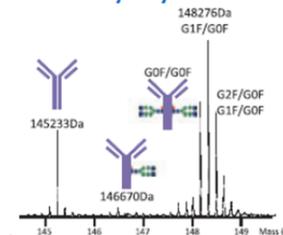


L'empreinte « digitale »

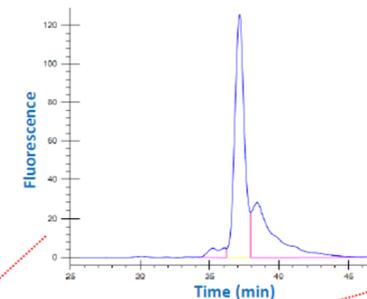
Séquence primaire & structure d'ordre supérieur



Glycosylation



Profil des charges



Plus de 10⁸ variations potentielles!

et al. *J. Mass Spectrom.* 2015;50:295-37

Propre à chaque « produit » Numéro de lot de fabrication

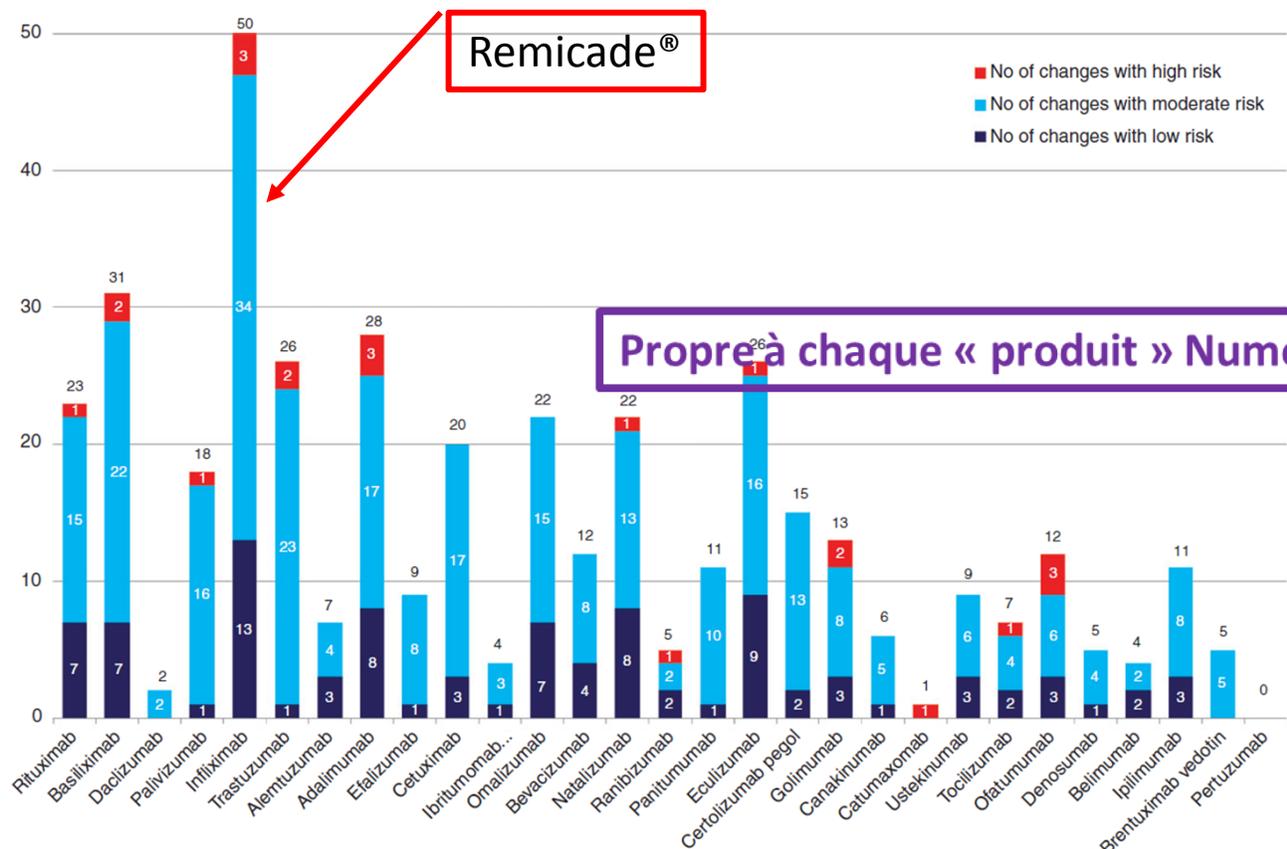


Nature of Process Change	Change filter supplier	Move equipment within same facility	Move to new production facility (same manufacturer)	Change cell culture media	New cell line or major formulation change
Risk Level / Data Requirements	<u>Low Risk</u> Analytical data Process data		<u>Moderate Risk</u> Analytical data Process data Stability data		<u>High Risk</u> Analytical data Process data Stability data Non-clinical data Clinical data



En plus...

- Changement de présentation (stylos, ampoules, concentrations,...)
- Voie d'administration possible
- Auto-injection? Hétéro-injection??



Remicade®

Propre à chaque « produit » Numéro de lot de fabrication

vigilance
 nom féminin
 (latin *vigilantia*, habitude de veiller)

