

Nouvelles molécules thérapeutiques



Dr Michel H. Maillard

M.D.-Ph.D. Privat Docent & MER Clin

Centre Crohn et Colite, Gastroentérologie Beaulieu SA

&

CHUV Lausanne

Sommaire



- Biosimilaires: Après le Remicade[®], au tour de l'Humira[®] d'être copié!
- Naissance de nouvelles classes thérapeutiques:
 1. Inhibiteurs des Janus kinases (Xeljanz[®])
 2. Injection de cellules souches pour les fistules périanales (Alofisel)

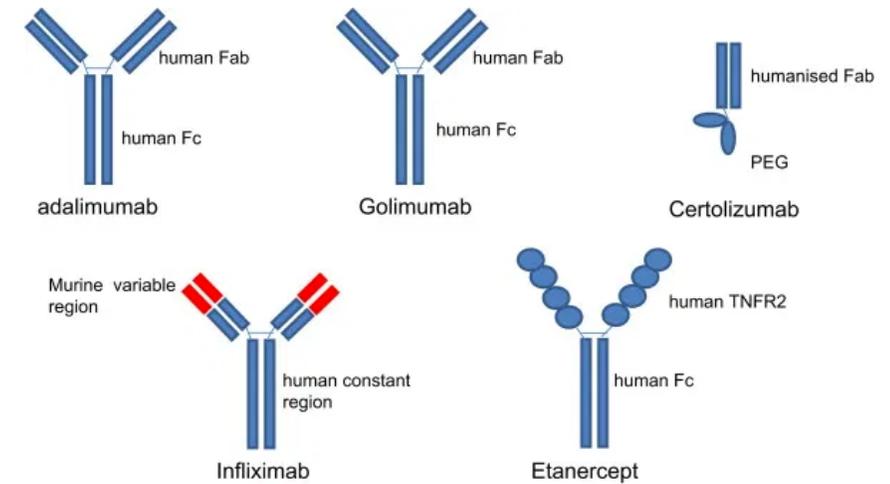
Biosimilaires: la famille s'agrandit!!



Qu'est-ce qu'un biosimilaire?

- Nouvelle molécule découverte (infiximab)
- Patente empêchant une autre compagnie de le copier
- Mise sur le marché sous un nom commercial (Remicade®)
- Etudes post-marketing
- Fin de la patente: Possibilité de connaître et copier la molécule pour en faire un médicament identique = Biosimilaire (Remsima® Inflectra®)
- Différences entre l'original et le biosimilaire: emballage, conservation, excipients, contrôle de qualité, stabilité selon la température...
- Etudes faites avec l'original et reproduites partiellement pour le biosimilaire
- Extrapolation indication

Adalimumab (Humira®)



- Anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le TNF α
- Administration sous-cutanée
- Connu depuis > 10 ans
- Approuvé pour le traitement de la colite ulcéreuse active, la maladie de Crohn active, les fistules de Crohn en cas d'échec des traitements conventionnels
- Egalement utilisé par un grand nombre de spécialités: rhumatologie, dermatologie, immunologie, ...

Biosimilaires de l'adalimumab

Nom commercial	Commerçant	Dose disponible	Auto-injecteur	volume	Acide	Prix	% original
Humira®	Abbvie	20mg	Non	0.2ml	Non	661.80	100%
		40mg	Oui	0.4ml	Non	661.80	100%
		80mg	Oui	0.8ml	Non	1294.65	100%
Amgevita®	Amgen CH	40mg	Oui	0.8ml	Ac.acétique	500.45	76%
Hulio®	Mylan Pharma	40mg	Oui	0.8ml	Ac. Chlorhyd.	500.45	76%
Hyrimoz®	Sandoz Pharma	40mg	Oui	0.8ml	Citrate	500.45	76%
Imraldi®	Samsung Bioepis CH	40mg	Oui	0.8ml	citrate	498.85	75%
Idacio®	Fresenius Kabi CH	40mg	Oui	0.8ml	citrate	492,25	74%

Problèmes propres aux biosimilaires s.c.

Avantages

- Prix
- Accessibilité

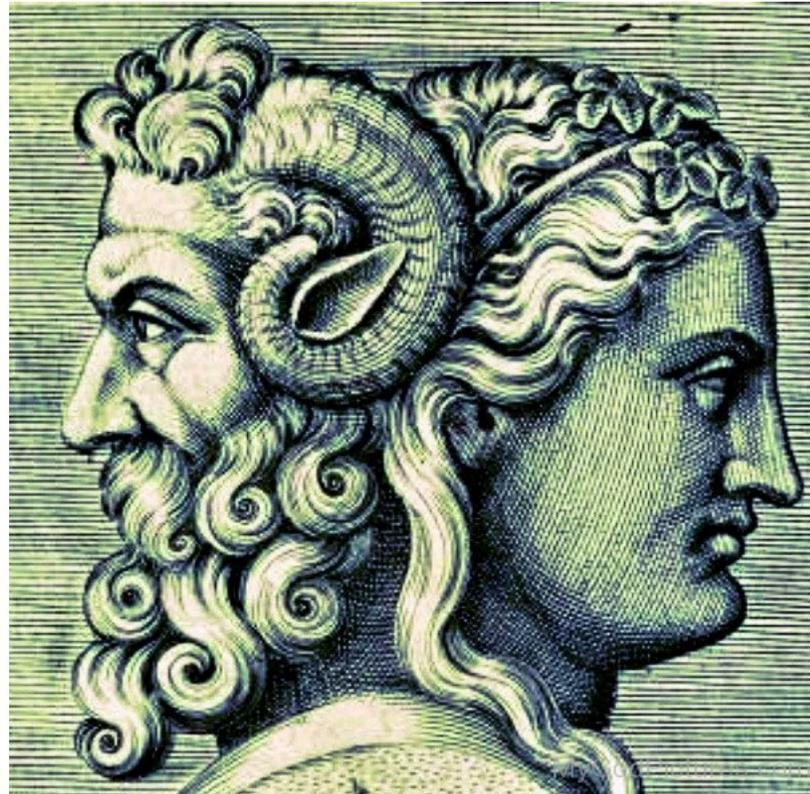


Désavantages

- Médicament identique mais pas l'injecteur
- Volume différent
- Réactions locales possibles aux agents conservateurs
- Service autour du médicament (Hotline? Brochures? Sac à dos? Voyage?)
- Stabilité du produit à température ambiante?



