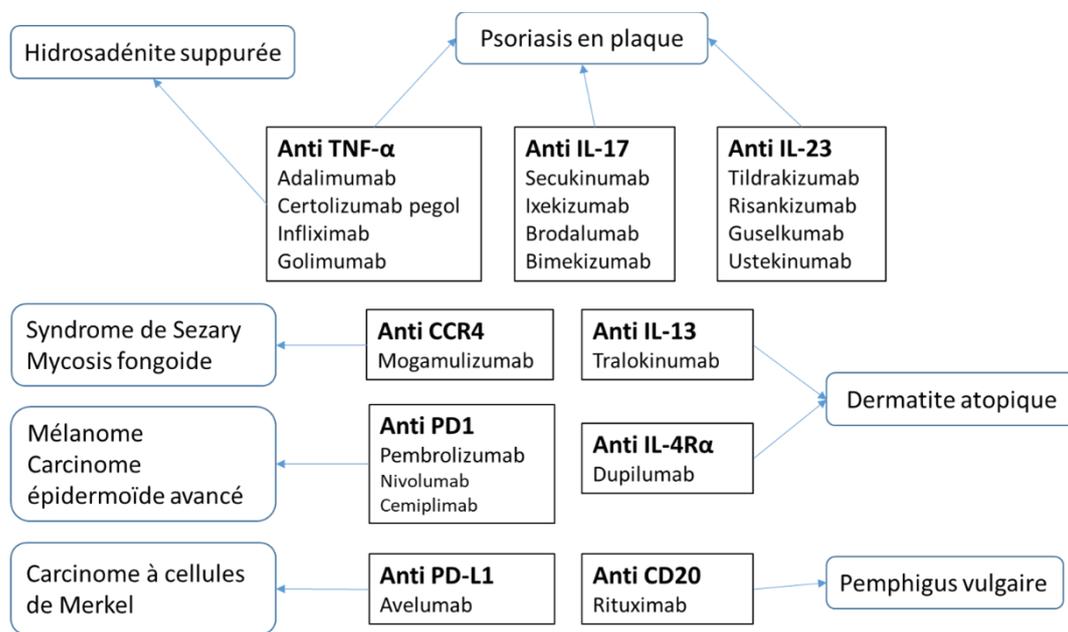


Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques (AcMo)

AcMo en dermatologie

En dehors des AcMo ayant démontré un bénéfice dans les cancers de la peau, plusieurs AcMo ciblant les lymphocytes B (pemphigus vulgaire), les cytokines pro-inflammatoires (psoriasis, hydrosadénite suppurée) ou impliquées dans la voie des IgE (dermatite atopique) sont commercialisés dans des pathologies de la peau (Figure ci-dessous).



AcMo et dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) est la maladie inflammatoire de la peau la plus fréquente. Sa prévalence a doublé ces 30 dernières années (hypothèse des facteurs environnementaux) atteignant aujourd’hui 15 à 20% des enfants et environ 10% des adultes. Elle apparaît généralement dans l’enfance (souvent dans les 2 premières années de vie) et peut persister à l’âge adulte. Elle se manifeste par des poussées d’eczéma localisé prurigineux, souvent avec des fluctuations saisonnières, associé à une xérose. La localisation des lésions évolue avec l’âge : dans l’enfance les lésions touchent l’ensemble du corps, à l’âge adulte les lésions sont plus localisées aux mains, plis de flexion, cou, paupières. La DA est associée à d’autres manifestations immuno-allergiques d’un « terrain atopique », personnel ou familial : asthme allergique, rhinite/conjonctivite, allergies alimentaires, maladies inflammatoires de l’intestin, polyarthrite rhumatoïde, réactions d’hypersensibilité immédiate. La sévérité de la pathologie (légère, modérée, sévère) est évaluée grâce à des scores cliniques prenant en compte l’aspect et l’étendue des lésions (EASI, SCORAD) qui sont utilisés aussi bien en recherche qu’en clinique. La chronicité de la DA et ses conséquences dermatologiques, ainsi que l’association à d’autres pathologies, entraînent une altération de la qualité de vie pouvant aller jusqu’à des troubles du sommeil, une anxiété voir des manifestations dépressives.

La physiopathologie de la DA implique une interaction complexe entre un dysfonctionnement de la barrière épidermique (mutations perte de fonction du gène de la fillagrine, protéine de l’enveloppe cornée dans 20 à 50%

des cas, ainsi que d'autres mutations), des anomalies du microbiome cutané (shift vers une prédominance de *S. Aureus*, présence de certaines levures comme *Malassezia*) et un dérèglement immunitaire. Ce dernier est caractérisé par une infiltration cutanée par des lymphocytes T CD4 et une réponse de type Th2 avec sécrétion d'IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-31, activant les voies JAK, switch des lymphocytes B vers la sécrétion d'IgE via l'activation de la voie STAT. L'ensemble de ces anomalies conduisent aux manifestations cutanées ainsi qu'à une prédisposition des patients aux infections bactériennes, virales, et fongiques cutanées.