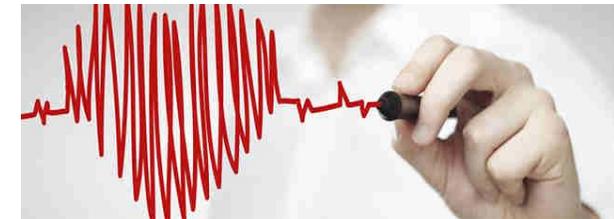
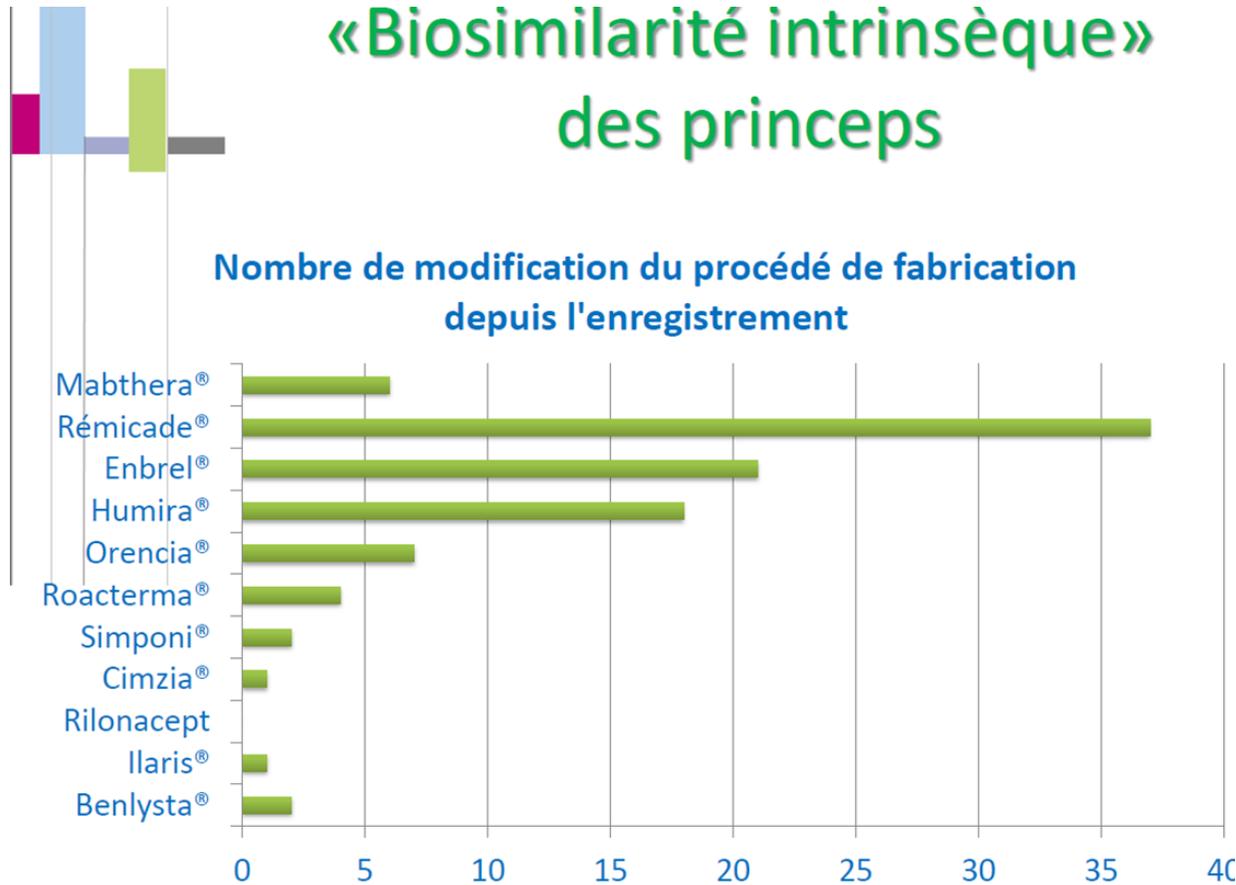
Définitions [Expressions](#) [Synonymes](#)

- Surveillance soutenue et attentive : Redoubler de vigilance.
- État d'activation du cortex cérébral pendant la phase de veille du cycle nyctéméral. (Cet état est sous la dépendance de la réticulée activatrice du tronc cérébral.)
- Installation permettant de contrôler que l'agent de conduite observe les signaux en temps voulu et enregistre cette observation.

Une variabilité maîtrisée

L'objectif pour les biosimilaires est d'obtenir une **variabilité** par rapport à l'original qui n'est **pas plus grande que la variabilité de celui-ci au fil du temps**

«Biosimilarité intrinsèque»
des princeps



Surveillance++++

Les questions

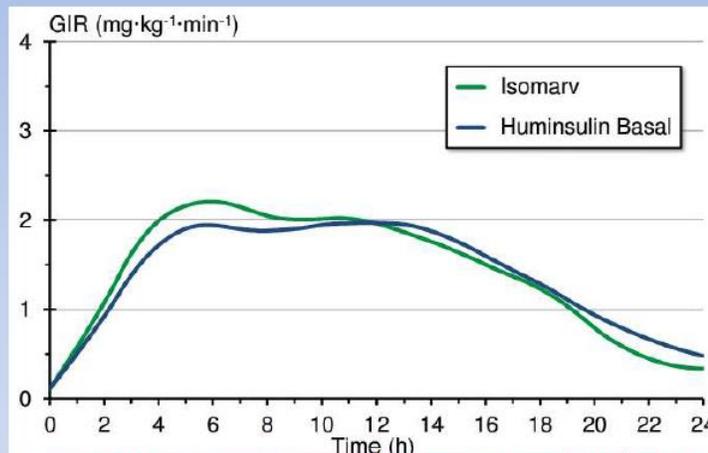
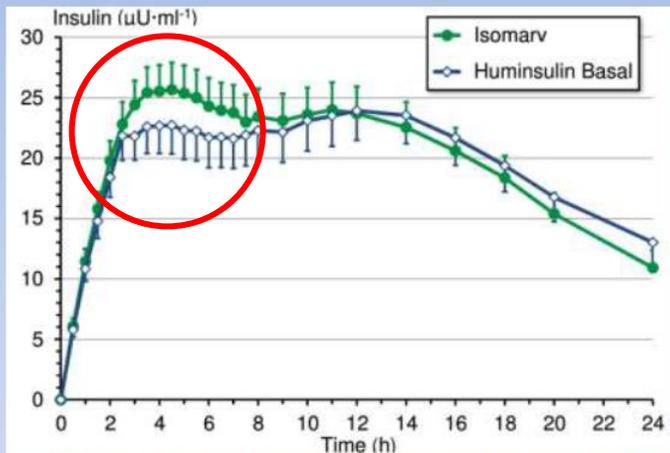
Sur les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

- **La PK est-elle la même** voire T1/2 et différentes maladies?



