

Pharmacovigilance des anticorps monoclonaux

Une particularité?

Dr Frédérique Beau-Salinas

Centre Régional de Pharmacovigilance et d'informations sur le médicament
CHRU de Tours

Rencontre des Pharmaciens de la Région Centre en Oncologie
24.01.2012

1

Anticorps monoclonaux (Mabs)

- o Biothérapies
- o Cibles extracellulaires, spécifiques du développement de cellules néoplasiques
- o Nom fonction de la nature clonale des cellules qui les produisent: Ac murins, hybrides, chimériques, humanisés, humains

Ac monoclonaux en oncologie

DCI	Nom commercial	Type d'AC	Cible	Indications
alemtuzumab	MABCAMPATH®	humanisé	CD52	- LLC-B
rituximab	MABTHERA®	chimérique	CD20	- LLC - LNH
ofatumumab	ARZERRA®	humain	CD20	- LLC
ibritumomab tiuxétan (marqué à l'yttrium-90)	ZEVALIN®	murin	CD20	- LNH
trastuzumab	HERCEPTIN®	humanisé	HER 2	- Sein métastatique adjuvant - Gastrique métastatique

3

Ac monoclonaux en oncologie

DCI	Nom commercial	Type d'AC	Cible	Indications
cetuximab	ERBITUX®	chimérique	EGFR	- Colorectal métastatique - Epidermoïde tête et cou
panitumumab	VECTIBIX®	humain	EGFR	- Sein métastatique ou adjuvant - Gastrique métastatique
bevacizumab	AVASTIN®	humanisé	VEGF	- Colorectal métastatique - Sein métastatique - Bronchique non à petites cellules - Rein avancé et/ou métastatique
catumaxomab	REMOVAB®	hybride	CD3-EpCAM	- Ascite maligne de carcinome Ep CAM
ipilimumab	YERVOY®	humain	CTLA-4	- Mélanome avancé

4

Ac monoclonaux

Thérapies ciblées:
efficacité
mais tolérance?

5

Effets indésirables (EI)

- o EI liés à la perfusion
- o EI hématologiques
- o EI infectieux
- o EI cardiovasculaires
- o EI gastrointestinaux
- o EI cutanés
- o EI pulmonaires
- o Autres

○ ○ ○ | EI liés à la perfusion

Réactions liées à la perfusion: tous les Mabs

- souvent modérées parfois sévères
 - intensité souvent liée à vitesse de perfusion
 - clinique: fièvre, frissons, céphalées, nausées, cutanée (prurit, urticaire), respiratoire (dyspnée, bronchospasme), cardiovasculaire (hypoTA)
 - CAT: augmentation progressive de dose (ex. alemtuzumab, catumaxomab); prémédication, perfusion lente, surveillance ;
 - mécanisme: 1) relargage de cytokines
- arrêt si EI puis reprise envisageable à plus faible débit

7

○ ○ ○ | EI liés à la perfusion

2) hypersensibilité de type I

Ex. **cetuximab** (Ac chimérique)

- Ig E anti-cetuximab, cible: galactose- α -1,3 galactose
- Fréquent: → 27% patients
- Possible dès 1^{ère} cure
- Sensibilisation préalable? (Protéines animales)
- Imposent l'arrêt définitif du ttt (pronostic vital)
- Diagnostic différentiel difficile entre réactions anaphylactoïdes et anaphylactiques

8

○ ○ ○ | Autres

○ **Syndrome de lyse tumorale**

Dans heures ou jours suivant l'administration avec perturbations métaboliques (hyperuricémie, hyperphosphorémie, insuffisance rénale)

→ rituximab, ofatumumab

9

○ ○ ○ | EI hématologiques

○ **Rituximab:**

neutropénies retardées

à distance de fin du ttt (médiane 120 j)

souvent sévères (grade 3, 4)

durée qq jours à plusieurs mois

incidence: 5 à 35%?

Risque associé à un polymorphisme du Fc γ R111a (allèle 158 V/V)?