Le traitement de la DA est local et général et a pour objectif d'apporter une hydratation de la peau et une action anti-inflammatoire. Selon la sévérité de la DA le traitement comporte, outre l'éviction des facteurs irritants / déclenchants, des émoullients et des anti-inflammatoires par voie locale (corticoïdes, tacrolimus, crisaborole), la photothérapie, et pour les formes les plus sévères les traitements par voie systémique. Ces traitements incluent (Tableau ci-dessous) les immunosuppresseurs parmi lesquels seule la ciclosporine a une AMM en France; les anticorps monoclonaux ; les inhibiteurs de JAK par voie orale.

L'évidence scientifique concernant les traitements par voie systémique (méta-analyse) montre que les plus efficaces sont le dupilumab et la ciclosporine (qui ont une efficacité similaire contre placebo), suivis du méthotrexate et de l'azathioprine.

Principales classes et médicaments par voie systémique, indiqués ou en cours d'évaluation, dans la DA

	Cible	DCI	AMM	Indication
Immuno-suppresseurs		Corticoïdes Ciclosporine	Oui	DA sévère, adultes
		Méthotrexate Azathioprine Mycophenolate mofetil	Non	
		Anti-IL4Ra Anti-IL-13 Anti-IL-22 Anti-IL-31 Anti-IL-33	Dupilumab Lebrikizumab, tralokinumab Fezakinumab Nemolizumab Etokimab	Oui Non
Inhibiteurs de JAK	JAK1, JAK2 pan-JAK JAK1, JAK3 JAK1	Baricitinib	Oui	DA sévère, adultes
		Gusacitinib Tofacitinib Upadacitinib, Abrocitinib	Non	
		Inhibiteurs de phosphodiesterase 4	Roflumilast	Non

Langan SM, et al. *Lancet* 2020; 396: 345–60.

Stander S. *N Engl J Med* 2021;384:1136-43.

Drucker A et al. *JAMA Dermatol.* 2020 Jun 1;156(6):659-667.

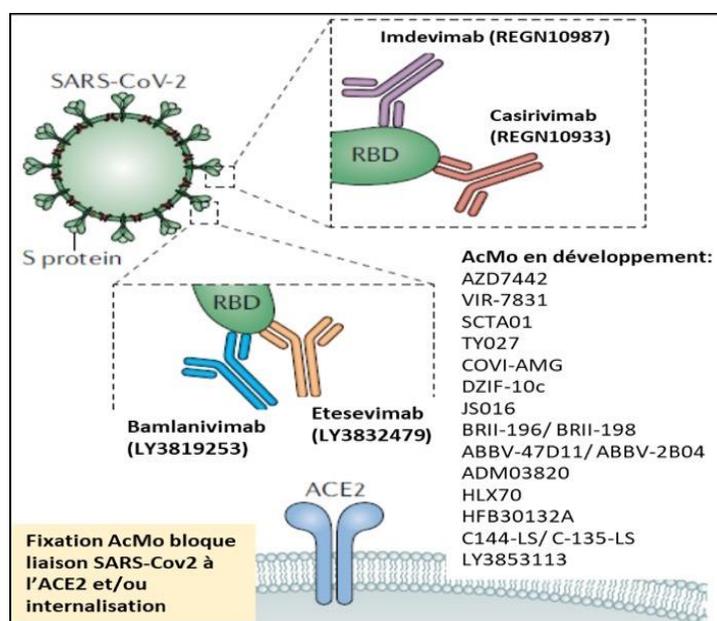
AcMo neutralisants dans la COVID-19

Plusieurs AcMo neutralisant le SRAS-CoV-2 ont été développés et sont actuellement évalués dans le cadre d'essais cliniques (Figure ci-dessous). La FDA a récemment accordé des autorisations d'utilisation d'urgence pour les anticorps neutralisants chez les patients non hospitalisés atteints de COVID-19 léger à modéré (association casirivimab et imdevimab). Ces AcMo neutralisants ont été obtenus soit à partir de sérum de patients convalescents soit à partir de souris humanisées exposées aux antigènes du SARS-CoV-2. L'idée d'utiliser des AcMo neutralisants s'inspire de notre expérience passée avec l'utilisation de l'immunisation passive par plasma de patients convalescents (PPC) pour traiter des maladies infectieuses et notamment des maladies virales telles que le virus respiratoire syncytial, le virus Ebola et les autres coronavirus.

Le mécanisme d'action des anticorps contenus dans le PPC est double, via la neutralisation de l'agent pathogène et via l'action immunitaire spécifique des anticorps. Cependant, dans de rares cas, ces anticorps pourraient aggraver la virulence du pathogène via un processus nommé « antibody-dependent enhancement » (ADE). Ce phénomène aggravant l'infection a été expliqué soit par la « promotion » de l'infectiosité du pathogène via sa captation et réplication dans des cellules immunitaires porteuses d'un récepteur Fcγ (comme par exemple la réplication du virus de la dengue dans des macrophages) soit via une activation du système immunitaire par les fonctions effectrices médiées par le Fc ou la formation de complexes immuns. Pour l'instant ces mécanismes d'ADE n'ont pas été décrits avec le SARS-CoV-2 (in vitro ou chez le primate). Ceci a cependant conduit à proposer de modifier le fragment Fc des anticorps neutralisant dans la COVID-19 pour moduler l'activation des fonctions effectrices.