Nouvelle approche thérapeutique: Les inhibiteurs JAKs

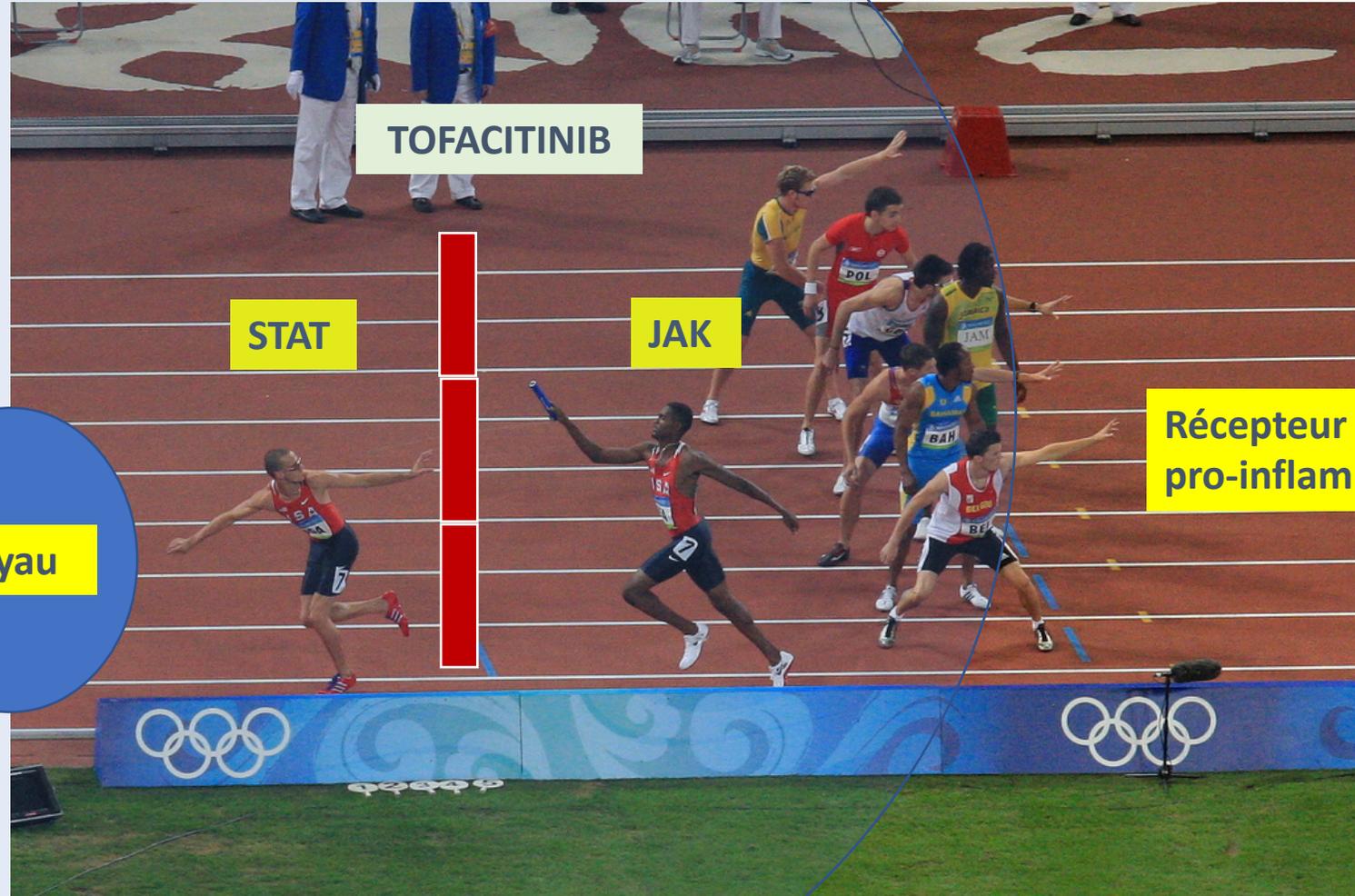


Janus: Dieu romain à deux visages

Les JAKS:

