

Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo)

La pharmacocinétique (PK) du bevacizumab est associée à la réponse clinique dans le cancer colorectal métastatique

Morgane Caulet *et al.*
Clinical Pharmacokinetics 2016

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) qui a permis d'améliorer le traitement des cancers colorectaux métastatiques (CCRm). Cependant, sa PK a été peu décrite et sa relation concentration-effet n'a jamais été étudiée.

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, observationnelle (STIC Avastin, NCT00489697) dans laquelle 137 patients atteints de CCRm ont été inclus. La PK a été décrite par modélisation de population. La relation entre la PK du bevacizumab et la survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) d'autre part a été quantifiée à l'aide de modèles de Cox.

Les concentrations étaient d'autant plus faibles que le cancer était avancé (notamment en présence d'une forte masse tumorale et de métastases). La concentration résiduelle 16 mg/L était associée à une SG ($p=0.006$) et une SSP ($p=0.0039$) plus courtes : les SG et SSP étaient respectivement de 17,3 mois et 87 mois pour une concentration de bevacizumab 16 mg/L vs. 33,9 mois et 13,2 mois.

Cette étude montre pour la première fois que des concentrations de bevacizumab faibles conduisent à une réduction de la SG et de la SSP. La mesure des concentrations résiduelles de bevacizumab pourra être utilisée pour optimiser la dose pour chaque patient individuellement.

The underlying inflammatory chronic disease influences infliximab pharmacokinetics

Christophe Passot *et al.*
MAbs 2016

L'infliximab est un anticorps chimérique dirigé contre le TNF-alpha, une cytokine pro-inflammatoire. Il neutralise la fixation du TNF-alpha à ses récepteurs et a révolutionné la prise en charge de différentes maladies immuno-inflammatoires. Dans cette étude, une approche de pharmacocinétique de population sur 218 patients a été utilisée afin de comparer la pharmacocinétique de l'infliximab dans différentes pathologies : la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (RCH).

Ce travail a permis de démontrer que l'infliximab présente une plus grande clairance d'élimination dans la polyarthrite rhumatoïde, la maladie de Crohn et la RCH que dans les autres maladies. Par ailleurs, son volume de distribution est plus important dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces différences pourraient être en partie à l'origine d'une variabilité dans les concentrations sériques résiduelles d'infliximab atteintes et par conséquent dans la proportion de patients atteignant les concentrations cibles associées à une meilleure réponse clinique. D'après cette étude, cette proportion est d'environ 30% chez les patients avec une polyarthrite rhumatoïde (sans traitement par méthotrexate), 50% chez les patients avec une maladie de Crohn et 40% chez les patients avec une RCH.

Relationship between infliximab serum concentrations and risk of infections in patients treated for spondyloarthritis

Theodora Bejan-Angoulvant *et al.*
In press

La relation entre la concentration d'infliximab et la survenue d'effets indésirables infectieux n'est pas connue. Dans cette étude rétrospective sur 173 patients atteints de spondylarthrite traités, nous avons étudié la relation entre le risque de survenue d'un 1^{er} épisode infectieux médicalement important (hospitalisation, traitement anti-infectieux ou le report de la perfusion d'infliximab) et la/les dernière(s) concentration(s) résiduelle(s) d'infliximab (C_{IFX}) juste avant l'épisode.

Durant un suivi médian d'un an, 87/173 patients ont présenté au moins un épisode infectieux. L'utilisation de corticoïdes et la C_{IFX} étaient associées de manière significative au risque de présenter un 1^{er} épisode infectieux en analyse multivariée ($p=0.004$ pour les 2). Le risque d'épisode infectieux est augmenté de manière significative dans le quartile supérieur de C_{IFX} (>20 mg/L, HR=2.6, 95%CI [1.14, 6.14], $p=0.023$).

Ces résultats pourraient avoir des conséquences sur le suivi thérapeutique pharmacologique de l'infliximab chez les patients ayant une spondylarthrite, mais devront être confirmés par d'autres études prospectives.

ACTUALITES

Projets déposés aux appels d'offres 2015/2016 et soutenus par MIAMIGO et le CePiBac :

Grâce aux plateformes MIAMIGO et CePiBac, le projet **EvER-ILD** déposé par le Pr S. Marchand Adam (Tours) a été **retenu pour être financé par le PHRC-National 2015**.