L'expérience passée avec l'immunisation passive via le PPC ou les AcMo neutralisants montre que ces thérapies sont assez bien tolérées, efficaces dans les phases précoces de la maladie et parfois en prophylaxie, mais inefficaces une fois la maladie déclarée ou dans une forme sévère. Les AcMo ont des avantages comparativement au PPC (pas de risque de transmission de pathogènes, haute affinité pour un épitope précis, haut titre d'anticorps neutralisants) mais aussi des inconvénients (délai dans leur développement et mise sur le marché dans le cadre d'une pandémie).

L'expérience dans la COVID montre que si le PPC réduit la charge virale, il n'entraîne pas de réduction de la morbi mortalité du SARS-COV-2 chez des patients ayant déjà déclaré une maladie sévère (patients hospitalisés) dans des essais randomisés. Les essais cliniques avec les AcMo neutralisants ont été plus longs à être réalisés. L'essai de phase 3 avec l'association casirivimab – imdevimab vient d'être publié. Cet essai a montré que l'association d'AcMo administrée précocément chez des patients non hospitalisés ayant une COVID-19 (dans les 7 jours depuis le début des symptômes, dans les 3 jours après une PCR positive) réduit de 70% le critère principal associant les hospitalisations dues à la maladie et les décès toute cause, et ce que ce soit les patients ayant des facteurs de risque de COVID grave ou non.



Au 17 Mai 2021, sur le site Clinicaltrials.gov, 84 essais cliniques évaluant une vingtaine d'AcMo dans la Covid-19 étaient enregistrés. Parmi eux, 40 essais cliniques (dont 95% d'essais randomisés) portaient sur des anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2.

Avis donnés par la HAS sur les AcMo en 2021

AcMO	Cible	Indication	SMR*	ASMR	Date avis
adalimumab	TNF- α	psoriasis en plaques	important	V	05/05/2021
		maladie de Verneuil	insuffisant ->faible	V	02/03/2016 ->03/03/2021
		RCH pédiatrique	important	V	19/05/2021
atezolizumab	PD-L1	CHC avancé	important	III	03/02/2021
avelumab	PD-L1	carcinome urothelial métastatique	important	III	03/03/2021
burosumab	FGF23	hypophosphatémie liée à l'X	Important	IV	02/06/2021
brentuximab vedotin	CD30	lymphome de Hodgkin CD30+	insuffisant ->important	IV	22/01/2021 ->21/07/2021
crizanlizumab	P selectine	prévention CVO dans la drépanocytose	faible	V	05/05/2021
dupilumab	IL-4R α	dermatite atopique sévère de l'enfant	important	III	21/04/2021
durvalumab	PD-L1	CBPC à stade étendu	important	IV	10/03/2021
guselkumab	IL-17A, IL-23	psoriasis en plaques	important ->modéré	V -> V	03/10/2018 ->19/05/2021
infliximab	TNF- α	psoriasis en plaques	modéré ->important	V -> V	07/10/2020 ->05/05/2021
		RCH			07/10/2020 ->23/06/2021
		maladie de Crohn			
Ipilimumab (+pembrolizumab)	CTLA-4	CBNPC métastatique sans mutation EGFR, ni translocation ALK	modéré	IV	16/06/2021
isatuximab	CD38	rhumatisme psoriasique	important	V	19/05/2021
ofatumumab	CD20	SEP récurrente	Important	III	02/06/2021
nivolumab (+ipilimumab)	PD-1	mélanome	important	III	02/06/2021
		CBNPC métastatique sans mutation EGFR, ni translocation ALK.	modéré	IV	16/06/2021
pembrolizumab	PD-1	CBNPC (2eme ligne)	important	IV	03/03/2021
		cancer colorectal métastatique	Important	IV	02/06/2021
pertuzumab/trastuzumab	HER2 (ErbB2)	cancer sein HER2+ métastatique	important	V	24/03/2021
trastuzumab-deruxtecan	HER2 (ErbB2)	cancer sein HER2+ métastatique	modéré	V	16/06/2021
risankizumab	IL-23	psoriasis en plaques	important	V -> IV	06/11/2019 -> 07/07/2021
rituximab	CD20	lymphome diffus à grandes cellules B CD20+, lymphome/leucémie de Burkitt, enfants (de \geq 6 mois)	important	IV	06/01/2021
romosozumab	sclérostine	ostéoporose post-ménopausique	important	IV	10/03/2021
secukinumab	IL-17A	psoriasis en plaques chronique sévère enfant > 6 ans et adolescent	important	V	20/01/2021
tocilizumab	IL-6R	traitement syndrome de relargage de cytokines sévère induit par car-Tcell	important	V	24/03/2021
ustekinumab	s/u P40 IL-12 et IL-23	psoriasis en plaques modéré à sévère chez > 12 ans	important	V	05/05/2021

* -> : réévaluation entraînant modification du SMR/ASMR ; CBPC : carcinome bronchique à petites cellules ; CBNPC : carcinome bronchique non à petites cellules ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; CVO : crise vaso occlusive ; RCH : rectocolite hémorragique ;

Source : https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr depuis 01/01/2021

Suivi thérapeutique pharmacologique des anti-TNF par modélisation pharmacocinétique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des AcMo anti-TNF (infliximab et adalimumab notamment) a montré son utilité aussi bien pour des considérations cliniques qu'économiques.