Des relais intracellulaires

Cellule



TOFACITINIB

STAT

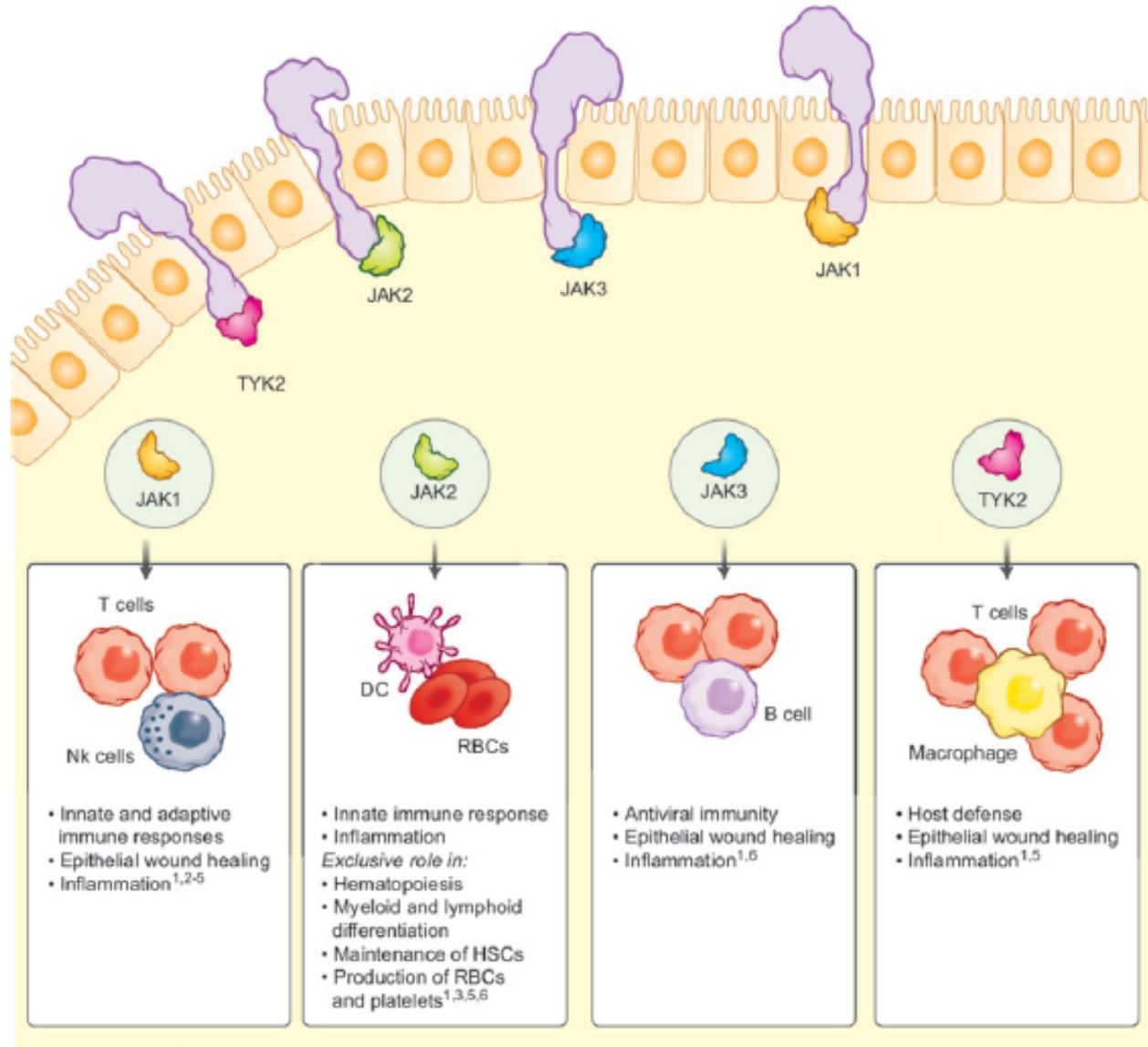
JAK

Récepteur aux cytokines
pro-inflammatoires

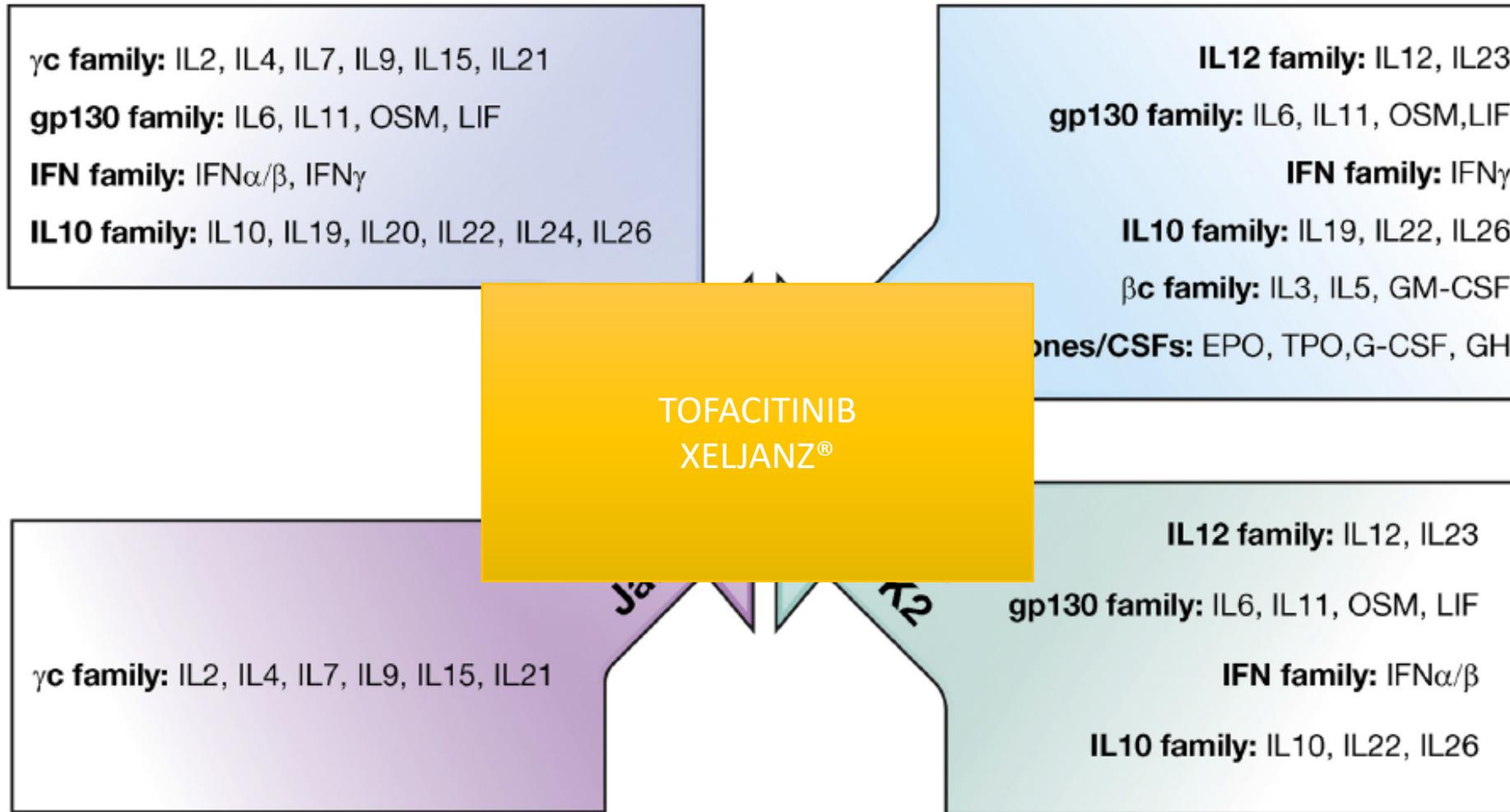
Noyau

EFFETS
PRO-
INFLAMM
ATOIRES

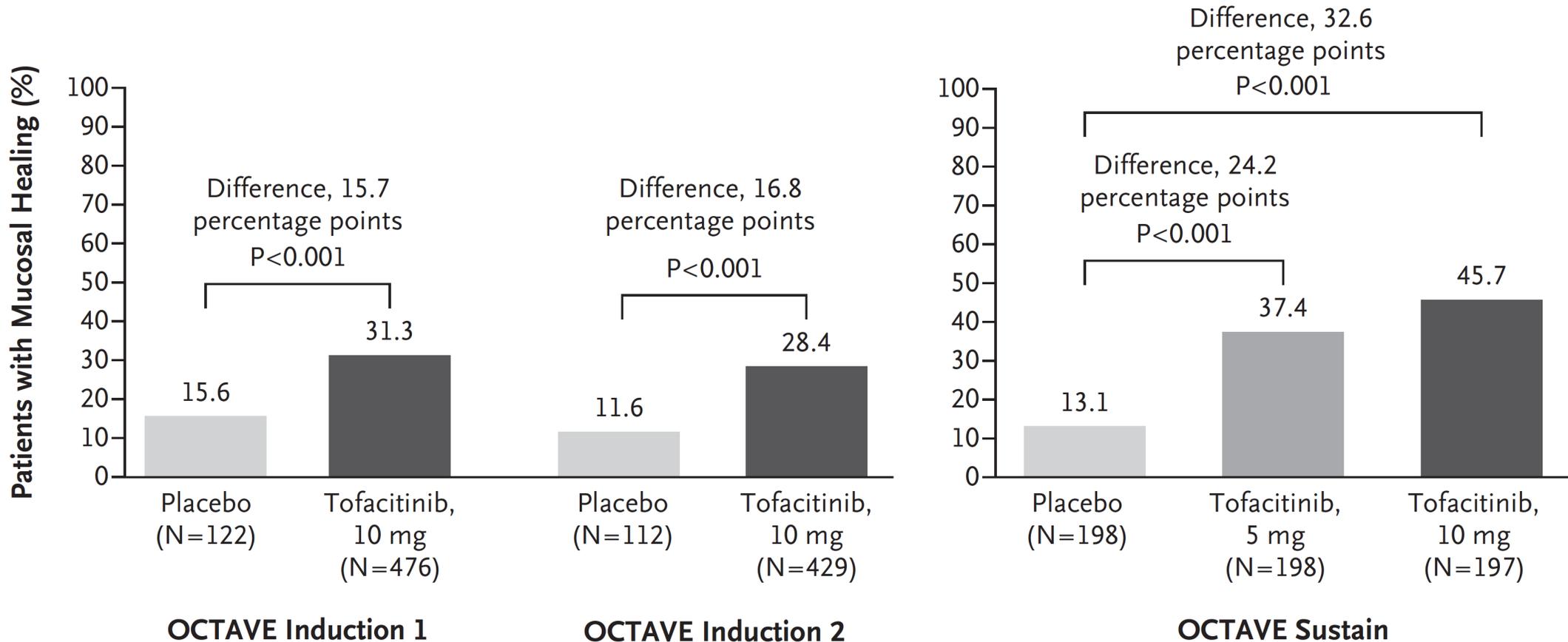
JAK-STAT PATHWAY



Effets pléiotropiques des JAKs!



Tofacitinib pour la colite ulcéreuse



Sandborn, W. J. *et al.* Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England journal of medicine* **376**, 1723–1736 (2017).

Tofacitinib (Xeljanz®)

- Traitement oral sous forme de comprimés à 10mg à prendre 2x/j
- Effets parfois rapides (quelques jours!)
- Efficace dans la colite ulcéreuse modérée à sévère mais pas dans la maladie de Crohn
- Existe aussi en comprimés de 5mg (indication rhumatologique)
- Effets secondaires principaux en pratique clinique: Céphalées, fatigue, nausées, **zona sur réactivation de varicelle, thromboses/embolies pulmonaires, toxicité hépatique**