10

○ ○ ○ | EI hématologiques

Mécanismes:

- déséquilibre de sous-populations de lymphocytes B, émergence de populations T (grands lymphocytes à grains?) et apoptose des PNN ou de leurs précurseurs?
- Interaction indirecte rituximab/granulopoïèse : perturbations du SDF1 (stroma derived factor), chemokine intervenant dans homéostasie des granuleux, lors de la récupération lymphocytaire B?

11

○ ○ ○ | EI hématologiques

Autres anti-CD 20:

- **Ofatumumab:** neutropénies mais pas retardées; manque de recul?
- **Ibritumomab tiuxetan:** neutropénies fréquentes, sévères, prolongées (2 à 4 semaines) tardives (5-7 semaines après ttt);

12

El hématologiques

Tous Mabs?

- o Leuconéutropénies, lymphopénies fréquentes avec anti CD 20 et anti CD 52 (alemtuzumab) mais aussi atteintes d'autres lignées
- o Leuconéutropénies avec trastuzumab, panitumumab, cetuximab, bevacizumab, ipilimumab, catumaxomab

13

El infectieux

Infections diverses, dont LEMP

Anti-CD :

Alemtuzumab : infections associées à lymphopénie sévère et prolongée → prophylaxie anti-herpes et pneumocystose

Rituximab: secondaire à déplétion prolongée en lymphocytes B.

risque d'infections bactériennes controversé, réactivation d'hépatites virales, rares cas d'infections opportunistes

Ibritumomab tiuxetan: fréquentes, associées à cytopénies sévères et prolongées

Ofatumumab : fréquentes

14

El infectieux

Autres Mabs

- o **Bevacizumab**: risque infectieux surtout en association à chimiothérapie avec neutropénie sévère
- o **Cetuximab et panitumumab**: surtout complications infectieuses d'atteintes cutanées et inguérales
panitumumab: infections ↑ en association à chimiothérapies
- o **Trastuzumab** : complications infectieuses modérées, souvent en association à chimiothérapies
- o **Catumaxomab**: fréquentes; **ipilimumab**: plus rares

15

El cardiovasculaires

HTA dose dépendant

o Bevacizumab

HTA tous grades: 23,6% patients, sévère: 7,9% patients

mécanisme: inhibition VEGF → ↑ résistances vasculaires?

CAT: surveiller; traiter; éviter FDR

- o **Autres Mabs: hypo/hyperTA** (trastuzumab, panitumumab, rituximab, alemtuzumab, ofatumumab, catumaxomab, ibritumomab tiuxetan), **hypoTA** (ipilimumab)

mécanisme?

16

El cardiovasculaires

Altération fonction VG, insuffisance cardiaque

o Trastuzumab

fréquent, parfois fatal, +/- réversible à l'arrêt
mécanisme: cible (HER2) touche la fonction du cardiomyocyte

CAT: surveillance; si survenue: arrêt Mab et ttt symptomatique; reprise possible si amélioration

- o **Autres Mabs**: bevacizumab, rituximab, alemtuzumab :mécanisme?

17

El cardiovasculaires

- o **Thromboses artérielles (AIT, AVC, IDM) et veineuses Bevacizumab ++**

mécanisme : anti-VEGF

autres Mabs:

- thromboses veineuses: panitumumab, cetuximab
- IDM angor: rituximab, alemtuzumab
- ischémie périphérique: ipilimumab

Mécanisme?

- o **Tachycardie +/- bradycardie, troubles du rythme, autres troubles cardiovasculaires**: tous Mabs

18

○ ○ ○ | **EI gastrointestinaux**

- **Bevacizumab**: perforations gastrointestinales, mucites, saignements muco-gingivaux
→ Effet anti-VEGF
- **Cetuximab, panitumumab**: mucite, stomatite, dysphagie
→ Effet anti-EGFR

19

○ ○ ○ | **EI cutanés**

Eruptions acnéiformes +++ , erythème facial, sécheresse cutanée, atteinte unguéale

- **Cetuximab, panitumumab**: anti EGFR
très fréquents (acnéiforme: 40 à 100% des patients)
intensité souvent modérée, parfois sévère
dose-dépendants (acnéiforme +++): poursuite ttt si
EI régresse après adaptation de dose
retentissement physique, psychologique
risque surinfection (atteinte unguéale)

20

○ ○ ○ | **EI cutanés**

- **Trastuzumab?** anti HER 2
Qq atteintes cutanées, différentes

Hypothèses:

- récepteurs EGFR et HER2 exprimés différemment sur kératinocytes?
- rôle d'EGFR > HER2 dans contrôle de l'homéostasie cutanée?