L'optimisation de la posologie de ces AcMo pour chaque patient a permis d'améliorer la réponse thérapeutique, notamment en diminuant le risque d'une immunisation, ainsi que le coût du traitement, en diminuant les doses chez les patients sur-exposés et en arrêtant le traitement en cas d'inefficacité malgré une exposition correcte (Paintaud et al. *Ther Drug Monit*, 2015).

L'utilisation de la modélisation pour optimiser la posologie (« model-informed precision dosing ») a montré sa supériorité par rapport à des approches conventionnelles, comme l'adaptation proportionnelle ou pas-à-pas (Passot et al. *Ther Drug Monit*, 2015, Wojciechowski et al. *AAPS J*, 2017).

Plusieurs modèles pharmacocinétiques ont été développés et validés pour le STP de l'infliximab (Ternant et al. *Clin Pharmacokinet* 2018, Eser et al. *J Clin Pharmacol*, 2018) et l'adalimumab (Ternant et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2015, Berends, *Ther Drug Monit*, 2018). Il est toutefois nécessaire de bien choisir le modèle pharmacocinétique parmi ceux disponibles dans la littérature car leurs performances ne sont pas équivalentes. C'est pourquoi deux études récentes ont comparé et validé de façon indépendante plusieurs de ces modèles pour l'infliximab (Konecki, *Pharmaceutics*, 2021) et l'adalimumab (Marquez-Megias, *Pharmaceutics*, 2021). Ces articles ont montré que les modèles développés par l'équipe de Tours pour l'infliximab (Passot et al. *mAbs*, 2016) et pour l'adalimumab (Ternant et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2015) ont des performances tout à fait satisfaisantes pour le STP.

Néanmoins, les performances prédictives des modèles pharmacocinétiques dépendent en partie de la qualité des données ayant permis leur développement (Bensalem et al. *Clin Pharmacokinet*, 2021) et de la technique de dosage utilisée dans le laboratoire qui utilise les modèles issus de la littérature (Eser et al. *J Clin Pharmacol*, 2018). C'est pourquoi, chaque laboratoire devra constituer sa propre base de données de patients traités afin « actualiser » le modèle lorsqu'il disposera d'un nombre de données suffisamment grand.

NOUVEAU

« DRUG FACTS »

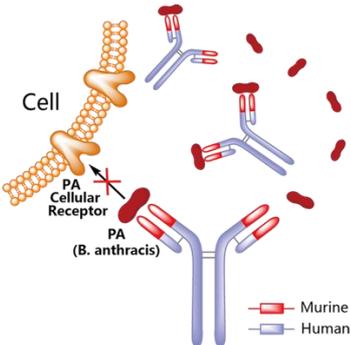
Dans le but de vous partager d'avantage nos connaissances sur les AcMo, nous vous diffuserons dorénavant, au travers de nos newsletters, une liste de fiche synthétique sur les AcMo ayant une actualité récente (obtention de l'AMM, évaluation/réévaluation par l'HAS ...).

En annexe, les 5 premiers drug facts.

Contacts :

