

Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo)

Trois articles de la littérature

Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of adalimumab in rheumatoid arthritis.

D. Ternant *et al.*

2014 _ *British Journal of clinical pharmacology*

L'adalimumab est un anticorps anti-TNF- α qui a révolutionné le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Dans l'étude SATRAPE (NCT00234234), 30 patients atteints de PR ont été traités par des injections de 40 mg d'adalimumab par voie sous-cutanée toutes les deux semaines. Les concentrations d'adalimumab et le DAS28, un score clinique permettant de mesurer l'activité de la maladie, ont été suivis au cours du temps.

Cette étude a permis de décrire pour la première fois la pharmacocinétique et la relation concentration-effet de l'adalimumab dans la PR par modélisation PK-PD de population. L'absorption de l'adalimumab était lente (la concentration maximale était atteinte au bout d'environ 7 jours) et la demi-vie d'élimination était d'environ 21 jours. Du fait de cette longue demi-vie, l'état d'équilibre était atteint dans les 15 semaines, aussi bien pour les concentrations d'adalimumab que pour l'efficacité clinique. Comme dans le traitement de la maladie de Crohn, l'utilisation d'une dose de charge d'adalimumab pourrait améliorer la prise en charge des patients atteints de PR : le modèle PK-PD suggère en effet qu'une dose de charge de 160 mg permettrait d'atteindre l'efficacité optimale dès la première perfusion.

Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-VEGF monoclonal antibodies.

M. Thulliez *et al.*

2014 _ *JAMA Ophthalmology*

Peu de données sont disponibles sur la tolérance systémique des AcMo anti-VEGF, médicaments principalement utilisés dans le traitement par voie intravitréenne de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), de l'œdème maculaire lié au diabète ou lié à l'occlusion des veines de la rétine. Pourtant, le passage systémique de ces AcMo pourrait exposer les patients à des effets indésirables sévères.

Les auteurs ont réalisé une méta-analyse afin d'évaluer les risques d'événements cardiovasculaires majeurs et d'hémorragies non oculaires lors de l'utilisation du ranibizumab et du bévacizumab par voie intra-vitréenne. 21 essais cliniques incluant 9557 patients ont été inclus. Les AcMo anti-VEGF n'augmenteraient pas de façon significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (OR, 1,18 ; 95% CI, 0,81-1,71) ni celui d'hémorragies non oculaires (OR, 1,42 ; 95% CI, 0,95-2,13) dans les groupes traités par AcMo en comparaison des groupes contrôles. En revanche, le bévacizumab augmenterait significativement les événements thromboemboliques veineux (OR, 3,45 ; 95% CI, 1,25-9,54) par rapport au ranibizumab. Les hémorragies non oculaires étaient augmentées chez les patients ayant une DMLA et traités par ranibizumab (OR, 1,57 ; IC 95%, 1,01-2,44). Cependant, en raison du manque de puissance des études incluses, ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études de pharmacoépidémiologie.

Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab.

V. Devauchelle-Pensec *et al.*

2014 _ *Annals of Internal Medicine*

Bien qu'il n'existe pas de traitement de fond spécifique pour le syndrome de Sjögren, très peu d'essais cliniques ont évalués les traitements de fond dans cette maladie auto-immune.

Dans cette étude randomisée contre placebo de phase II-III, les auteurs ont évalué l'efficacité et les effets indésirables du rituximab dans le traitement du syndrome de Sjögren. 63 patients dans le groupe rituximab et 57 patients dans le groupe placebo ont été inclus. Le critère principal d'efficacité était l'amélioration, 24 semaines après initiation du traitement, d'au moins deux symptômes sur quatre mesurés par une échelle visuelle analogue.

Malgré une légère amélioration des symptômes dans le groupe rituximab à 6 semaines (22,4 %) comparativement au groupe placebo (9,1 %), aucune amélioration significative n'a été observée entre les 2 groupes à 24 semaines (différence, 1% [95% CI, - 16,7% to 18,7%]). Par ailleurs, les effets indésirables n'étaient pas significativement différents entre les 2 groupes, excepté pour les réactions au point d'injection, plus fréquentes dans le groupe rituximab. Les auteurs concluaient que le rituximab n'améliore pas l'activité de la maladie 24 semaines après traitement. L'hypothèse selon laquelle une faible activité de la maladie à l'initiation du traitement pourrait expliquer cette faible différence entre les 2 groupes reste à être démontrée.