Inhibiteurs JAK en cours d'évaluation

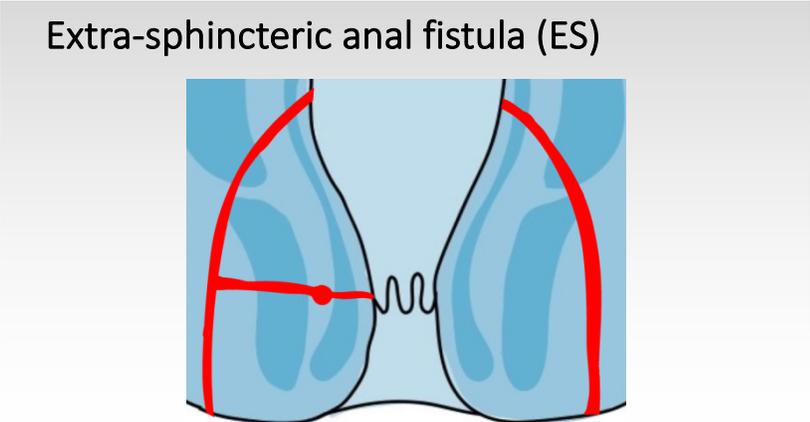
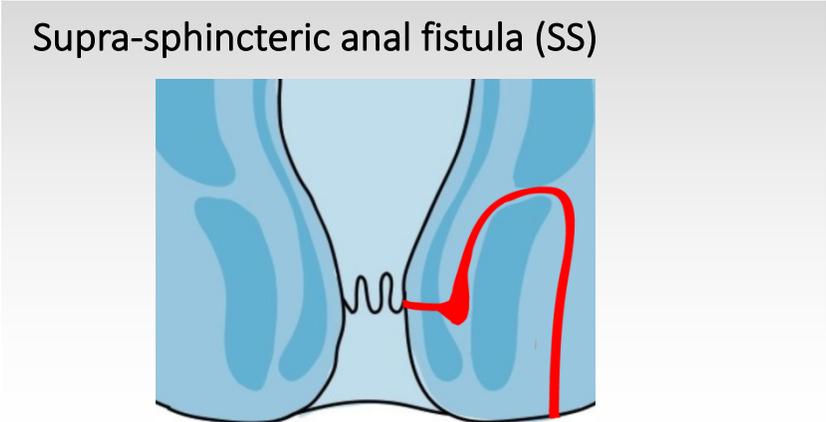
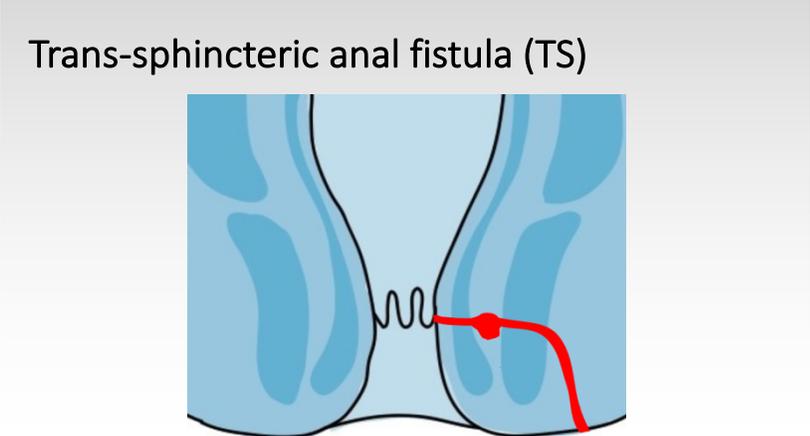
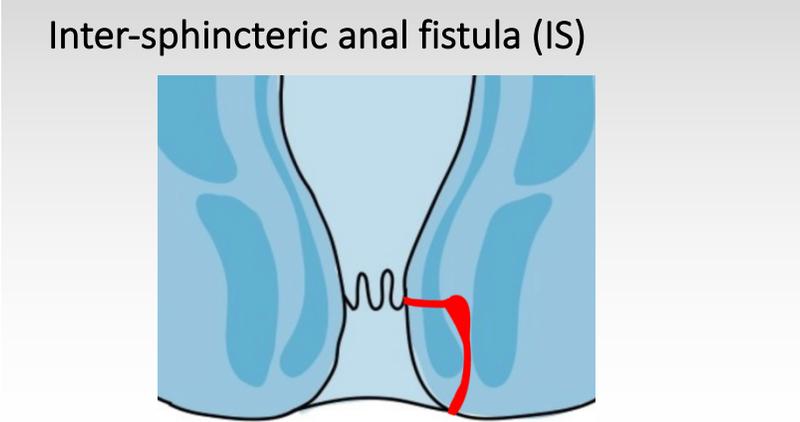
Drug	Target	Gut selectivity	IBD type	Status
Tofacitinib	pan-JAK	No	CD UC	- FDA/EMA approved
Filgotinib	JAK1	No	CD ^a UC	Phase 3 recruiting (NCT02914600; NCT03077412; NCT03046056) Phase 3 recruiting (NCT02914535)
Upadacitinib	JAK1	No	CD UC	Phase 3 recruiting (NCT03345836) Phase 3 recruiting (NCT03006068)
TD-1473	pan-JAK	Yes	CD UC	Phase 2 recruiting (NCT03635112) Phase 2b/3 recruiting (NCT03758443)
Pf-06651600/ Pf-06700841	JAK3 JAK1/TYK2	No	CD UC	Phase 2a recruiting (NCT03395184) Phase 2b recruiting (NCT02958865)
BMS-986165	TYK2	No	CD UC	Phase 2 recruiting (NCT03599622) -

Danese, S., Argollo, M., Le Berre, C. & Peyrin-Biroulet, L. JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter?
Gut 2019

Fistules: Colmater le trou avec de nouvelles briques cellulaires

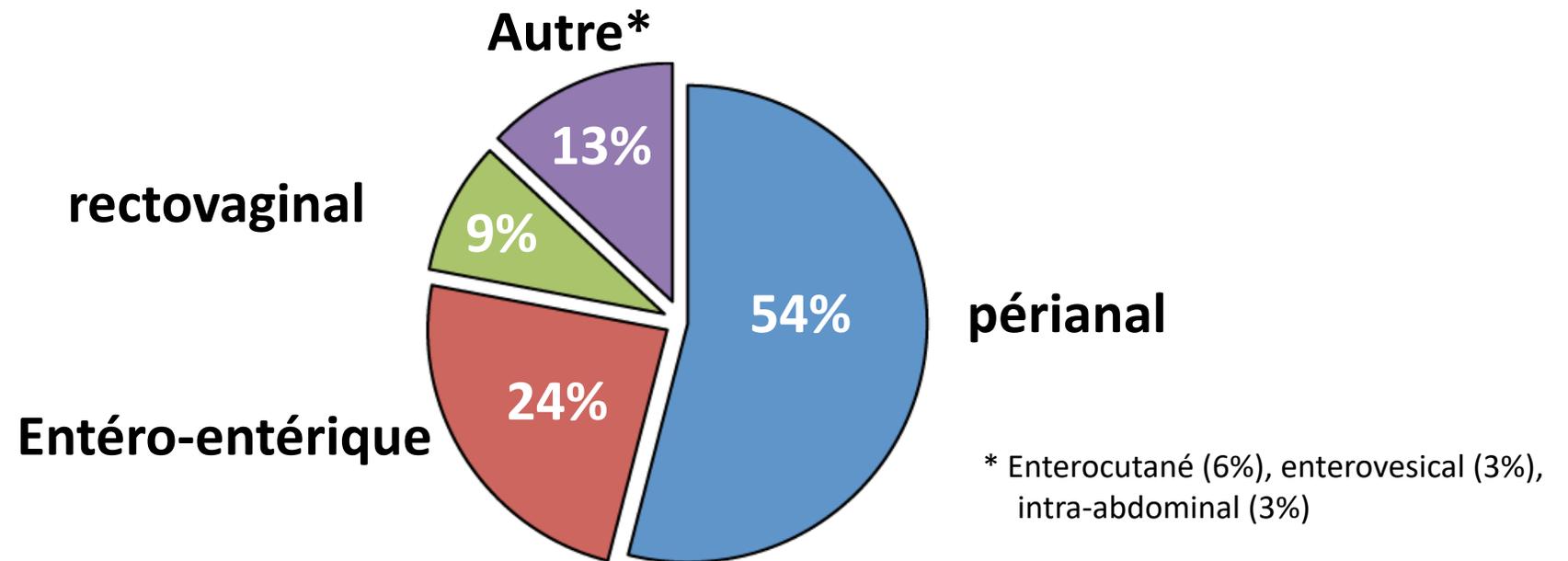


Type de fistules



La maladie fistulisante: Un problème de grande envergure!!