Amélie Legrand (MIAMIGO)
02 34 37 96 51
a.legrand@chu-tours.fr

Céline Desvignes (CePiBac)
02 47 47 39 61
celine.desvignes@chu-tours.fr

<p>Obiltoxaximab (OBILTOXAXIMAB SFL) SFL Pharmaceuticals Deutschland GmbH Autorisation : AMM obtenue le 18/11/2020, sous circonstances exceptionnelles, surveillance renforcée des données de sécurité</p>	
<p>Pharmacologie</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mécanisme d'action : L'obiltoxaximab est un anticorps monoclonal chimérique. Il se lie à l'antigène protecteur (PA) de <i>Bacillus anthracis</i>, il inhibe alors la liaison du PA à ses récepteurs cellulaires, empêchant la pénétration dans la cellule du 'facteur léthal' et du 'facteur œdémotogène' de <i>B. anthracis</i>, les composants enzymatiques des toxines responsables de la maladie du charbon. ▪ Pharmacocinétique (PK) : Demi-vie d'environ 20 jours (17 à 23 jours). Diffusion méningée négligeable. 	
<p>Indications</p> <p>En association avec des antibiotiques, quel que soit l'âge, pour le traitement de la maladie du charbon due à l'inhalation de <i>B. anthracis</i>.</p> <p>En prophylaxie post-exposition de la maladie du charbon inhalé.</p>	
<p>Efficacité clinique</p> <p>L'efficacité de l'obiltoxaximab versus placebo a été étudiée dans des études précliniques chez des lapins et des macaques cynomolgus pour le traitement de la maladie du charbon pulmonaire.</p> <p>Chez l'homme, 5 essais cliniques sur volontaires sains (~450 sujets) ont été conduits (doses uniques, doses répétées) ayant permis d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance (PMID: 27568215). Les réactions d'hypersensibilité ont été fréquentes (10% des sujets traités), mais les réactions remplissant les critères d'anaphylaxie ont été rares (<1%).</p>	
<p>Conditionnement et administration</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Solution à diluer pour perfusion <p>Un flacon de 6 mL contient 600 mg d'obiltoxaximab.</p> <p>Chaque mL de solution à diluer contient 36 mg de sorbitol (excipient notoire).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dose recommandée : 16 mg/kg chez les patients > 40 kg, 24 mg/kg chez les patients entre 15 et 40 kg et 32 mg/kg chez les patients < 15 kg, administrée en une perfusion intraveineuse unique sur 90 minutes. ▪ Prémédication par antihistaminique recommandée avant l'administration. 	<p>Précautions d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Réactions liées à la perfusion, hypersensibilité et anaphylaxie</u> : les patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la perfusion et pendant au moins une heure après l'administration, par un personnel formé et équipé pour prendre en charge l'anaphylaxie. ▪ <u>Méningite charbonneuse</u> : l'obiltoxaximab ne permet pas de prévenir ni de traiter la méningite charbonneuse. (cf PK) ▪ <u>Population pédiatrique</u> : aucune étude de sécurité n'a été réalisée chez la population pédiatrique. ▪ <u>Sorbitol</u> : l'obiltoxaximab ne doit pas être utilisé chez les sujets présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF).

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)

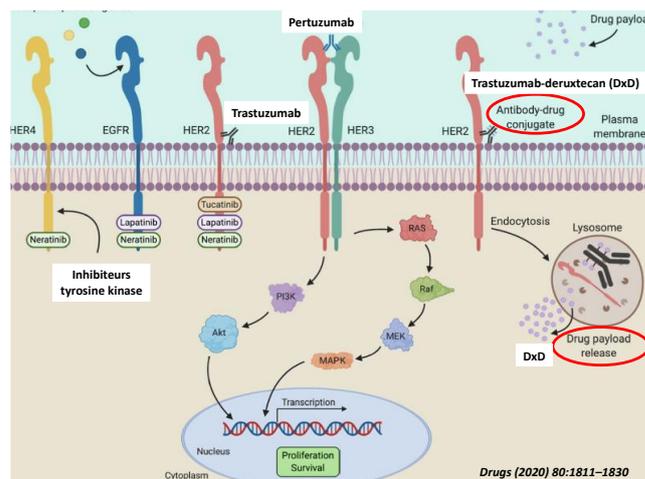
Daiichi Sankyo Europe GmbH

Autorisation : AMM conditionnelle depuis le 18/01/2021, surveillance renforcée
ATU obtenue le 30/09/2020

SMR : modéré / **ASMR** : V (avis du 16/06/2021)

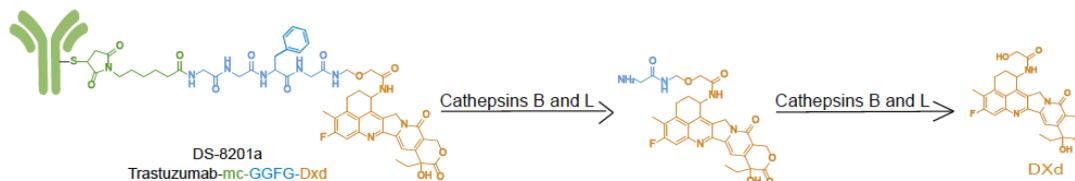
Indications

En monothérapie, chez les patients adultes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable ou métastatique ayant reçu préalablement au moins deux lignes de traitement anti-HER2.



Pharmacologie

- **Mécanisme d'action** : anticorps IgG1 anti-HER2 humanisé conjugué (*via* un agent de liaison) au deruxtecan (DXD) un inhibiteur de la topoisomérase I. Après la liaison au récepteur HER2 de certaines cellules tumorales, le complexe trastuzumab deruxtecan est internalisé et l'agent de liaison est clivé par des enzymes lysosomales. Une fois libéré, le DXD diffuse à travers la membrane nucléaire provoquant des lésions de l'ADN et une mort cellulaire.



- **Pharmacocinétique (PK)** : demi-vie de 7 jours.

Efficacité clinique

-**DESTINY-Breast01** : étude de phase 2 multicentrique en ouvert, un seul bras, menée chez 184 patientes présentant un cancer du sein HER2 positif non résecable et/ou métastatique ayant reçu préalablement au moins 2 lignes de traitement comportant un agent anti-HER2. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective. Une analyse préliminaire après une durée médiane de suivi de 11,1 mois a montré un taux de réponse confirmée de 60,9 % (6,0% réponse complète, 54,9% réponse partielle) avec une durée médiane de réponse à cette date de 14,8 mois. Ces résultats ont été confirmés dans une analyse actualisée (au moment du gel de base) après une durée médiane de suivi de 20,5 mois.