Comité scientifique de MIAMIGO

Le comité scientifique interrégional de MIAMIGO, mis en place en avril 2014, s'est réuni pour la première fois le 20 juin 2014. Cette réunion a eu pour objectif de présenter aux nouveaux membres le projet MIAMIGO ainsi que le savoir-faire de la plateforme CePiBac. Afin d'optimiser le fonctionnement de ce comité et de favoriser l'émergence de nouveaux projets de recherche clinique sur les AcMo, il a été décidé d'organiser les futures réunions par spécialités médicales.

Ainsi, deux réunions thématiques ont été organisées :

- **le 14 novembre 2014.** Cette réunion avait pour thème la recherche sur les AcMo en pneumologie. Deux projets de recherche portant sur le rituximab hors-AMM dans les pneumopathies infiltrantes diffuses et sur l'omalizumab dans l'asthme allergique sont en cours de préparation.
- **le 11 décembre 2014.** Cette réunion avait pour thème la recherche sur les AcMo en immunologie / inflammation. Deux projets de recherche portant sur l'adalimumab dans le psoriasis et sur les anti-TNF α dans la maladie de Crohn sont en cours de préparation.

Contacts

Céline Desvignes (CePiBac) :

☎ 02 47 47 60 08 (secrétariat)
✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

Sophie Kornfeld (MIAMIGO) :

☎ 02 18 37 08 21 (ligne directe)
✉ sophie.kornfeld@univ-tours.fr

CHRU de Tours
Bâtiment B2A - 4^{ème} étage
2, boulevard Tonnellé
37044 TOURS Cedex 9

L'avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur les anti-TNF α

Mise à jour : 1^{er} septembre 2014

	Infliximab (Remicade®)	Etanercept (Enbrel®)	Adalimumab (Humira®)	Golimumab (Simponi®)	Certolizumab pegol (Cimzia®)
Structure	anticorps monoclonal	protéine de fusion	anticorps monoclonal	anticorps monoclonal	fragment d'anticorps monoclonal pegylé
AMM	1999	2000	2003	2009	2009
ASMR par pathologie*					
Polyarthrite rhumatoïde	II	II	II	V	V
Spondylarthrite ankylosante	II	II	II	V	V
Rhumatisme psoriasique	II	II	II	V	---
Arthrite juvénile idiopathique	---	II (2-17 ans)	V (2-17 ans)	---	---
Psoriasis					
Adulte	III	III	V	---	---
Enfant	---	IV (6-17 ans)	---	---	---
Maladie de Crohn					
Adulte	III	---	V	---	---
Enfants	II (6-17 ans)	---	V (6-17 ans)	---	---
Rectocolite hémorragique					
Adultes	II	---	V	V	---
Enfants	II (6-17 ans)	---	---	---	---

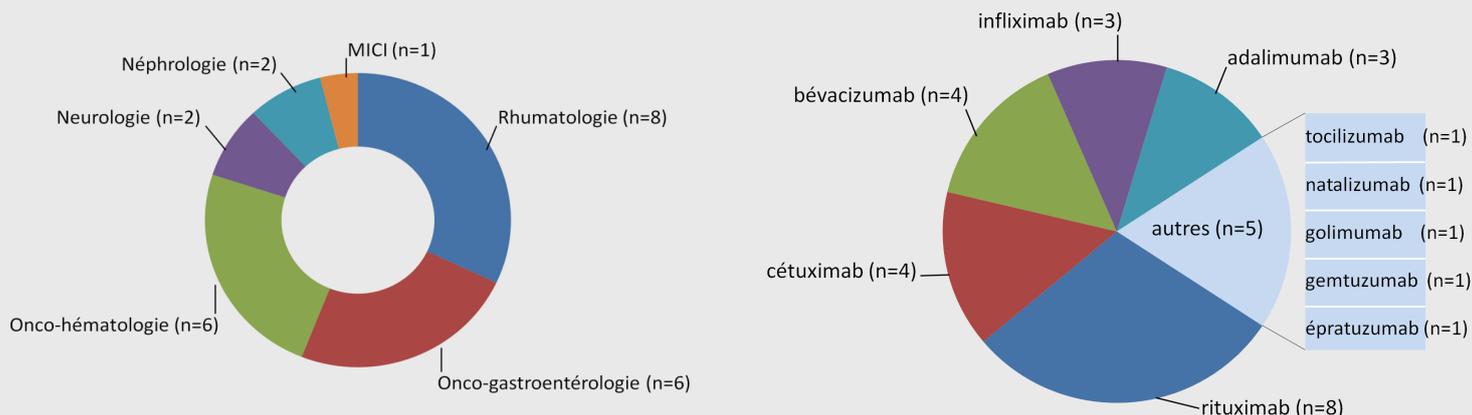
Le tableau ci-contre rappelle pour les 5 médicaments anti-TNF α ayant l'AMM en France, leur structure, la date d'obtention et les indications de leur AMM ainsi que l'ASMR. Attribuée par la commission de transparence de la HAS, l'ASMR est basée sur les résultats des études cliniques et se décline en 5 niveaux : I (progrès majeur), II (important), III (modéré), IV (mineur) et V (absence de progrès).