PK/PD of Isomarov vs. Humulin NPH

Exemple 1



PK-Parameter	Isomarov	Huminsulin Basal	PE	90% CI
AUC _{Ins.0-24h} (mU·h/l)*	459±297	415±326	1.04	0.96-1.13
C _{INS,max} (µU/ml)*	28.1±15.2	28.2±17.8	1.04	0.95-1.13
AUC _{Ins.0-6h} (mU·h/l)	116±103	104±70	1.14	1.06-1.23
AUC _{Ins.6-12h} (mU·h/l)	137±92	130±102	1.14	1.00-1.32
AUC _{Ins.6-24h} (mU·h/l)	343±231	348±259	1.01	0.93-1.11

PD-Parameter	Isomarov	Huminsulin Basal	PE	95% CI
AUC _{GIR.0-last} (mg/kg)	2069±1004	2047±1349	1.14	0.95-1.38
GIR _{max} (mg/kg/min)	2.6±1.2	2.7±1.8	1.10	0.95-1.28
AUC _{GIR.0-6h} (mg/kg)	506±238	443±298	1.27	1.07-1.51
AUC _{GIR.6-12h} (mg/kg)	738±406	693±586	1.49	1.03-2.17
AUC _{GIR.6-last} (mg/kg)	1564±826	1605±1102	1.11	0.89-1.38

Famulla S. et al. Solumarv (SOLU), a Regular Human Insulin, and Isomarov (ISO), a NPH-Insulin Preparation, Show Bioequivalence (BE) to EU-Marketed Insulins ; ADA 956

Exemple 1:

Isomarov® biosimilaire de Humulin®. La demande d'autorisation de mise sur le marché pour Isomarov® a été présentée à l'EMA le 5 décembre 2011. Au moment du retrait (15/11/2012), ce médicament était examiné par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence. Dans sa lettre officielle, la société a déclaré que la décision de se retirer consiste à disposer du temps nécessaire pour répéter et soumettre la bioéquivalence des données de PK / PD [pharmacocinétique / pharmacodynamique] de chaque étude dans le DT1.

Les questions

Sur les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

- La PK est-elle la même voire **T1/2 et différentes maladies?**

Exemple 2:

T1/2 Rituximab MabThera®

Lymphomes Non hodgkiniens 22 jours [6,1-52]

LLC 32 jours [14-62]

PR 20,8 jours [8,58-35,9]

Granulomatose 23 jours [9-49]

T1/2 Rituximab Biosimilaires®

Données identiques dans les différents RCP

Agranulocytoses tardives sous Rituximab[®] bien plus tardives que mentionnées!!!¶

¶

Florine Chollet, Pascale Palassin, Dominique Hillaire-Buys ¶

¶

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 indiqué dans différentes pathologies tel que la polyarthrite rhumatoïde, la leucémie lymphoïde chronique ou le lymphome non-Hodgkinien. Sa demi-vie est longue et variable selon les individus et les pathologies. Selon le RCP, la demi-vie terminale moyenne selon les indications varie entre 20,8j et 22j. ¶

Parmi les effets indésirables hématologiques décrits dans le RCP du médicament, il est mentionné : « des cas de neutropénies tardives survenues plus de quatre semaines après la dernière perfusion de Rituximab ». Dans la littérature [1], le délai d'apparition de cet effet indésirable peut varier de 56 à 175 jours. ¶

Une analyse des cas d'agranulocytose sous rituximab déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance et enregistrés dans la base nationale a été réalisée. Entre janvier 2007 et octobre 2018, 96 cas d'agranulocytoses tardives sous rituximab ont été identifiés. L'âge moyen des patients est de 59 ans [7--91]. Le délai de survenue moyen est de 95,8 jours [28--437]. La durée moyenne de traitement par rituximab est de 199 jours [1--2555]. Le rituximab est prescrit pour des pathologies avec AMM (69%) ou hors AMM (31%). ¶

Cette analyse a montré que le délai moyen de survenue d'une agranulocytose tardive est de 14 semaines. Ce délai est très long en comparaison aux 4 semaines seulement mentionnées dans le RCP. Il n'est observé aucune corrélation entre l'âge du patient et le délai d'apparition, ni entre le délai de survenue de l'effet et la durée de traitement. Il n'y a pas de différence significative entre le délai d'apparition de l'agranulocytose pour les cas avec rituximab utilisé dans l'AMM (93 jours) et les cas d'indication hors AMM (102 jours). ¶

En conclusion, une agranulocytose survenant dans l'année suivant un traitement par rituximab doit amener à considérer ce traitement comme potentiellement suspect dans un temps très largement supérieur aux mentions du RCP. Une surveillance dans le temps à distance de cette thérapie doit être de mise. ¶

¶

¶

[1]-- Tesfa D, Palmblad J. Late onset neutropenia following rituximab therapy: incidence, clinical features and possible mechanisms. Expert Rev Hematol. 2011 Dec;4(6):619-25. ¶

¶

Soyons confiants mais restons Vigilants



Biosimilaire	Générique
Similaire à un médicament biologique	Identique à une molécule de référence
Propriétés physico chimique et biologiques similaires	Même composition qualitative et quantitative en P.A que le princeps
Même forme pharmaceutique	Même forme pharmaceutique
Variabilité biologique	Pas de variabilité (sauf excipients)
Substitution non obligatoire mais interchangeabilité possible	Principe de substitution
Démonstration de la similarité/comparabilité par essais cliniques / précliniques (85-125%)	Démonstration de la bioéquivalence (85/125 %)

similaire
adjectif
(latin similis, semblable)

Définitions | **Connotations** | **Dérivés**

- Se dit de choses qui peuvent, d'une certaine façon, être assimilées les unes aux autres : Savons, détergents et produits similaires.

comparable
adjectif
(latin comparabilis)

Définitions | **Expressions** | **Synonymes**

- Qui peut être comparé à quelqu'un, à quelque chose d'autre, qui implique de valuer, de qualifier, d'évaluer, etc. : Ces arguments ne sont pas comparables.

sémantique
nom féminin
(bas latin semanticus, du grec sēmantikos, qui signifie)

- Étude du sens des unités linguistiques et de leurs combinaisons.
- Étude des propositions d'une théorie déductive du point de vue de leur vérité ou de leur fausseté.
- Aspect de la logique qui traite de l'interprétation et de la signification des systèmes formels, par opposition à la syntaxe, entendue comme l'étude des relations formelles entre formules de tels systèmes.

identique
adjectif
(latin identicus, identicus, du latin identicus, qui signifie)

- Qui est unique bien que se rapportant à deux ou plusieurs choses au lieu, même : Deux termes d'origine identique.



Alors si les RCP sont Identiques????

