



Meilleurs Vœux !

N°10 – Jan 2020



Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps monoclonaux thérapeutiques

Intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique dans la désescalade de dose de l'infliximab chez les adultes atteints de maladies inflammatoires de l'intestin

Petitcollin.A et al. Clin Pharmacol Ther, 2019 :106(3), 605-615

L'objectif de cette analyse a été d'étudier le lien entre les concentrations individuelles, les paramètres pharmacocinétiques (PK) et la probabilité de rechute après une désescalade de dose d'infliximab dans une cohorte de 91 patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Il s'agissait de patients ayant bénéficié de mesures régulières de leurs concentrations sanguines d'infliximab, et dont l'état stable, en rémission clinique et biologique, avait permis la désescalade de l'infliximab, soit en diminuant la dose jusqu'à 5 mg/kg pour 23% des patients, soit en augmentant l'espacement entre les perfusions jusqu'à 12 semaines maximum pour 74% des patients. Les paramètres PK individuels ont été estimés à l'aide d'un modèle à un compartiment à partir des concentrations résiduelles. Un modèle de Cox a été utilisé pour étudier les facteurs influençant la probabilité de rechute après la désescalade de dose. Le volume de distribution, la clairance et la concentration résiduelle d'infliximab avant et après la désescalade étaient des paramètres liés au risque de rechute en analyse univariée. Les facteurs de risque indépendants prédictifs d'une rechute étaient le tabagisme, le traitement pour rectocolite hémorragique, une concentration de CRP élevée et une concentration d'infliximab faible < 2,4 µg/mL après désescalade (P = 0,0001). Afin de minimiser le risque de rechute, les auteurs ont estimé que la concentration résiduelle d'infliximab avant la désescalade devait être > 5,7 µg/mL et que la concentration d'infliximab après la désescalade devait être maintenue > 2,4 µg/mL.

Ainsi, le Suivi Thérapeutique Pharmacologique de l'infliximab permet non seulement d'aider à la sélection des patients éligibles à la désescalade de dose, mais aussi à la prédiction de la rechute après désescalade.

Anticorps monoclonaux thérapeutiques dans la migraine

G. Paintaud, T Bejan Angoultant

La migraine est considérée comme une céphalée d'origine neurovasculaire (dysfonction neurovasculaire trigéminal). Il existe sur le marché plusieurs médicaments indiqués dans la prévention des crises migraineuses (traitement de fond), ayant différents mécanismes d'action, les plus efficaces étant les antiépileptiques (topiramate, valproate) et les bêtabloquants sans activité sympathomimétique intrinsèque (metoprolol, propranolol). Viennent ensuite par ordre décroissant de niveau de preuve de leur efficacité : les antidépresseurs (amitriptyline, venlafaxine), la flunarizine (un antagoniste des canaux calciques), le candesartan, et la carbamazépine. Ces traitements de fond ont un effet moyen modeste allant de -0,4 jours/mois avec céphalées pour le metoprolol à -2,6 jours avec migraines avec le valproate (*NEJM* 2017;377:553-61).

Le rôle du CGRP (calcitonine gene-related peptide) comme médiateur impliqué dans l'inflammation et la vasodilatation responsables de la crise migraineuse a été mis en évidence ces dernières années. Mais ce n'est que récemment, grâce aux anticorps monoclonaux (AcMo) anti-CGRP ou anti-récepteur du CGRP, que le rôle thérapeutique de l'inhibition du CGRP a été démontré. **Trois AcMo ont récemment obtenu une AMM : l'erenumab (AIMOVIG, IgG2), qui se fixe au récepteur du CGRP, le galcanezumab (EMGALITY, IgG4) et le fremanezumab (AJOVY, IgG2) qui se fixent au CGRP.**

Ces 3 AcMo ont été évalués chez des patients ayant soit une **migraine chronique** (≥ 15 jours avec céphalées/mois dont ≥ 8 jours avec douleurs migraineuses) soit une **migraine épisodique** (< 15 jours de céphalées/mois) cette dernière étant la forme la plus fréquente de migraine. **Leur efficacité (par voie sous cutanée, 1 fois/mois) est comparable**, assez similaire à celle des autres traitements de fond, et dépend du type de migraine.

Tableau 1 : Efficacité moyenne des AcMo dans la migraine

Migraine	Erenumab, 70 mg	Fremanezumab, 225 mg	Galcanezumab, 120 mg
épisodique	-1,4 jours	-1,5 jours	-2 jours
chronique	-2,4 jours	-2,1 jours	-2,1 jours

A ce jour, seul l'**erenumab a été évalué par la Commission de Transparence, qui lui a reconnu un Service Médical Rendu (SMR) modéré**, et dans une indication restreinte (en cas de migraine sévère avec au moins 8 jours de migraine par mois, en échec à au moins deux traitements prophylactiques et sans atteinte cardiovasculaire). **Une ASMR V lui a été attribuée.**