- Risque cumulé de fistule à 10 ans de 33% (50% à 20 ans)
- **20% avant le diagnostic de MICI**



Traitements actuels

Médicament	Dose	Efficacité (% fermeture)	Commentaires
Antibiotiques	Metronidazole Ciprofloxacine Metro.+ cipro.	10/18 (55%) 7/10 (70%) 3/14 (22%)	Transitoire, effets secondaires et études de petite taille non contrôlées
Azathioprine	2-2.5 mg/kg	31-54%	Lent (3 mois)
Infliximab	5 mg/kg	56-68% (38-55%)	
Adalimumab	40mg eow	30-33% fermeture	Parfois en combothérapie

1. Park, S. H. *et al. Inflammatory Bowel Diseases* **25**, 1054–1060 (2018).

2. Dewint, P. *et al. Gut* **63**, 292–299 (2014).

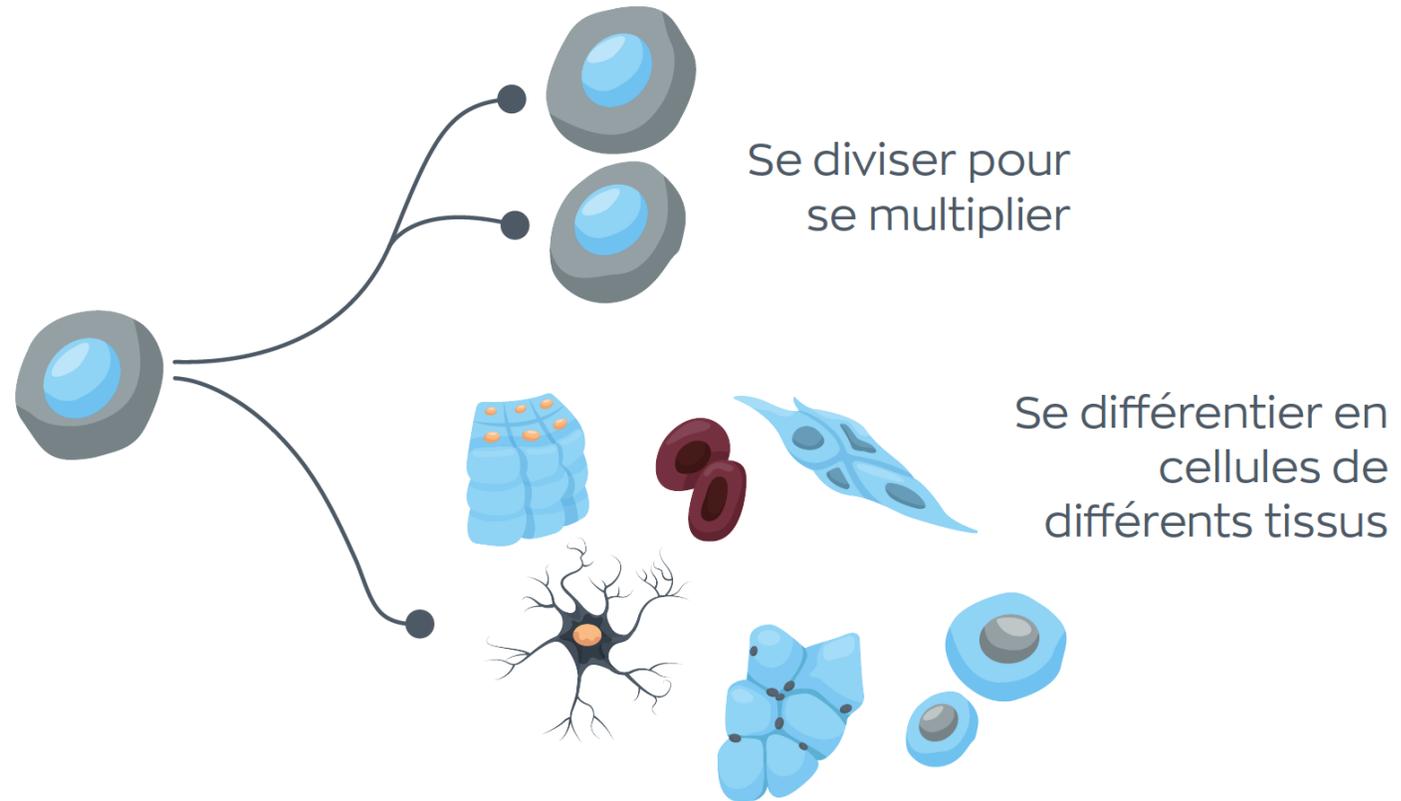
3. Pittet, V. *et al. Digestion* **87**, 212–221 (2013).

4. Schwartz, D. A. *et al. Gastroenterology* **122**, 875–880 (2002).

Comment régénérer le tissu manquant?