Les questions

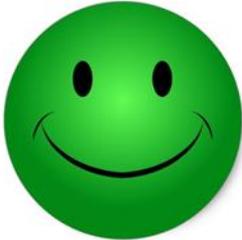
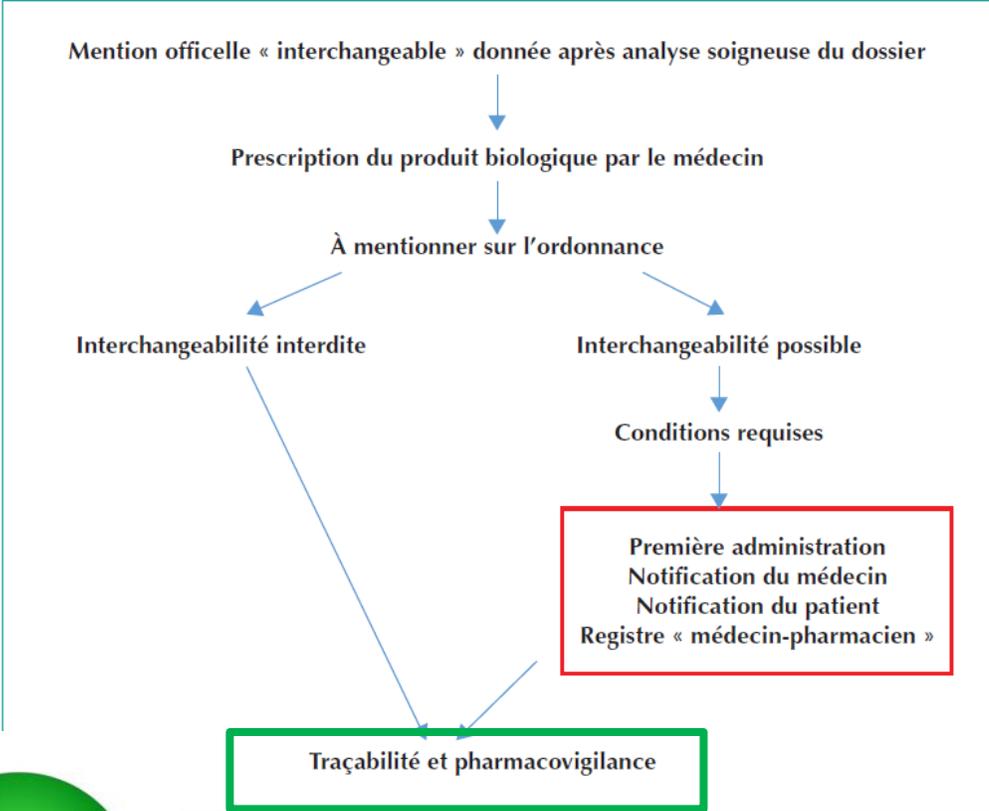
Sur l'interchangeabilité « dans quel sens au cours du temps »

Fausse ou bonne question?? Des Bémols par insuffisai

- Etudes de 6 mois le plus souvent entre des groupes d montrant , lors de l'octroi de l'AMM, que le profil imm du princeps.

- *Toutefois, ce plan de développement ne prévoit traitement, chez un même patient qui recevrait le pri serait "switché" vers le biosimilaire, et réciproquemer Ces risques d'immunogénicité croisée qui pourraient suggèrent donc qu'une surveillance active soit p biosimilaires, comme en témoigne les plan de gest.*

La littérature scientifique manque de recul et d'ex tranché.



ne peut pas être définitivement

Interchangeabilité / Immunogénicité:

Variable selon les Autorités

ANSM / HAS	EMA	FDA
<i>Alternance possible</i>	<i>Alternance possible</i>	Ne se prononce pas
Choix libre pour le médecin	Pas de recommandation lors de l'évaluation	Pas de recommandation lors de l'évaluation
Pas de substitution obligatoire	Dépend de l'Etat Membre	Dépend de la Loi de l'Etat
Changement en cours de traitement possible	-	Changement en cours de traitement possible



Variable au cours du temps??

Mentions Identiques dans les RCP sur l'immunogénicité:

Sur **67 patients** chez lesquels ont été recherchés des anticorps humains anti-murin (HAMA), aucun cas n'a été trouvé positif. Sur 356 recherches d'anticorps anti-médicaments (ADA), **moins de 1,1 % (4 patients) étaient positives.**

6 mois!!!



Un total de, 23/99 (23 %) patients traités par MabThera au cours de l'essai d'induction de la rémission se sont avérés positifs pour les ADAs à 18 mois. Aucun des 99 patients traités par MabThera n'était positif aux ADAs lors de la sélection. La présence d'ADAs **n'a eu aucun effet négatif apparent** sur la tolérance ou l'efficacité lors de l'essai sur l'induction de la rémission