-Une étude de phase III multicentrique, randomisée, en ouvert, contre comparateur actif choisi par l'investigateur (DS-8201-A-U301) est en cours.

Conditionnement et administration

- Flacon de poudre à diluer, contient 100 mg de trastuzumab deruxtecan
- Dose recommandée : 5,4 mg/kg IV toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à progression
- Dose initiale administrée sur 90 minutes ; si bonne tolérance, doses suivantes peuvent être administrées sur 30 minutes.

Précautions d'emploi

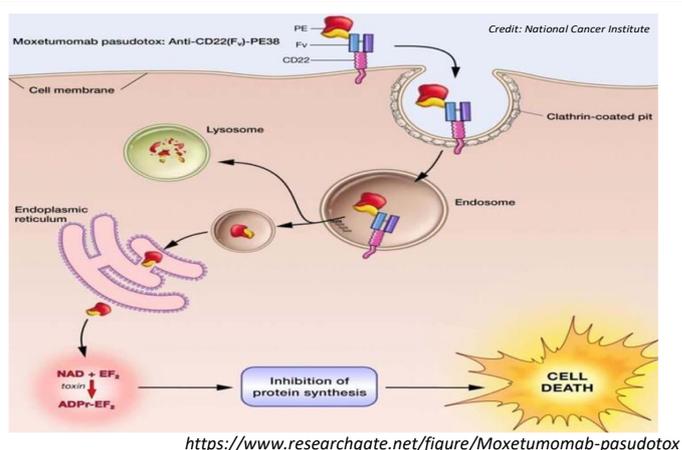
- Pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire, cas reportés, surveillances clinique (toux, dyspnée, fièvre et/ou toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires) et scanner thoracique à réaliser en cas de suspicion.
- Neutropénie, hémogramme avant chaque perfusion
- Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche, fonction cardiaque à évaluer avant traitement
- Toxicité embryonnaire et fœtale
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère : peu de données

Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti)

AstraZeneca AB

Autorisation : AMM le 08/02/2021

Médicament orphelin, surveillance renforcée des données de sécurité



Indications

En monothérapie - adultes - leucémie à tricholeucocytes (LT) en rechute ou réfractaire - après échec d'au moins 2 traitements systémiques, dont 1 par analogue nucléosidique purique (ANP)

Pharmacologie

- **Mécanisme d'action** : immunotoxine recombinante constituée d'une portion Fv d'un anticorps monoclonal d'origine murine ciblant le CD22 (présent sur le lymphocyte B), et d'un fragment de l'exotoxine A du *Pseudomonas* (PE38). La liaison puis l'internalisation du complexe conduit à la libération de l'exotoxine PE38 active -> inactive le facteur d'élongation de type 2 (EF-2) -> inhibition de la synthèse des protéines -> mort cellulaire par apoptose.
- **Pharmacocinétique (PK)** : l'absence de portion Fc d'immunoglobuline explique la demi-vie courte (de 2,3 heures (0,17-57,4 heures) et l'origine murine peut être responsable d'une immunisation

Efficacité

L'étude 1053, phase 3 multicentrique, monobras, conduite chez 80 patients présentant une LT a démontré l'efficacité du Lumoxiti. Les patients ont reçu Lumoxiti à raison de 0,04 mg/kg en IV sur 30 minutes les jours 1, 3 et 5 de chaque cycle de 28 jours pendant un maximum de 6 cycles ou jusqu'à réponse complète (RC), progression de la maladie ou toxicité inacceptable.

Objectif principal atteint, RC durable, confirmée par le maintien de la rémission hématologique (hémoglobine \geq 11,0 g/dL, neutrophiles \geq 1,5 x 10⁹/L et plaquettes \geq 100 x 10⁹/L sans transfusions ni facteur de croissance pendant au moins 4 semaines) **plus de 180 jours après la RC.**

Conditionnement et administration

Poudre pour solution à diluer + stabilisant

- un flacon contient 1 mg de moxétumomab pasudotox
- reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, concentration finale de 1 mg/mL
- dose recommandée : 0,04 mg/kg en IV, sur 30 minutes les jours 1, 3 et 5 de chaque cycle de 28 jours.

Précautions d'emploi

- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : fonction rénale et bilan d'hémolyse doivent être surveillés avant chaque dose. Eviter le traitement chez patients présentant des antécédents de microangiopathie thrombotique sévère ou de SHU
- Syndrome de fuite capillaire : potentiellement fatal, surveillance poids et pression artérielle avant chaque perfusion
- Surveillance de la fonction rénale : notamment patients atteints d'un SHU, âgés de \geq 65 ans ou atteints initialement d'insuffisance rénale
- Réactions liées à la perfusion : prémédication afin de réduire le risque

PHESGO (trastuzumab/pertuzumab)

Roche Registration GmbH

Autorisation : AMM obtenue le 21/12/2020, surveillance renforcée

SMR : important / ASMR : V (avis du 24/03/2021)

Pharmacologie

• Mécanisme d'action

trastuzumab : IgG1 se fixant sur le sous-domaine IV extracellulaire de HER2 => inhibition de l'activation des voies de signalisation ligand-indépendantes

pertuzumab : IgG1 se fixant sur le sous-domaine II extracellulaire de HER2 => inhibition de la dimérisation de HER2 et de l'activation des voies de signalisation ligand-dépendantes

vorhalyuronidase alfa : augmente la dispersion et l'absorption sous cutanée des anticorps

- **Pharmacocinétique (PK)** : demi-vie du pertuzumab contenu dans Phesgo est d'environ 24,3 jours.