Anticorps monoclonaux thérapeutiques dans le myélome multiple

Th Bejan Angoulvant, E Gyan

Le myélome multiple est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération anormale de plasmocytes envahissant la moelle osseuse et produisant une immunoglobuline monoclonale, responsables de lésions osseuses, d'anémie, d'hypercalcémie, et/ou d'une insuffisance rénale. Grâce aux médicaments immunomodulateurs (thalidomide et analogues) et aux inhibiteurs du protéasome (bortezomib et analogues), la survie médiane a augmenté en deux décennies de 3 à plus de 7 ans actuellement pour les patients les plus jeunes. L'objectif du traitement est le contrôle de la maladie le plus longtemps possible, sachant que le développement de résistances limite l'efficacité des médicaments. Plusieurs AcMo, dirigés contre plusieurs cibles antigéniques, sont en développement ou déjà autorisés (Tableau 2). A noter, en plus des essais positifs, l'essai du pembrolizumab, un inhibiteur de point de contrôle immunitaire, arrêté prématurément par la FDA en raison d'un sur-risque d'effets indésirables graves, dont des décès liés à des myocardites.

Tableau 2 : Cibles et AcMo dans le myélome multiple réfractaire ou en rechute

Cible	AcMo	Essai pivot (année)	AMM
CD38	daratumumab (Janssen Biotech)	CASTOR (2016), POLLUX (2016), ALCYONE (2018)	FDA (2015), EMA (2017)
	isatuximab (Sanofi)	ICARIA-MM (2019)	(en cours)
SLAMF7	elotuzumab (BMS)	ELOQUENT-2 (2015)	EMA orphan med (2012), AMM (2016) FDA (2015)
PD1	pembrolizumab	KEYNOTE-183 (2019)	Essai arrêté prématurément pour toxicité
CD74	milatuzumab		EMA orphan med (2009)
CD40	dacetuzumab		/
	lucatumumab		/
CD137	XmAb5592		/

Tableau 3 : Efficacité dans les essais cliniques pivots des 3 AcMo ayant l'AMM.

AcMo	Isatuximab	Daratumumab		Elotuzumab
Essai	ICARIA-MM (2019)	CASTOR (2016)	POLLUX (2016)	ELOQUENT-2 (2015)
Design	Randomisé, groupe parallèle, en ouvert			
TT de fond	pomalidomide+DEX	bortezomib+DEX	lenalidomide+DEX	lenalidomide+DEX
Stratification	N lignes+age	Stade + N Lignes + Bortezomib	Stade + N lignes + Lenalidomide	beta2microg + N lignes + TT précédent
Critère	PFS	PFS	PFS	PFS + OS
N patients	307	498	569	646
Suivi	11,6 mois	7,4 mois	13,5 mois	24,5 mois
Médiane PFS	11,5 vs 6,5	NR vs 7,2	NR vs 18,4	19,4 vs 14,9
HR PFS	0,60 (0,44-0,81)	0,39 (0,28-0,53)	0,37 (0,27-0,52)	0,70 (0,57-0,85)
HR OS		0,77 (0,47-1,26)	0,64 (0,40-1,01)	NR
EIG fatals	8 vs 9%	5,3 vs 5,9%	3,9 vs 5,3%	2 vs 2%

DEX : dexaméthasone ; EIG : événements indésirables graves ; N lignes : nombre de lignes de traitement avant celle proposée dans l'essai ; NR : not reached (non atteint) ; PFS : progression-free survival ; OS : overall survival ; TT : traitement ; HR : Hazard Ratios

L'efficacité de ces AcMo a été démontré dans des essais cliniques (Tableau 3) ayant cependant des limites méthodologiques (design en ouvert notamment). Le SMR et son amélioration (ASMR) du daratumumab ont été évalués par la commission de transparence de l'HAS qui a jugé que le SMR était important mais l'ASMR mineure (IV), dans l'attente de maturation des données sur la survie globale.

Avis donné par la HAS sur les AcMo en 2019

Source : https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2876008/fr/medicament depuis 01/01/19

AcMo	Cible	Indication	SMR	ASMR*	Date avis
Brentuximab vedotin	CD30	Lymphome de Hodgkin CD30+, Lymphome anaplasique à grandes cellules et mycosis fongoïde	important	III -> IV	06/03/2013 -> 03/04/2019
Burosumab	FGF23	Hypophosphatémie liée à l'X	important	III	23/01/2019
Caplacizumab	domaine A1 facteur Willebrand	Purpura Thrombotique Thrombocytopenique acquis (aPTT)	important	IV	10/04/2019
Certolizumab pegol	TNF-α	Psoriasis en plaque (extension d'indication)	important	V	06/02/2019
Daratumumab	CD38	Myélome multiple	important	V -> IV	22/11/2017 -> 17/04/2019
Durvalumab	PD-L1	Cancer poumon (CBNPC)	important	III	06/02/2019
Erenumab	CGRP R	Migraine	modéré	V	27/02/2019
Gemtuzumab ozogamicine	CD33	Leucémie myéloïde aiguë (CD33+)	important	V	03/04/2019
Guselkumab	IL-17A, IL-23	Psoriasis en plaques (nouvelle forme : stylo pré rempli)	important	V	20/02/2019
Ipilimumab	CTLA-4	Carcinome rénal à cellules claires (extension d'indication)	important	III	10/07/2019
Lanadelumab	pKal	Oedème de Quincke héréditaire	important	IV	05/06/2019
Mepolizumab	IL-5	Asthme sévère réfractaire à éosinophiles	Important	IV -> V	22/06/2016 -> 17/07/2019
Nivolumab	PD-1	Cancer rein à cellules claires	important	III = III	05/10/2016 = 10/07/2019
Pembrolizumab	PD-1	CBNPC non épidermoïde (1ere ligne non muté ALK, EGFR)	important	III	20/02/2019
Pembrolizumab	PD-1	CBNPC épidermoïde	important	III	09/10/2019
Pembrolizumab	PD-1	Mélanome	important	IV -> III	03/05/2017 -> 26/06/2019