Les fabricants doivent proposer aux autorités un plan de gestion des risques



Pharmacovigilance

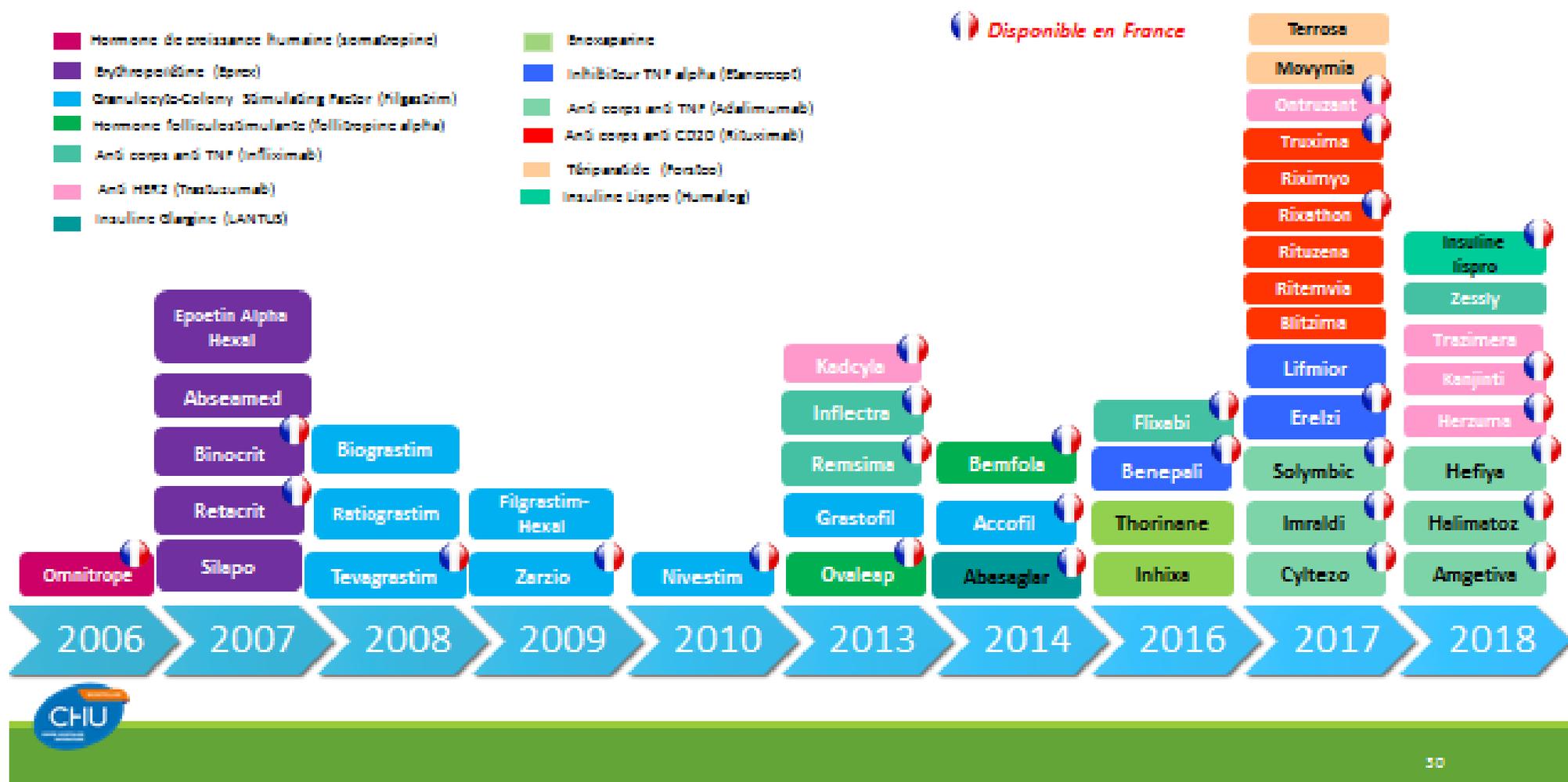
Après plus de 10 ans d'utilisation en Europe, aucun problème de sécurité significatif n'a été détecté avec les biosimilaires

Les moyens de détection étaient-ils « optimaux???

Pour les effets fréquents peut-être ?
Pour les effets rares ... sûrement pas!!!



Médicaments biosimilaires autorisés en Europe depuis 2006 (AMM centralisées)



Les questions

Qui surveille la « qualité » qui surveille la traçabilité??





Que disent les RCP???

Mabthera®

Truxima®

Blitizima®

Ritemvia®

Rixathon®

Riximyo®

Traçabilité:

Lorsqu'un médicament est suspecté d'avoir induit un effet indésirable, en particulier dans le cas d'un médicament biologique, **il est essentiel d'identifier le produit en cause avec le nom de marque ou la (DCI) et le numéro de lot du produit administré**, ce qui doit être clairement enregistré dans le dossier du patient.

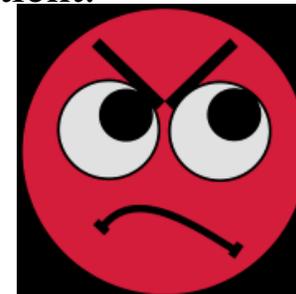
Dans ce cas, le professionnel de la santé doit notifier la réaction indésirable suspectée au réseau national de pharmacovigilance en utilisant un formulaire de déclaration des effets indésirables.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

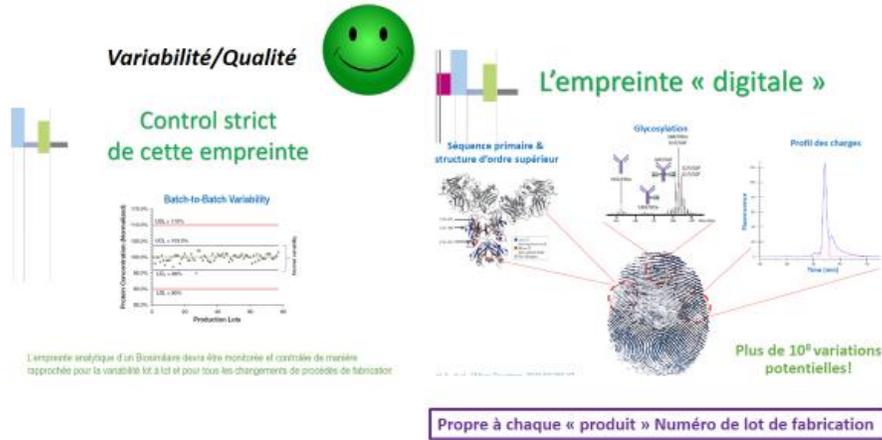
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement inscrits dans le dossier du patient.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de spécialité du produit administré doit être clairement inscrit dans le dossier du patient.



Qualité et traçabilité



Il n'est possible de déclarer un défait qualité que si on peut renseigner le nom de la spécialité ET le numéro de lot



Défaut qualité

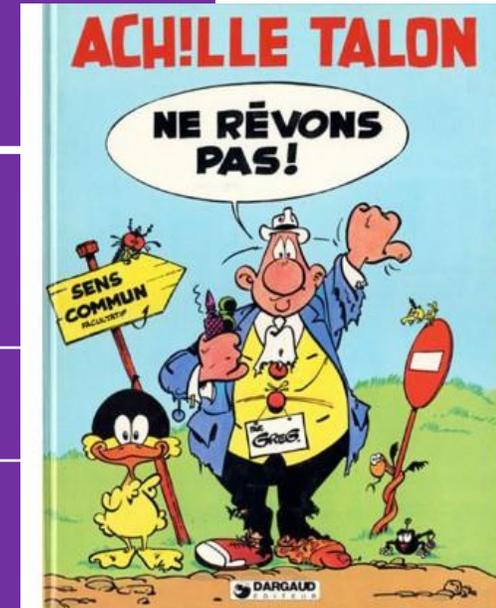
- Déclaration de PV si défaut associé à la survenue d'un effet indésirable
- Utilisation d'une fiche permettant de signaler un défaut qualité en dehors de la survenue d'un effet indésirable

A screenshot of a form titled 'SIGNALEMENT D'UN DÉFAUT QUALITÉ SUR UN MÉDICAMENT'. The form is divided into several sections: 1. ÉMETTEUR DU SIGNALEMENT (Name, Position, Address, Phone, Fax); 2. PERSONNE AVANT CONSTATE LE DÉFAUT (Name, Position, Address, Phone, Fax); 3. MÉDICAMENT CONCERNÉ (Commercial name, Dosage, Lot number, Date of reception, Laboratory name, etc.); 4. DESCRIPTION PRÉCISE DE L'ACCIDENT, DÉFAUT DE QUALITÉ (Date of occurrence, Description of the defect, Consequences on the patient, etc.). The form includes checkboxes for 'oui' and 'non' and a signature line at the bottom.