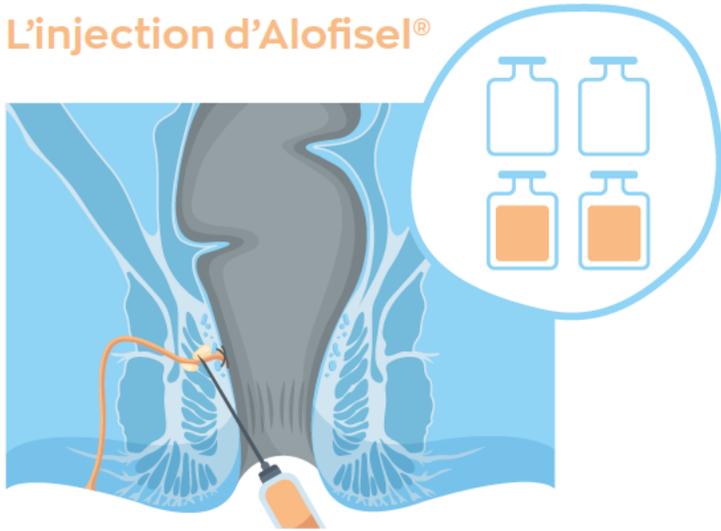
Cellule souche

Une cellule avec deux potentialités

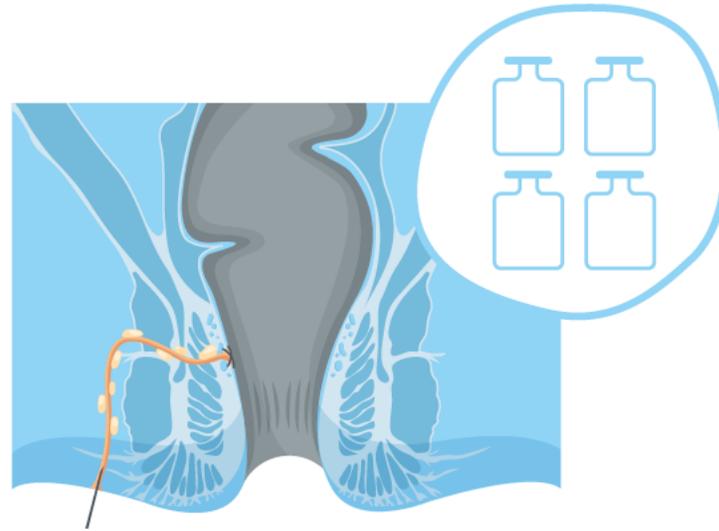


Cellules souches = Alofisel (Darvadstrocel®)

L'injection d'Alofisel®



Les 2 premiers flacons sont injectés au niveau de l'ouverture interne.



Les 2 flacons restants sont injectés le long de la fistule.

- Chirurgical
- Seulement possible à Lausanne et Zurich
- Commande des cellules arrivant le jour même depuis l'Espagne!
- Longue préparation avant l'injection
- Fermeture orifice interne

Prix: Environ 65'000 CHF!!!

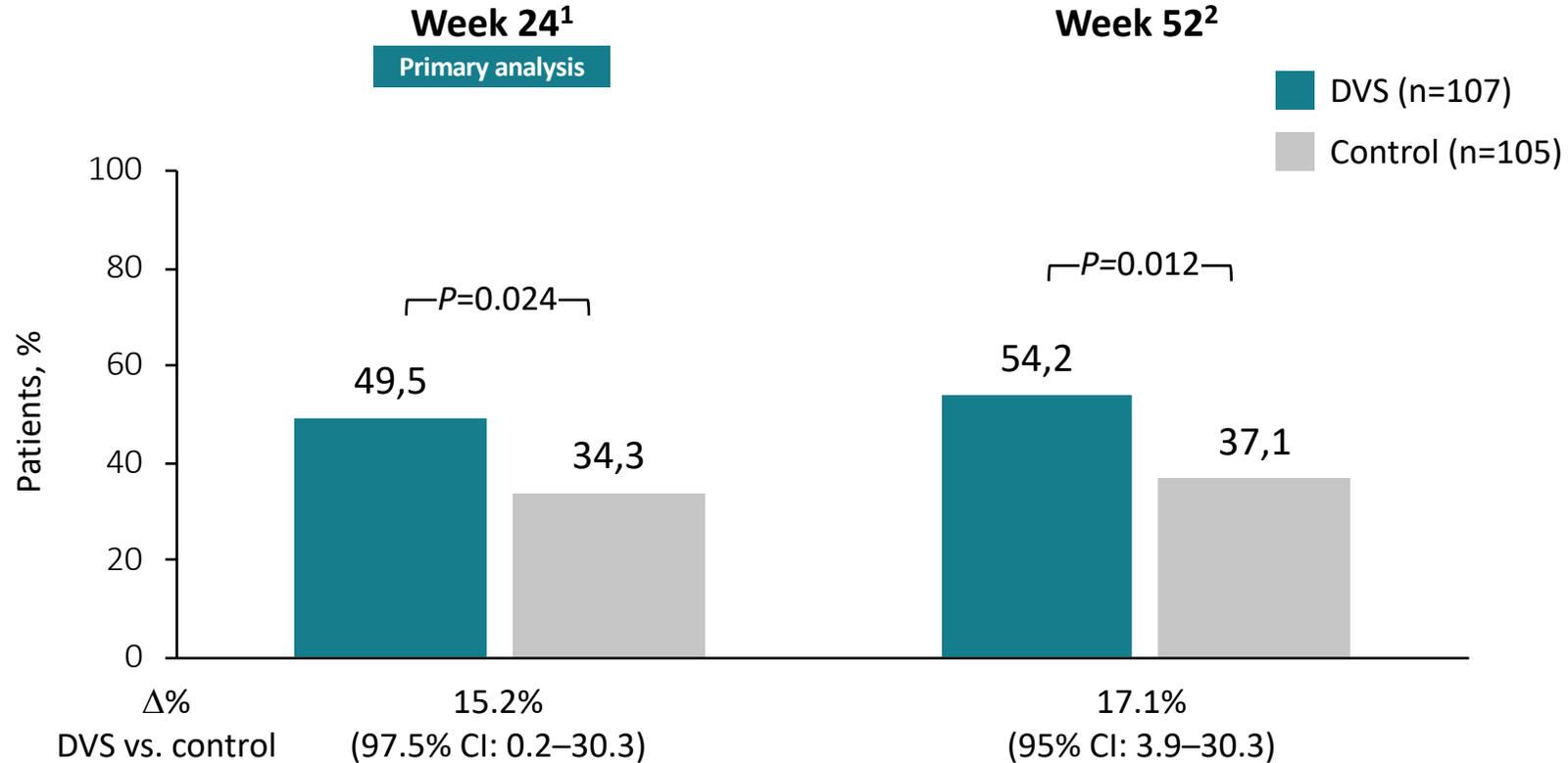
Brochure patient. Takeda Pharmaceuticals.

https://www.takeda-gastroenterology.ch/alofisel/sites/default/files/2020-02/alof_patientenmaterial_broschuere_F.pdf

DVS was effective in achieving combined remission at week 24 and 52 (ITT population)

ADMIRE-CD

Combined remission in ITT population



Combined remission defined as clinical assessment of closure of all treated external openings that were draining at baseline, despite gentle finger compression, and absence of collections >2 cm of treated perianal fistulas in ≥2 of 3 dimensions, confirmed by masked central MRI.