Indications

Cancer du sein précoce HER2 + avec un risque élevé de récurrence. Traitement néo adjuvant, en association à une chimiothérapie, ou adjuvant.

Cancer du sein métastatique non résectable HER2 + n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ni de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Traitement en association au docétaxel.

Efficacité clinique

Essai FEDERICA, phase 3 : 500 patients avec un cancer du sein HER2 +, précoce, inflammatoire ou localement avancé, en néo adjuvant ; randomisé en ouvert ; comparant l'association fixe (PHESGO) vs l'association séparée pertuzumab + trastuzumab. L'objectif principal, qui était d'établir la **non-infériorité de l'association fixe comparativement aux 2 anticorps séparés vis-à-vis de la concentration sérique résiduelle du pertuzumab au 7^{ème} cycle**, a été atteint.

Pour mémoire :

- l'essai APHINITY, de phase 3 chez 4804 patients avec un cancer du sein HER2+, précoce, opérable, en adjuvant (essai randomisée en double insu), a démontré l'efficacité du pertuzumab en association au trastuzumab et à la chimiothérapie, avec une diminution de 19% du risque de récurrence ou de décès.
- l'essai CLEOPATRA, de phase 3 chez 808 patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résectable HER2 + (essai randomisé, en double insu), a démontré l'efficacité du pertuzumab en association au trastuzumab et au docétaxel, avec un allongement d'environ 6 mois de la survie sans progression.

Conditionnement et administration

Solution prête à l'emploi pour injection sous cutanée

- flacon 15 ml pour dose de charge :
1200 mg pertuzumab / 600 mg trastuzumab + vorhalyuronidase alfa
→ à administrer en 8 minutes
- flacon 10 ml pour dose d'entretien :
600 mg pertuzumab / 600 mg trastuzumab + vorhalyuronidase alfa
→ à administrer en 5 minutes

Précautions d'emploi

- Dysfonction ventriculaire gauche : bien évaluer le bénéfice / risque si FEVG < 50%
- Réactions liées à la perfusion : surveillance pendant + 30/15 minutes après la fin de la dose de charge/dose d'entretien
- Réactions anaphylactiques : survenues majoritairement durant les 6 à 8 premières perfusions ; arrêt immédiat du traitement
- Neutropénie fébrile, diarrhée : augmentation du risque en association avec les taxanes
- Evènements pulmonaires sévères : constatés avec le trastuzumab après commercialisation

Etesevimab/Bamlanivimab

Lilly France

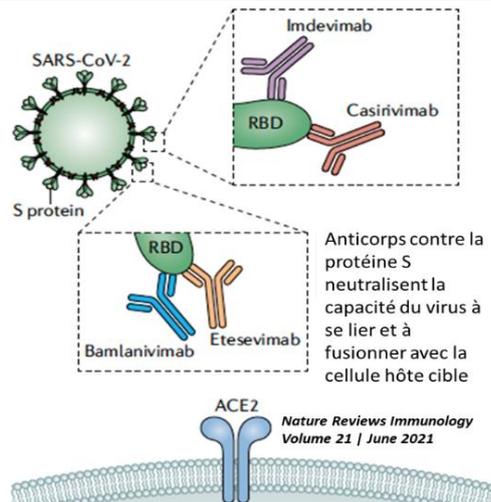
Casirivimab/Imdevimab

Roche

Autorisation : pas d'AMM

Association Casirivimab/Imdevimab: **ATU** de cohorte le 22/02/2021. Autorisation de l'utilisation en accès précoce de la bithérapie RONAPREVE® (casirivimab/imdevimab) en prophylaxie pour des patients à très haut risque de forme sévère de COVID-19 par HAS, à compter du 06/08/2021.