20

Un petit aperçu des notifications.....

DCI	Date du premier Biosimilaire	Nombre total de dossiers EIG BNPV	Princeps	Biosimilaire spécifié	Biosimilaire non spécifié	Numéros de lot
Adalimumab	2017	241	238	1	2	
Etanercept	2016	120	106	13	1	
Trastuzumab	2013	141	119	14	8	
Rituximab	2017	496	239	101	156	???



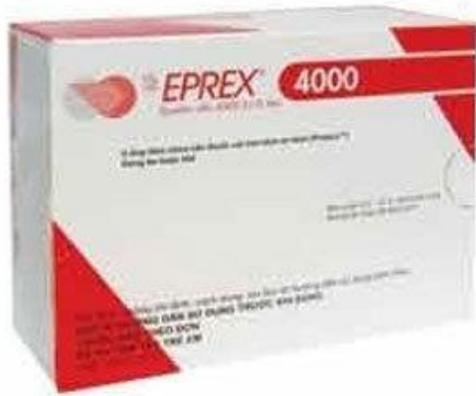
Pharmacovigilance des biosimilaires :

- ✓ « Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée »
- ✓ Par qui ?
- ✓ Suivi de l'interchangeabilité ?

Ainsi, si tout échange non contrôlé entre médicaments biologiques (médicaments biosimilaires ou médicaments de référence) doit être évité, une interchangeabilité peut toutefois être envisagée à condition de respecter les conditions suivantes :

1. un patient traité par un médicament biologique doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques (médicament de référence et/ou médicament biosimilaire) et donner son accord ;
2. il doit recevoir une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
3. une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

Place de la pharmacovigilance dans le suivi des biosimilaires et/ou des princeps, exemple d'EPREX[®] :



- 112 cas d'Erythroblastopénie 2002
 - Patients avec IRC traités par voie S.C
 - Perte d'efficacité d'Eporex[®] sous 4 à 25 mois
 - 1 cas chez un patient ayant reçu des doses répétées par voie SC, hors AMM
- ➔ **Modification du RCP en 2002 : Voie SC contre-indiquée chez les patients IRC**

« LE RISQUE EST PLUS IMPORTANT POUR CERTAINS ? »

Le cas des facteurs de coagulation...

« Une différence **d'un seul acide aminé** peut modifier profondément l'immunogénicité du FVIII, en particulier pour ce qui concerne l'activation des lymphocytes T »

Jacquemin M., Vantomme V., Buhot C., Lavend'homme R., Burny W., Demotte N., Chaux P., Peerlinck K., Vermylen J., Maillere B., van der Bruggen P., Saint-Remy JM. CD4+ T-cell clones specific for wild-type factor VIII: a molecular mechanism responsible for a higher incidence of inhibitor formation in mild/moderate hemophilia A, Blood. 101 (2003), 1351-1358.

Rapport 2016 de l'AFSSAPS, « Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par facteurs de coagulation plasmatiques vs recombinants »



Le but d'un PGR est de documenter la système de gestion des risques nécessaire pour identifier, caractériser et minimiser les risques importants d'un médicament, pour y parvenir, il devrait:

- **identifier le profil de sécurité du médicament** en portant une attention particulière aux **risques identifiés** et aux **risques potentiels importants** (les « soi-disant » «Spécifications de sécurité») (RMP);
- **définir un plan** pour les activités de pharmacovigilance, cherchant à caractériser et à quantifier cliniquement les risques pertinents et à identifier de nouveaux effets indésirables (le « soi-disant » «pharmacovigilance plan»);
- **définir un ensemble de mesures de minimisation des risques et décrire leur mise en œuvre et leur évaluation** (le «plan de minimisation des risques»).

La plupart ne sont pas disponibles sur le site WEB de l'EMA....



*Le PGR est un document **dynamique** qui devrait être mis à jour tout au long du cycle de vie de la médicament.*

*Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir un résumé de la RMP pour le médicament, **qui est publié sur le site Web de l'EMA**, avec le autres documents du public européen Rapport d'évaluation (EPAR) de ce médicament.*

L'EPAR rassemble les informations sur le produit et est un ensemble de documents décrivant la l'évaluation d'un médicament autorisé via le système centralisé.

Il reste les RCP ...



RCP MABTHERA®

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- infections bactériennes ou virales, bronchite
- diminution du nombre de globules blancs avec ou sans fièvre ou de cellules sanguines dénommées « plaquettes »
- mal au cœur (nausées)
- chute des cheveux par plaques, frissons, maux de tête
- diminution de l'immunité – à cause de la diminution des concentrations d'anticorps dénommés « immunoglobulines » (IgG) dans le sang, qui contribuent à lutter contre les infections.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- infections du sang (septicémie), pneumonie, zona, rhume, infections des bronches, infections fongiques, infections d'origine inconnue, inflammation des sinus, hépatite B
- diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution du nombre de toutes les cellules sanguines
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- taux élevé de sucre dans le sang, perte de poids, gonflement du visage et du corps, augmentation du taux sanguin d'une enzyme nommée « LDH » (lactate déshydrogénase), diminution des concentrations de calcium dans le sang
- sensations inhabituelles au niveau de la peau telles que des engourdissements, fourmillements, picotements, une sensation de chaleur, la chair de poule, une diminution de la sensibilité au toucher
- agitation, difficultés d'endormissement
- très forte rougeur sur le visage et d'autres parties de la peau suite à la dilatation des vaisseaux sanguins
- sensation de vertige ou anxiété
- augmentation du larmoiement, problèmes au niveau des canaux lacrymaux, inflammation oculaire (conjonctivite)
- bourdonnements d'oreille, douleur dans l'oreille
- problèmes cardiaques – tels que crise cardiaque, irrégularité ou rapidité des battements cardiaques