DVS, darvadstrocel; ITT, intention-to-treat; MRI, magnetic resonance imaging.

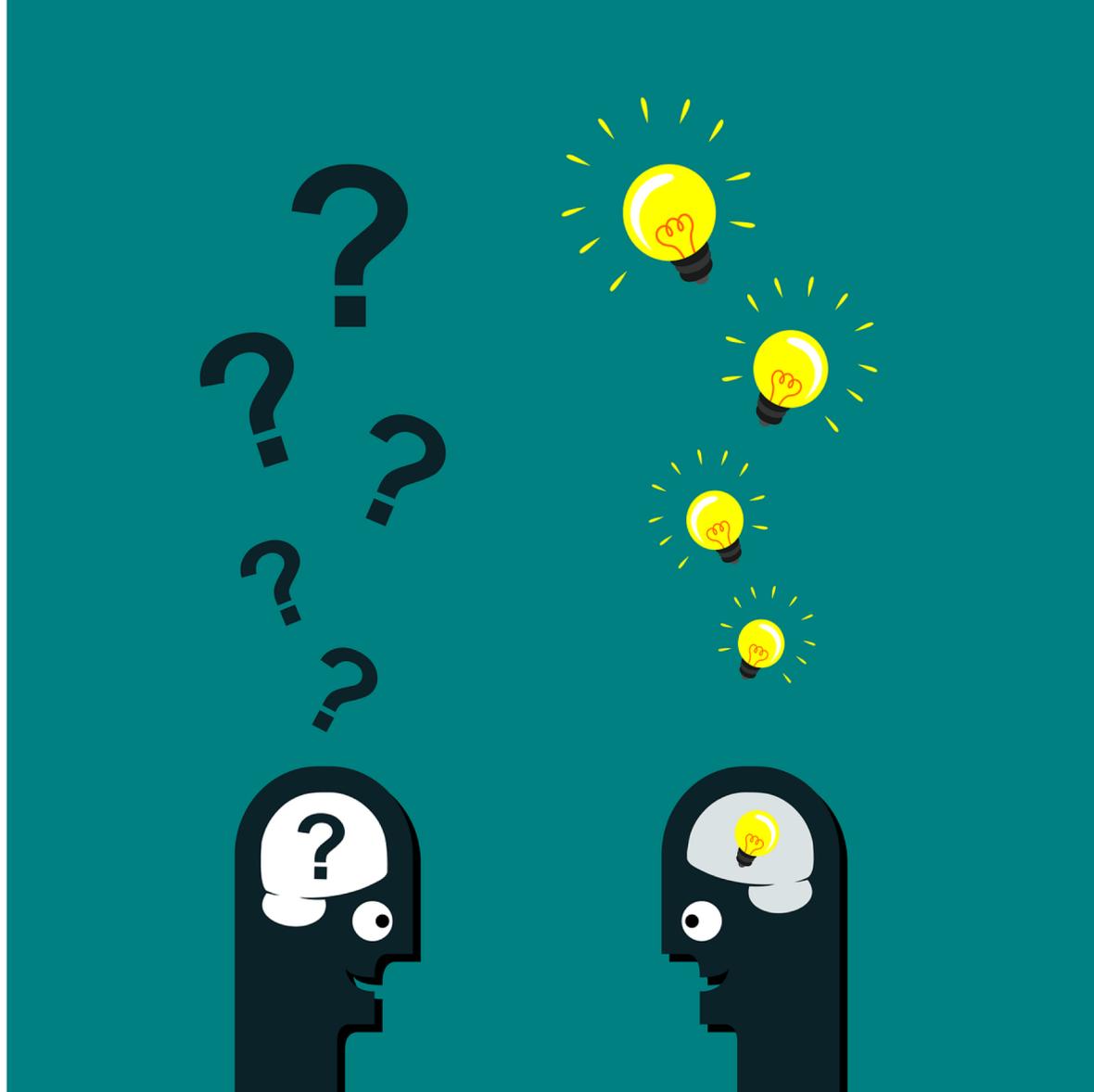
1. Panés J, et al. *Lancet*. 2016;388:1281-90. 2. TiGenix announces positive 52-week phase III results of Cx601 in complex perianal fistulas in Crohn's disease patients [press release]. TiGenix: March 7, 2016.

Expérience Suisse: Lausanne-Zurich

- 22 patients entre 19 et 82 ans (moyenne 38 ans),
- 15 hommes et 7 femmes. 23% tabagisme
- Durée maladie moyenne de 10 ans (1-38 ans)
- Maladie périanale depuis 5 ans en moyenne (1-17 ans).
- Plusieurs orifices externes dans 22% cas
- Suivi sur 10 mois
- Actuellement 12/22 (55%) patients ont une guérison complète de leur fistule, et 9% sont en remission.
- Quatre patients (18%) se sont améliorés sans guérir totalement
- Taux de récurrence de 18%
- Taux de reprise chirurgicale 36%

Conclusions

- Les biosimilaires de l'Humira® sont là et en grand nombre: expérience du terrain à observer
- Les traitements actuels deviennent plus simples à prendre (oral, s.c.) mais les effets secondaires peuvent être graves: Sélection des patients, éducation et suivi régulier.
- Cellules souches: Enfin une nouvelle stratégie mais compliquée à organiser et chère. A réserver aux centres experts et aux cas bien sélectionnés



PD Dr med Michel Maillard
Centre Crohn et Colite -GEB SA. Avenue Jomini 8, 1004 Lausanne
mmaillard@gesb.ch