«**Evaluation de l'Efficacité et de la tolérance du Rituximab en association avec le mycophénolate mofetil versus mycophénolate mofetil seul chez les patients atteints de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) non répondeurs à une 1^{ère} de traitement immunosuppresseur : essai randomisé en double aveugle contre placebo**».

Le projet **SONCHIMIO** du Dr A. Bouakaz et du Pr T. Lecomte (Tours) « **Délivrance ciblée de la chimiothérapie par ultrasons et microbulles** » a également été **retenu avec un financement Inca et DGOS**.

Les lettres d'intentions de **BIORHUMPSO** d'E. Solau (Poitiers) et **STRACOLBEVA** de M. Caulet (Tours) ont également été retenues en 2016 et les dossiers déposés.

Les autres projets déposés aux AO 2015/2016 de l'ANSM, PHRC-IR et PHRC-N : **PneuMab** de S. Marchand-Adam (Tours) ; **RISE** de G. Bouguen (Rennes) ; **ARCADE** de N. Leveziel (Poitiers) ; **CYTORHUMPSO** d'E. Solau (Poitiers), **DIMINU** de G. Bouguen (Rennes) et **DMLA et Aflibercept** de N. Leveziel (Poitiers) n'ont pas été retenus.

Information importante :

Nouveau chef de projet MIAMIGO : **Mélanie RAYEZ**
(m.rayez@chu-tours.fr)

Nouveaux anticorps monoclonaux ayant obtenu leur AMM

Sources : <http://www.ema.europa.eu/ema> & <http://www.has-sante.fr>
par ordre d'obtention de l'AMM

DCI	Nom commercial	Laboratoire	AMM	Cible antigénique	Structure	Indication(s)	SMR/ASMR
Olaratumab	Lartruvo®	Eli Lilly	2016 <i>conditionnelle</i>	PDGFR-	IgG1	Sarcome des tissus mous maladie orpheline	NA
Rezilumab	Cinquaero®	Teva	2016	IL-5	IgG4	Asthme allergique avec hyperéosinophilie	NA
Daclizumab	Zinbryta®	Biogen Idec	2016	IL-2R (CD25)	IgG1	Sclérose en plaques	NA
Daratumumab	Darzalex®	Janssen cilag	2016	CD-38	IgG1	Myélome multiple	en attente
Elotuzumab	Empliciti®	BMS	2016	protéine SLAMF7	IgG1	Myélome multiple	NA
Necitumumab	Portrazza®	Eli Lilly	2016	EGFR	IgG1	Cancer bronchique non à petites cellules	NA
Mepolizumab	Nucala®	GSK	2015	IL-5	IgG1	Asthme allergique adulte	Important/IV
Blinatumomab	Blinicyto®	Amgen	2015	CD3 & CD19		Leucémie aiguë lymphoblastique de l'adulte	Important/III
Idarucizumab	Praxbind®	BI	2015	Dabigatran	Fab	réversion de l'anticoagulation	Important/V
Evolocumab	Repatha®	Amgen	2015	PCSK9	IgG1	Hypercholestérolémie familiale homozygote	Important/IV
Alirocumab	Praluent®	Sanofi	2015	PCSK9	IgG1	Hypercholestérolémie familiale	en cours
Pembrolizumab	Keytruda®	MSD	2015	PD-1	IgG4	Mélanome	Important/IV
Nivolumab	Opdivo®	BMS	2015	PD-1	IgG4	Mélanome / cancer bronchique non à petites cellules	Important/III Important/III
Secukinumab	Cosentyx®	Novartis	2015	IL-17A	IgG1	Psoriasis Arthrite psoriasique SPA	Important/IV Modéré/V Important/V

Mise à jour : septembre 2016



Si vous souhaitez déposer un projet portant sur les AcMo aux prochains appels d'offres, les plateformes MIAMIGO et CePiBac vous apportent conseils, expertise et aide au montage de dossier.

Contactez-nous !

Contacts

Céline Desvignes (CePiBac) :

☎ 02 47 47 60 08 (secrétariat)

✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

Mélanie Rayez (MIAMIGO)

☎ 02 47 47 47 47 / 7 01 84

✉ m.rayez@chu-tours.fr

CHRU de Tours
Pharmacologie-Toxicologie
2 boulevard Tonnellé
37044 TOURS Cedex 9