RCP RITEMVIA®

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus d'une personne sur 10) :

- infections bactériennes ou virales, bronchite
- diminution du nombre de globules blancs, parfois accompagnée de fièvre, ou diminution du nombre de cellules sanguines dénommées « plaquettes »
- mal au cœur (nausées)
- chute des cheveux par plaques, frissons, maux de tête
- diminution de l'immunité – à cause de la diminution des concentrations d'anticorps dénommés « immunoglobulines » (IgG) dans le sang, qui contribuent à lutter contre les infections.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10) :

- infections du sang (septicémie), pneumonie, zona, rhume, infections des bronches, infections fongiques, infections d'origine inconnue, inflammation des sinus, hépatite B
- diminution du nombre de globules rouges (anémie), diminution du nombre de toutes les cellules sanguines
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- taux élevé de sucre dans le sang, perte de poids, gonflement du visage et du corps, augmentation du taux sanguin d'une enzyme nommée « lactate déshydrogénase (LDH) », diminution des concentrations de calcium dans le sang
- sensations inhabituelles au niveau de la peau telles que des engourdissements, fourmillements, picotements, une sensation de chaleur, la chair de poule, une diminution de la sensibilité au toucher
- agitation, difficultés d'endormissement
- très forte rougeur sur le visage et d'autres parties de la peau suite à la dilatation des vaisseaux sanguins
- sensation de vertige ou anxiété
- augmentation du larmoiement, problèmes au niveau des canaux lacrymaux, inflammation oculaire (conjonctivite)
- bourdonnements d'oreille, douleur dans l'oreille
- problèmes cardiaques – tels que crise cardiaque et irrégularité ou rapidité des battements cardiaques

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les infections des voies respiratoires hautes étaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquent lors des études cliniques, survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab contre 16,5 % des patients du groupe contrôlé. Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec Remicade, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/ syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépato-biliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une tumeur maligne pédiatrique, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosisique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Le tableau 1 liste les EI basés sur l'expérience des études cliniques ainsi que les effets indésirables, dont certains ayant une issue fatale, rapportés depuis la commercialisation. Dans les études cliniques, au sein des systèmes classe-organe, les effets indésirables ont été listés par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; indéterminé (ne peut être évalué à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Effets indésirables lors des études cliniques et depuis la commercialisation

Infections et infestations	
Très fréquent :	Infection virale (tel que grippe, infection par le virus de l'herpès).
Fréquent :	Infections bactériennes (telle que sepsis, cellulite, abcès)
Peu fréquent :	Tuberculose, infections fongiques (par exemple candidose).
Rare :	Méningite, infections opportunistes (telles que infections fongiques invasives [pneumocystose, histoplasmosse, aspergillose, coccidioïdomycose, cryptococcose, blastomycose], infections bactériennes [mycobactérie atypique, listériose, salmonellose], et infections virales

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les infections des voies respiratoires hautes étaient l'effet indésirable (EI) le plus fréquent lors des études cliniques, survenant chez 25,3 % des patients traités par infliximab contre 16,5 % des patients du groupe contrôlé. Les effets indésirables les plus graves, associés à l'utilisation des anti-TNF, rapportés avec l'infliximab, étaient une réactivation de l'hépatite B, une insuffisance cardiaque congestive (ICC), des infections graves (incluant sepsis, infections opportunistes et tuberculose), des réactions sériques (réactions d'hypersensibilité retardée), des réactions hématologiques, un lupus érythémateux disséminé/ syndrome lupique, des troubles démyélinisants, des troubles hépato-biliaires, un lymphome, lymphome T hépatosplénique, une leucémie, un carcinome à cellules de Merkel, un mélanome, une tumeur maligne pédiatrique, une sarcoïdose/réaction de type sarcoïdosisique, un abcès intestinal ou périanal (dans la maladie de Crohn) et des réactions graves à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Le tableau 1 liste les EI basés sur l'expérience des études cliniques ainsi que les effets indésirables, dont certains ayant eu une issue fatale, rapportés depuis la commercialisation. Dans les études cliniques, au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables ont été listés par fréquence

