

Actualités sur les anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo)

N° spécial RITUXIMAB

Antigenic burden and serum IgG concentrations influence rituximab pharmacokinetics in rheumatoid arthritis patients

Lioger B, et al.
Br J Clin Pharmacol 2017
 (PMID : 28230269)

Le rituximab est un anticorps monoclonal thérapeutique dirigé contre le CD20, antigène cible présent à la surface des lymphocytes B. Ses propriétés immunosuppressives ont contribué à son utilisation dans la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec une efficacité variable selon les patients. La pharmacocinétique du rituximab a été étudiée de façon rétrospective chez 64 patients traités pour PR afin d'identifier les sources de sa variabilité individuelle.

Grâce à une analyse pharmacocinétique de population, nous avons confirmé l'augmentation du volume de distribution du rituximab avec la surface corporelle du patient et sa valeur plus élevée chez l'homme. Nous avons montré pour la première fois que la constante d'élimination du rituximab augmente avec le nombre de lymphocytes B (cellules CD19+, $p=0.00022$). Ainsi, les patients avec une masse antigénique plus importante pourraient éliminer plus rapidement le rituximab. En parallèle, ce travail a montré une augmentation de l'élimination du rituximab avec la concentration pré-thérapeutique des immunoglobulines endogènes ($p=7.4 \cdot 10^{-8}$). Ceci pourrait être expliqué par une compétition entre anticorps endogènes et thérapeutiques pour leur recyclage par le récepteur Fc néonatal (FcRn).

Ces résultats apportent un éclairage nouveau sur les facteurs influençant la pharmacocinétique du rituximab dans la PR. Une évaluation de l'influence de la pharmacocinétique sur la réponse thérapeutique reste à évaluer dans une approche PK-PD.

Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

Maury S, Chevret S, Thomas X, et al.
N Engl J Med. 2016 (PMID: 27626518)

Dans cet essai clinique randomisé en ouvert francophone, les auteurs ont inclus 209 patients adultes ayant une leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) exprimant le CD20 (>20% des cellules leucémiques) Ph-négatifs : 105 ont été traités par rituximab 375 mg/m² (pour un total de 16 à 18 perfusions) + chimiothérapie et 104 par la chimiothérapie seule.

La médiane de survie sans événement a été plus longue dans le groupe rituximab que dans le groupe contrôle : HR 0,66 [0,45-0,98], $p=0,04$. L'effet du rituximab a porté quasi-exclusivement sur le nombre de rechutes (22 vs 35), sans aucun gain sur le nombre d'échecs à l'induction (8 vs 9) ni sur le nombre de décès (14 vs 13), donc sans effet sur la survie globale : HR 0,70 [0,46-1,07], $p=0,10$. Les facteurs pronostics associés à une plus faible survie sans événement étaient un âge plus avancé, une atteinte neurologique centrale et un taux de leucocytes très élevé au moment du diagnostic

Rituximab Effectiveness and Safety for Treating Primary Sjögren's Syndrome (pSS): Systematic Review and Meta-Analysis

Souza FB, et al.
PLoS One. 2016
 (PMID:26998607)

Cette méta-analyse a inclus 275 patients issus de 4 essais et ayant un diagnostic de pSS traités par rituximab ou placebo. Il n'a pas été montré une amélioration significative du test de Schirmer à la semaine 24 sous rituximab comparativement au groupe contrôle : différence moyenne (DM) +3,59 [-2,89, +10,07], mais une amélioration significative du débit salivaire (DM +0,09, [+0,02, +0,16] et de l'EVA fatigue à la semaine 6 et 16 mais pas à la semaine 24. Aucune amélioration de la qualité de vie ou l'activité de la maladie n'ont été notées. Ces données ne sont pas en faveur d'une utilisation du rituximab dans le syndrome de Sjogren.

Blood and salivary-gland BAFF-driven B-cell hyperactivity is associated to rituximab inefficacy in primary Sjögren's syndrome

Cornec D, et al.
J Autoimmun. 2016 (PMID : 26688003)

Une étude ancillaire des essais TEARS I et II menée sur 45 patients atteints de syndrome de Sjögren primaire traités par rituximab avait pour objectif de déterminer une éventuelle association des marqueurs biologiques relatifs aux lymphocytes B et la réponse clinique.

Les patients avaient été répartis dans trois groupes : dans le groupe I, 14 ont reçu une faible dose de rituximab (2x 375 mg), dans le groupe II, 17 ont reçu une dose complète de rituximab (2x 1000 mg) et 14 ont reçu un placebo. Les marqueurs relatifs aux cellules B étaient la numération sanguine des cellules B, leur pourcentage dans les glandes salivaires et les niveaux de marqueurs de l'hyperactivité des cellules B (notamment les niveaux de la cytokine BAFF). La réponse clinique était évaluée selon l'indice Sjögren's Syndrome Responder Index (ISRS). Ces mesures, ainsi que les concentrations sériques de rituximab, ont été déterminées avant traitement, puis aux semaines 12, 16 et 24, 36 et 48.