Association etesevimab/bamlanivimab : **ATU** de cohorte le 16/03/2021



Pharmacologie

- **Pharmacodynamie** : IgG1 humaines non modifiées dans leur région Fc. Ces quatre AcMo dirigés contre la protéine Spike du SARS-CoV-2 bloquent sa fixation au récepteur ACE2 (Figure) prévenant ainsi l'entrée du virus dans les cellules humaines
- **Pharmacocinétique** : demi-vie du bamlanivimab 17,6 jours, demi-vie etesevimab 25,1 jours. Pas d'influence significative sur la PK de l'âge, du sexe, du poids, de l'origine ethnique et de la sévérité de la maladie/inflammation.
« La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab chez 45 patients ambulatoires atteints de le COVID-19 âgés de 18 à 72 ans est linéaire et proportionnelle aux doses allant de 1200 mg à 4000 mg pour chacun des anticorps »

Indications

Formes **symptomatiques légères à modérées de COVID-19** virologiquement documentées (sans oxygénothérapie) chez les **adultes à risque élevé d'évolution vers une forme grave** de COVID-19 car :

- **déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements** (chimiothérapie, transplantation d'organe, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, insuffisance rénale avec DFG <30 mL/min, dialyse, lupus systémique, vascularite sous immunosuppresseur, corticoïdes >10mg/jour pendant plus de 2 semaines, immunosuppresseur incluant le rituximab, infection par VIH non contrôlée ou stade SIDA).
- **fibrose pulmonaire idiopathique, SLA, pathologies rares du foie, myopathies** avec capacité vitale forcée <70%, **autres pathologies rares définies par les filières de santé maladies rares (FSMR), trisomie 21, patients de 70 à 80 ans avec une pathologie à risque** (obésité, BPCO, insuffisance respiratoire chronique, HTA compliquée, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique) **ou patients > 80 ans.**

Efficacité clinique :

BLAZE-1 : étude de phase 2/3, randomisée, en double insu, contre placebo

* dans la partie phase 2 de l'étude, 309 patients ont reçu 700 mg, 2800 mg ou 7000 mg de bamlanivimab en monothérapie, 112 patients ont reçu 2800 mg bamlanivimab + 2800 mg etesevimab (bithérapie) et 156 patients ont reçu le placebo ; les patients avaient une **forme légère à modérée de COVID-19**. Le critère principal qui était la **baisse de la charge virale à J11 +/-4 jours** comparativement au placebo a été significativement réduit dans le bras bithérapie mais non significativement réduit dans les bras en monothérapie.

* dans la partie phase 3 de l'étude, 1035 **patients à risque élevé d'hospitalisation** ont reçu une perfusion unique de 2800 mg de bamlanivimab et de 2800 mg d'etesevimab (N=518), ou du placebo (N=517). Le critère d'évaluation principal était le **pourcentage de participants décédés ou ayant été hospitalisés pour COVID-19** jusqu'à J29. Il y a

eu 36 événements chez les sujets traités avec le placebo (7%) contre 11 événements chez des sujets traités avec l'association d'AcMo (2%), soit une **réduction du risque relatif de 70 %**. Il y a eu 10 décès chez des patients traités par placebo et aucun décès chez des patients traités par l'association d'AcMo. (*Chen P et al. NEJM 2021;384:229-37;Gottlieb RL et al. JAMA 2021; 325(7):632-44*)

A noter que la dose recommandée de l'association bamlanivimab 700 mg / etesevimab 1400 mg est basée sur des données PK/PD et est actuellement en cours d'évaluation chez des patients non hospitalisés pour COVID-19.

R10933-10987-COV-2067 : étude de phases 1 à 3.

* dans les phases 1 à 2 de l'étude, 275 patients avec une COVID-19 non hospitalisés, ont été randomisés pour recevoir l'association d'AcMo à faible dose (2,4 g), forte dose (8 g) ou placebo, par voie IV. Le traitement par l'association d'AcMo a entraîné une réduction statistiquement significative de la charge virale moyenne (log10 copies/mL) entre l'inclusion et le jour 7 par rapport au placebo.

* dans la partie A (contacts de sujets infectés) 1505 sujets contacts et séronégatifs ont été randomisés pour recevoir une seule injection à J1 1200 mg de l'association d'AcMo ou placebo par voie SC. Le critère principal de développement d'une COVID-19 confirmée par rtPCR dans les 28 jours a été réduit de >83% par l'association d'AcMo comparativement au placebo.

* la partie B de l'étude (traitement des patients récemment infectés) est en cours. (*Weinreich DM et al. NEJM 2021;384:238-51 ; O'Brien MP et al. article published on August 4, 2021, at NEJM.org*)

Administration

perfusion IV unique de

- 700 mg bamlanivimab + 1400 mg etesevimab
- 1200 mg casirivimab + 1200 mg d'imdevimab

à administrer dès la preuve d'un test virologique positif et dans un délai **maximum de 5 jours après le début des symptômes**. La recherche de variants devra être systématique réalisé avant le traitement pour adapter la surveillance virologique.

Précautions d'emploi

- Contre-indications : **COVID-19 sévère, dont oxygénothérapie**
- Réactions à la perfusion : parfois sévères
- Aggravation de la COVID-19 dans les 24h après bamlanivimab : imputabilité au traitement inconnue
- Surveillance virologique : mutation E484K (commune aux variants sud-africain et brésilien) péjorative pour l'activité du bamlanivimab, de l'association avec etesevimab, du casirivimab mais l'association casirivimab et imdevimab conserve une activité neutralisante. Le traitement par casirivimab et imdevimab pourra être administré sans attendre le résultat du test de criblage
- Surveillance virologique à J7 post-traitement avec recherche de variants.