

Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo)

BONNE ANNEE A TOUS !**Valeur de la stratégie basée sur le STP (Suivi Thérapeutique Pharmacologique) dans la désescalade de l'infliximab dans les MICI**

C. Lucidarme *et al*
Aliment Pharmacol Ther. 2019

L'objectif de cette étude réalisée par des confrères du CHU de Rennes, a été d'étudier les facteurs prédictifs de rechute après la désescalade de l'infliximab (réduction de dose ou espacement des perfusions) dans une cohorte rétrospective de patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) en rémission clinique et biologique. Les données ont été extraites d'une base de données prospective de patients ayant une MICI et ayant une concentration résiduelle d'infliximab > 7 mg/L.

La cohorte finale comprenait 96 patients ayant bénéficié de 146 désescalades de l'infliximab, dont 59% d'hommes, ayant une maladie de Crohn (68%) ou une rectocolite hémorragique (32 %). Les désescalades de l'infliximab étaient motivées par la rémission clinique/ biologique seule (groupe clinique, concentration d'infliximab absente ou dans l'intervalle recommandé) dans 37% des cas et par la rémission clinique/biologique associée à une concentration d'infliximab > 7 mg/L dans 63% des cas (groupe STP). Parmi ces épisodes de désescalades, une récurrence est survenue chez 37% des patients du groupe clinique et chez 17% des patients du groupe STP ($p < 0.01$). Les facteurs de risque significativement associés au risque de rechute en analyse multivariée étaient : une rectocolite hémorragique, l'absence d'autre traitement immunosuppresseur, et la désescalade sans STP. La concentration d'infliximab diminuait de moitié après désescalade, que ce soit après diminution de la dose (de 10 à 5 mg/kg) ou après espacement (de 2 semaines).

Les auteurs concluent à l'intérêt du STP de l'infliximab (pour s'assurer d'une concentration résiduelle > 7 mg/L) dans la désescalade thérapeutique chez les patients ayant une MICI.

Intérêt de la concentration d'adalimumab à S4 comme marqueur prédictif de l'immunogénicité et de la rémission au long cours sous anti-TNF dans la maladie de Crohn

Verstockt B *et al*
Aliment Pharmacol Ther. 2018 oct

L'objectif de cette étude réalisée par des collègues de Leuven (Belgique), était d'étudier l'association entre une mesure précoce (4^{ème} semaine, S4) des concentrations d'adalimumab, le risque de développer des anticorps anti-adalimumab et la rémission au long cours de patients traités pour maladie de Crohn et naïfs d'anti-TNF.

La cohorte rétrospective finale a comporté 116 patients ayant une maladie de Crohn initiant un traitement par adalimumab. Les concentrations sériques d'adalimumab ont été mesurées (à S0, S4, S12 et au-delà) à l'aide d'un test rapide de 20 minutes (RIDA® QUICK) et d'un test ELISA standard (RIDASCREEN®), les 2 mesures étant très bien corrélées à S4 et S12 (respectivement $r^2 = 0,96$ et $0,98$). Les anticorps anti-adalimumab ont été déterminés par un test « maison ».

Les patients présentant de faibles concentrations sériques d'adalimumab à S4 (<8,3 mg/L) avaient un risque significativement plus élevé d'avoir des anticorps anti-adalimumab à S12 (46,7% vs 13,0%, $p = 0,009$). Les patients immunisés à S12 (21,4%) avaient un besoin significativement plus élevé d'augmenter la dose d'adalimumab et avaient moins de bénéfices cliniques durables en raison de la non-réponse primaire ou de la perte secondaire de réponse. Une concentration à S4 élevée (seuil déterminé, 12 mg/L) était associée à la rémission à S12 mais pas à S26.