21

○ ○ ○ | **EI cutanés**

Autres

- **Erythrodysesthésies palmoplantaires**
panitumumab, bevacizumab
- **Erythème, prurit, hyperhydrose, ...**
tous Mabs
- Qq cas de **réactions cutanéomuqueuses sévères (SJS, NET)**:
rituximab, ipilimumab, ibritumomab tiuxétan

22

○ ○ ○ | **EI pulmonaires**

- **Rituximab**:
tableaux divers
surtout pneumopathie interstitielle
rare mais bien décrit (< 0,03%)
évolution favorable à arrêt traitement et corticothérapie
mécanisme: relargage de cytokines?

23

○ ○ ○ | **EI pulmonaires**

- **Bevacizumab**
hémoptysies
2,3 à 9% des patients
mécanisme: altération de l'épithélium vasculaire secondaire à l'effet anti-VEGF?
- **Tous Mabs**: **dyspnée, bronchospasme**:, lors des réactions liées aux perfusions surtout

24

○ ○ ○

EI pulmonaires

Tableau clinique	Médicament
Pneumopathie pneumopathie interstitielle	Rituximab Cetuximab, panitumumab, ipilimumab, trastuzumab (ofatumumab, alemtuzumab, bevacizumab, ibritumomab tiuxétan)
Pneumopathie organisée	Rituximab, cetuximab
Fibrose pulmonaire	Rituximab, cetuximab (panitumumab, trastuzumab)
Hémorragie alvéolaire	Rituximab, alemtuzumab

25

○ ○ ○

EI pulmonaires

Tableau clinique	Médicament
hémoptysie	Bevacizumab
Infiltrats pulmonaires	Rituximab, cetuximab (trastuzumab, ipilimumab, alemtuzumab)
Insuffisance respiratoire, SDRA	Rituximab (trastuzumab, ipilimumab)
Epanchement pleural	Catumaxomab (trastuzumab, alemtuzumab)
Œdème pulmonaire	(ipilimumab)

26

- ○ ○
- ## Autres
- **Cancer secondaire?**
Rituximab? Autres? ==>A préciser
 - **Bevacizumab:** saignements divers, retard à cicatrisation, ostéonécrose de mâchoire, protéinurie → Effet anti-VEGF?
 - **Ipilimumab:** EI souvent liés à augmentation activité immunitaire
EI gastrointestinaux, hépatiques, cutanés, neurologiques, endocriniens, ...
- 27

- ○ ○
- ## Pharmacovigilance des Mabs
- ### Une/des particularité (s)
- EI liés au mécanisme d'action
 - EI retardés, prolongés
 - Hypersensibilité
- 28

- ○ ○
- ## Pharmacovigilance des Mabs
- Rôle du **mécanisme d'action**, avéré ou supposé:
EI infectieux (anti CD 20 et CD 52), hématologiques (anti CD20), cardiovasculaires (HTA et thromboses et anti-VEGF, insuffisance cardiaque et anti-HER2), gastrointestinaux (anti VEGF, anti EGFR), saignements (pulmonaires, gastrointestinaux: anti-VEGF), cutanés (anti EGFR), immunologiques (anti CTL A4)

- ○ ○
- ## Pharmacovigilance des Mabs
- EI **retardés prolongés:**
neutropénies/rituximab
 - **Hypersensibilité:**
Cetuximab: sensibilisation préalable?, dépistage précoce, prévention



Pharmacovigilance des Mabs

Suivi de pharmacovigilance à poursuivre

- o Détecter autres EI
- o Préciser les mécanismes de survenue
- o Moyens de prévention