La durée de déplétion B sanguine était significativement augmentée pour des concentrations sériques de rituximab élevées dans les deux groupes de traitement (S12 : resp. $r=0.88$, $p<0.001$ et $r=0.61$, $p=0.02$ pour les groupes I et II). De plus, la déplétion B dans les glandes salivaires était significativement corrélée à la durée de déplétion B sanguine (S12 : $r=-0.74$, $p=0.003$) ; cependant, les déplétions B sanguines ou salivaires n'étaient pas significativement associées à la réponse clinique. Par ailleurs, les niveaux de cellules B salivaires et de BAFF étaient significativement corrélés ($r=0.44$, $p=0.02$), et des niveaux élevés de ces marqueurs étaient significativement associés à une moindre réponse clinique ($p=0.04$).

En conclusion, si l'évolution des différents marqueurs ne semble pas liée à la réponse clinique, les niveaux des marqueurs des cellules B avant traitement semblent prédictifs de la réponse clinique des patients traités par rituximab.

LE RITUXIMAB DANS LES PNEUMOPATHIES INTERSTITIELLES DIFFUSES (PID)

EVER-ILD
FAK-ILD

3 centres de l'inter-région (**Tours** – centre coordonnateur, **Nantes et Rennes**) participent actuellement au protocole EVER-ILD dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité sur la fonction respiratoire à 6 mois de l'association rituximab + mycophénolate mofetil (MMF) comparativement à l'association placebo + MMF chez les patients atteints de PID non répondeurs à une première ligne de traitement immunosuppresseur.

17 centres en France
dont 15 mis en place

20 patients inclus
par 7 centres

Début des inclusions :
janvier 2017

NOUVEAUTES SUR LE RITUXIMAB

- ✓ Autorisation et mise à disposition du **Truxima** (Celltrion Healthcare), médicament biosimilaire depuis avril 2017.
- ✓ Avis favorable du CHMP pour 2 nouveaux biosimilaires : **Rixathon** et **Riximyo**.
- ✓ La FDA a également accordé à Genentech le statut de percée thérapeutique pour MabThera/Rituxan, dans le traitement du **pemphigus vulgaire**, maladie rare de la peau.

NOUVELLES CIBLES DES ACMO

- ✓ **Ocrelizumab**, un nouvel anti-CD20 dans la Sclérose en plaque a été évalué dans les essais ORATORIO (contre placebo) et OPERA I et II (contre interféron-bêta 1a) (*NEJM 2017;376:209-20 et 376:221-34*)
- ✓ **Bezlotoxumab**, un anti toxine B dans la prévention des infections du Clostridium difficile a été évalué dans les essais MODIFY I et II (*NEJM 2017;376:305-17*)
- ✓ **Crizanlizumab**, un anti P-sélectines, dans la prévention des crises douloureuses drépanocytaires, a été évalué dans l'essai SUSTAIN (*NEJM 2017;376:429-39*)
- ✓ **Lanadelumab**, un anti-kallikreine, dans la prévention de l'angioedème héréditaire (*NEJM 2017;376:717-28*)

VIE DES ANTICORPS CIBLANT LE PCK9

- ✓ Suite à l'annonce de l'**arrêt du développement** du **bococizumab** (laboratoire Pfizer), le New England Journal of Medicine publie dans son numéro du 20 avril 2 articles portant sur les patients inclus dans les études SPIRE et qui nous éclairent sur cette décision : pas de bénéfice sur les événements cardiovasculaires (mais suivi raccourci du fait de l'arrêt prématuré), apparition d'anticorps anti-bococizumab chez environ 1 patient sur 2, et de nombreuses réactions locales (1 patient sur 10).
- ✓ Démonstration par contre d'une **réduction significative de 15% des événements cardiovasculaires avec l'évolocumab** (laboratoire Amgen) dans l'étude FOURIER sur plus de 27,000 patients en prévention secondaire d'une maladie cardiovasculaire, chez des patients très bien traités par ailleurs.

AUTRES ACTUALITES



Réseau sein

MIAMIGO et le CePiBac (CNRS GICC UMR7292 - équipe A2RC) viennent d'être intégrés au réseau Sein du Cancéropôle Grand Ouest)



Assises industrielles 2017

27 et 28 juin 2017 à Tours

Thème "Antibody-Drug Conjugates: Design & Development for Therapy and Imaging in and beyond Cancers"
Informations disponibles sur le site <http://ais2017.fr/>

Contacts

Céline Desvignes (CePiBac) :

☎ 02 47 47 39 61 (secrétariat)

✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

Mélanie Rayez (MIAMIGO)

☎ 02 47 47 47 47 / 7 01 84

✉ m.rayez@chu-tours.fr