Les auteurs concluent donc à l'intérêt de la surveillance précoce des concentrations sériques d'adalimumab pour orienter l'optimisation de la dose et réduire le risque d'immunisation et améliorer la réponse clinique à long terme. L'équipe a par ailleurs validé un nouveau test rapide de quantification de la concentration d'adalimumab, permettant aux médecins d'optimiser la dose pendant le temps de la consultation.

Le saviez vous ?

- La très grande majorité des AcMo sont des **IgG1 (67%)**
- La demie vie médiane de ces IgG1 est de **16,5 jours (min : 2, max : 31)**



Nouvelles cibles des AcMo en développement clinique – 2018

Source : MAbWatch, Newsletter de la veille organisée par le LabEx MAbImprove (phases III et quelques phases II)

Indication	Cible (mab)	Phase
Dermatite atopique	IgG4 anti-IL13 (tralokinumab, lebrikizumab)	III
Arthrose	IgG2 anti-NGF (tanezumab)	III
Cancers solides, lymphome, Leucémie Aigue Myéloïde	IgG4 stabilisée avec Fc silencieux, anti PD1 (tislélizumab)	III, II
	percée thérapeutique (FDA) d'une IgG1 anti-HER-2 ayant une liaison au FcgRIIIA augmentée (margetuximab) (Cancer sein)	III
	IgG2 anti-HER3 (seribantumab) (Cancer sein, poumon)	II
	IgG1 anti CD45 (apamistamab) (LAM)	III
Migraine	IgG2 anti - CGRP (frémanézumab ; Migraine AMM 09/2018 FDA ; échec dans l'algie vasculaire de la face)	III
Microangiopathie thrombotique	percée thérapeutique (FDA) anti-MASP-2 (OMS721)	II
Psoriasis	IgG1 anti-IL-17A et anti-IL-17 (bimékizumab)	IIB
Fibrose pulmonaire	IgG1 anti-CTGF (pamrevlumab)	IIB

Avis donné par HAS sur les AcMo en 2018

Source : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1500918/fr/les-avis-sur-les-medicaments/ depuis 01/01/18

Nom	Indication	SMR	ASMR
Pembrolizumab	Lymphome Hodgkin	important	V
	Carcinome urothélial	important	IV
Inotuzumab ozogamicin	Leucémie aigüe lymphoblastique (Phi +)	insuffisant	
	Leucémie aigüe lymphoblastique (Phi -)	faible	V
Brodalumab	Psoriasis en plaques chronique sévère de l'adulte	important	V
Ixekizumab	Rhumatisme psoriasique	-> modéré	V
Ipilimumab	Mélanome	-> insuffisant	V
Adalimumab	Uvéite antérieure chronique non infectieuse associée à une AJI	modéré	IV
	Autres cas d'uvéite antérieure chronique non infectieuse	insuffisant	
Ocrelizumab	Sclérose en plaques récurrente et primaire progressive	important	V
Olaratumab	Sarcome des tissus mous	insuffisant	
Atézolizumab	CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR	important	IV
	CBNPC localement avancé ou métastatique (ALK+)	insuffisant	
Ofatumumab	Leucémie lymphoïde chronique réfractaire	-> insuffisant	V
Idarucizumab	Réversion de l'anticoagulation du dabigatran	important	V-> IV
Belimumab	Lupus érythémateux disséminé	important	V
Obinutuzumab	Lymphome folliculaire avancé non précédemment traité	important	V
Sarilumab	Polyarthrite rhumatoïde	important	V
Dupilumab	Dermatite atopique (en 2 nd intention)	important	III
Nivolumab	Cancer épidermoïde tête et cou	important	IV

-> downgrade

Information importante :

Nouveau chef de projet MIAMIGO :
Amélie LEGRAND
a.legrand@chu-tours.fr

Contacts

Amélie LEGRAND (MIAMIGO)

☎ 02 47 47 47 47 / 7 00 80

✉ a.legrand@chu-tours.fr

Céline Desvignes (CePiBAC) :

☎ 02 47 47 60 08 (secrétariat)

✉ celine.desvignes@univ-tours.fr