15

en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1



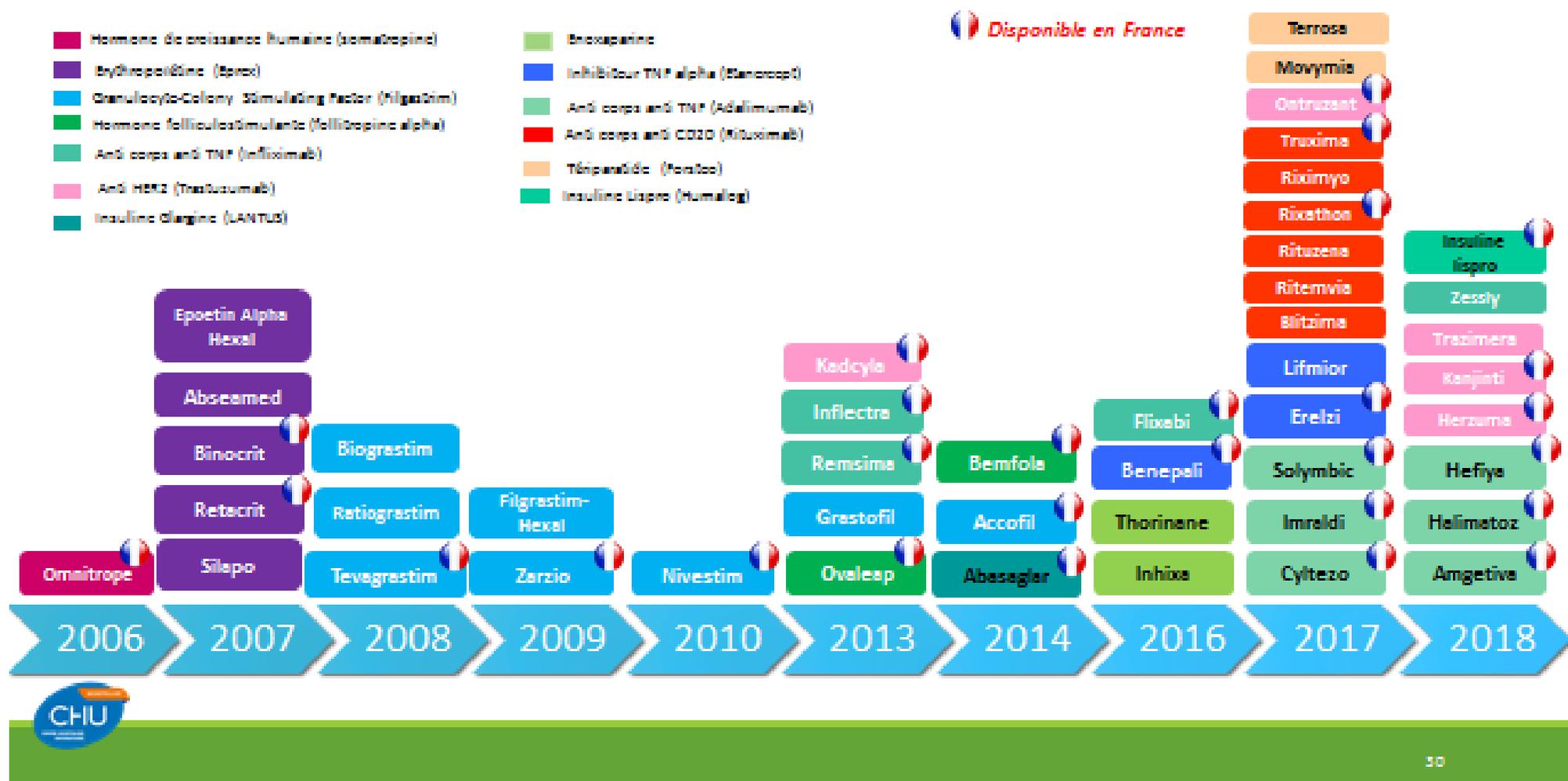


Médicaments non Identiques et RCP Identiques....

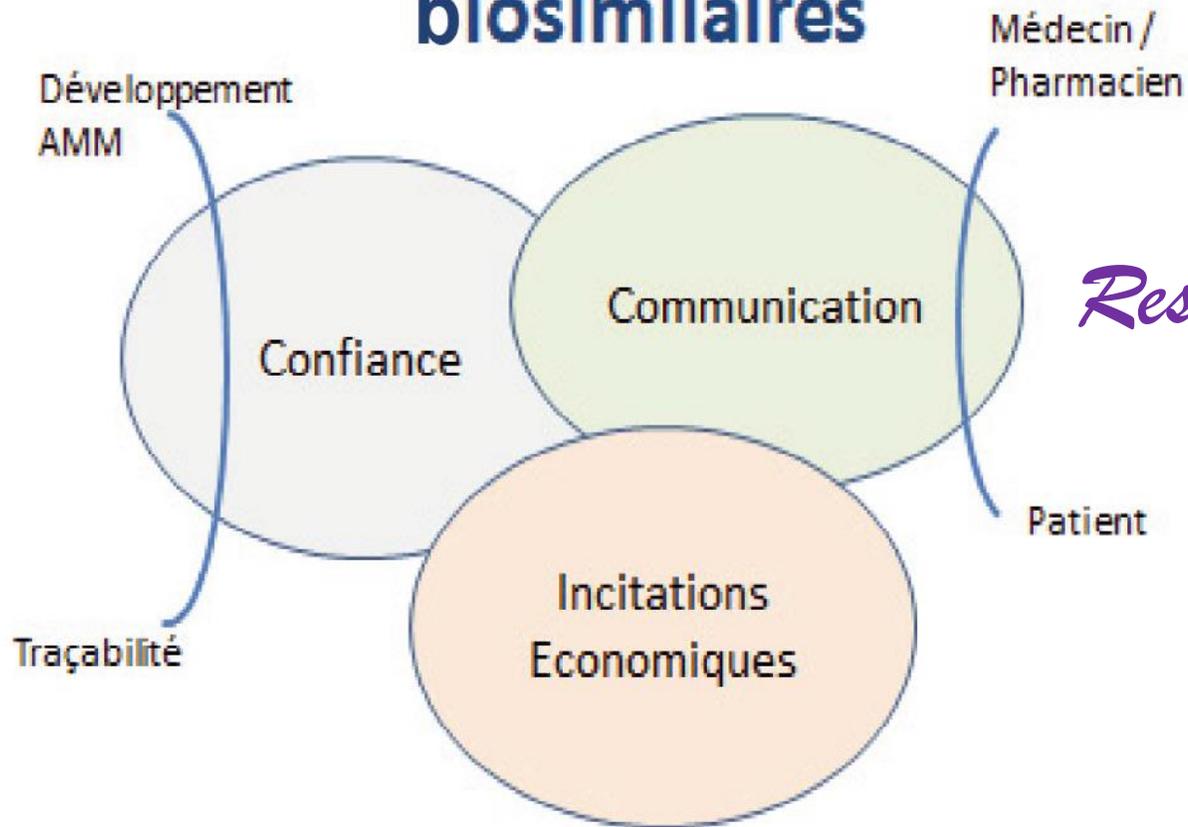
Pas toujours

Spécialité (Titulaire d'AMM)	Quantité de Sodium...	Indications	Nombres pages RCP
Mabthera (Roche)	RCP 100 mg/500 mg 4. Ce médicament contient 2,3 mmol (ou 52,6 mg) de sodium par flacon de 10 mL/. 11,5 mmol (263,2 mg) de sodium par flacon de 50 mL. <i>A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.</i>	LNH/LLC PR Granulomatose Pemphigus Vulgaris	111
Truxima® (Celltrion)	<p>Pas de mention quantité de sodium, Pas de précaution d'emploi « régime Hyposodé »</p> 	LNH/LLC PR Granulomatose	118
Blitzima®/ Rituzena® (Celltrion)		LNH/LLC Granulomatose	106
Ritemvia® (Celltrion)		LNH Granulomatose	102
Rixathon® (Sandoz)	Ce médicament contient jusqu'à 23,06 mmol (ou 530,1 mg) de sodium par dose. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.	LNH/LLC PR Granulomatose	68
Riximyo® (Sandoz)		LNH PR Granulomatose	65

Médicaments biosimilaires autorisés en Europe depuis 2006 (AMM centralisées)



Facteurs clés de succès des biosimilaires



Mots-Clés de succès des Biosimilaires

Restons confiants et soyons Vigilants

Thérapie 2015 Girault et al. Biosimilaires: de la technique au médicoéconomique

DES QUESTIONS ?



MERCI POUR VOTRE ATTENTION !



EXPERTACTIV
Performance & Communication