*ASMR réévaluée (->) par rapport aux avis antérieurs

Nouveaux AcMo ayant obtenu une AMM en 2019

Source : <http://www.ema.europa.eu/ema>

DCI	Nom	Laboratoire	Cible	Structure	Indication
Cemiplimab	Libtayo®	Regeneron Ireland U.C.	PD-1	IgG4	Carcinome épidermoïde cutané avancé
Fremanezumab	Ajovy®	Teva GmbH	CGRP	IgG2	Migraine
Ibalizumab	Trogarzo®	Theratechnologies International Ltd	CD4	IgG4	Infection VIH
Ravulizumab	Ultomiris®	Alexion Europe SAS	C5	IgG 2/4K	Hémoglobinurie nocturne paroxystique
Risankizumab	Skyrizi®	AbbVie	IL-23	IgG1	Psoriasis

Alerte de sécurité sur les AcMo en 2019 – ANSM

Source : <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante>

Belimumab (Benlysta®) indiqué dans le traitement du lupus systémique avec auto-anticorps et activité de la maladie élevée : augmentation du risque de **troubles psychiatriques graves** (dépression, idées ou comportement suicidaire ou automutilation) – Lettre 27/03/2019

Alemtuzumab (LEMTRADA®) indiqué dans le traitement de la forme active de sclérose en plaque (SEP) rémittente : restrictions d'utilisation en raison d'effets indésirables graves. L'EMA réexamine actuellement son rapport bénéfices-risques dans le traitement de la SEP suite à des notifications **d'événements cardiovasculaires graves, d'hépatites auto-immunes et de lymphohistiocytoses hémophagocytaires** - Lettre 30/04/2019

Daratumumab (DARZALEX®) indiqué dans le traitement du myélome multiple : risque de **réactivation du virus de l'hépatite B** - Lettre 02/07/2019

Tocilizumab (RoActemra®) indiqué dans le traitement de la polyarthrite (rhumatoïde ou juvénile) et pour le syndrome de relargage cytokinique induit par les CAR-T cells : Risque rare **d'atteintes hépatiques graves** et d'insuffisance hépatique aiguë nécessitant une greffe - Lettre aux professionnels de santé- 10/07/2019

Ranibizumab (Lucentis®) administré par voie intravitréenne pour des pathologies rétiniennes : recommandations en cas de difficulté pour actionner le piston des seringues pré-remplies - 11/09/2019

Actualités du CePiBac

Financement d'un projet évaluant l'intérêt du STP de l'eculizumab !

Le Dr. Philippe Gatault du service de Néphrologie – Immunologie clinique du CHRU de Tours a obtenu un PRME (programme de recherche médico économique) au dernier AO DGOS : projet EspaceECU, « Espacement personnalisé des perfusions d'eculizumab basé sur un suivi thérapeutique pharmacologique : Evaluation médico-économique prospective multicentrique chez les patients en rémission atteints d'un syndrome hémolytique et urémique atypique nécessitant un traitement au long cours ».

Plusieurs CHU du Grand Ouest sont impliqués dans ce projet qui s'appuie notamment sur l'Unité d'Evaluation Médico-Economique et le Service de Pharmacologie Médicale du CHRU de Tours.

Bonne nouvelle !

Depuis septembre, le Service de Pharmacologie Médicale du CHRU de Tours (<https://www.chu-tours.fr/service-de-pharmacologie-medicale/>) a le plaisir de vous rendre les résultats des dosages d'anticorps monoclonaux sous un mois maximum. La moitié des dosages d'anti-TNF sont même rendus dans la semaine qui suit le prélèvement.

Vous trouverez toutes les informations nécessaires à l'envoi de ces prélèvements sur le manuel des prélèvements du CHRU de Tours (<https://www.chu-tours.fr/manuel-de-prelevement/>).

Contacts :

Céline Desvignes (**CePiBac**)

☎ 02 47 47 39 61

✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

Amélie Legrand (**MIAMIGO**)

☎ 02 47 47 47 47 / 7 00 80

✉ a.legrand@chu-tours.fr