AMM : autorisation de mise sur le marché, ASMR : Amélioration du service médical rendu, PR : Polyarthrite Rhumatoïde, AJI : Arthropathie Juvénile Idiopathique.

* Les intitulés précis des indications ont volontairement été simplifiés dans un souci de clarté ; il faut cependant se référer au RCP pour connaître précisément l'indication. Ainsi, dans la PR ou l'AJI, la plupart des anti-TNF ont l'indication en cas d'échec en association avec le méthotrexate ou en cas d'intolérance au méthotrexate.

Bilan des études cliniques portant sur les anticorps thérapeutiques dans le Grand-Ouest

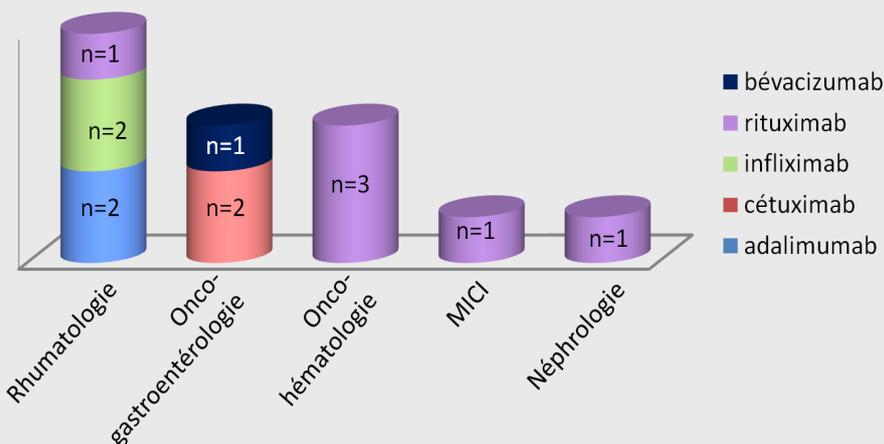
Source : ClinicalTrials.org, INCA, ClinicalTrialsRegister.eu



Les deux graphiques ci-dessus représentent la répartition des études cliniques portant sur les AcMo en post-AMM. Les études ont été incluses seulement si le promoteur était l'un des 6 CHU du Grand-Ouest (GO). Ces informations ont été obtenues sur les sites internet de « ClinicalTrials », « INCA » et « ClinicalTrialsRegister ». Ainsi, depuis 2008, 25 études cliniques portant sur les AcMo ont été réalisées dans notre interrégion. La figure de gauche représente le nombre d'études classées par pathologie (tout AcMo confondu, n=25). La figure de droite représente le nombre d'études cliniques classées par AcMo (n=27, car 2 des études cliniques ont étudié deux AcMo).

MICI = Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

Quel est le niveau d'implication du CePiBac dans les études cliniques du Grand-Ouest ?



Parmi les 25 études présentées dans le paragraphe ci-dessus, la plateforme CePiBac participe à 13 d'entre elles. Le CePiBac intervient notamment en effectuant les dosages d'AcMo ainsi que les modélisations PK et PK-PD. La figure ci-contre représente la répartition des études par pathologie et par anticorps des études dans lesquelles le CePiBac est impliqué.

Ce graphique présente uniquement les études cliniques dont un CHU du GO est promoteur. En effet, à l'heure actuelle, le CePiBac est impliqué dans 38 protocoles de recherche clinique en France.