

Giens XXII - Table ronde N°5

Biothérapies : sont-elles des médicaments comme les autres ? Particularités (pharmacocinétique, suivi, immunogénicité...), biomarqueurs, pharmacogénétique, populations cibles, etc...

- Modérateur académique : Gilles Paintaud
- Modérateur industriel : Dominique Tonelli
- Coordinateur : Eric Postaire
- Participants de la table ronde : Amalric F, Bassompierre F, Becquemont L, Cartron G, Cellier D, Dagher G, Demerens T, Dessein A, Girault D, Grognet JM, Le Gros V, Lemoine F, Moachon L, Pallardy M, Pathak A, Peschanski M, Ségard L, Squiban P, Vasmant D, Vermeesch L, Watier H, Zorzi P

1. Définition et périmètre de la table ronde

Le terme de « biothérapies » comprend les biomédicaments, la thérapie cellulaire et la thérapie génique.

- Les biomédicaments se différencient des médicaments « classiques », qui sont des petites molécules synthétisées chimiquement. Ce sont des macromolécules complexes, créées grâce aux biotechnologies par manipulation génétique d'organismes vivants. Par extension cette terminologie est également appliquée à certains produits extractifs hautement purifiés (par ex. hGH, FSH, LH, insuline, etc.). Le cas des molécules extractives n'a cependant pas été abordé lors de la table ronde.

- La thérapie cellulaire utilisant des cellules souches hématopoïétiques (CSH) se différencie des médicaments car elle utilise des produits « sur mesure », créés pour un patient donné, et pour lesquelles peu d'industriels sont impliqués. Pour les autres produits de thérapie cellulaires et de thérapie génique *ex vivo*, impliquant des structures industrielles, l'évaluation de la qualité du produit est basée sur la reproductibilité de la méthodologie de fabrication. Comme pour les médicaments, l'Afssaps a pour mission d'en encadrer la qualité, la reproductibilité, la sécurité et l'efficacité chez l'homme.

2. Anticorps thérapeutiques et protéines de fusion

L'exemple du TGN1412 (de la société TeGenero), qui a entraîné des effets indésirables graves chez des sujets sains lors d'une étude de phase 1, a été discuté. L'audit réalisé par l'agence du médicament du Royaume Uni n'a pas mis en évidence de défaut de la procédure pré-clinique. Cependant, cet anticorps est un super-agoniste, ce qui le différencie de tous les anticorps actuellement sur le marché, conçus pour inhiber leur cible ou induire des effets cytolytiques. La connaissance sur les actions biologiques du TGN1412 était peut-être insuffisante. Les anticorps sont des molécules bivalentes : leur partie variable est responsable d'une fixation sur l'antigène cible mais la partie Fc a également une action, par le recrutement des effecteurs de l'immunité. Bien que les modèles animaux puissent être utiles, il n'existe donc pas forcément de modèle animal pertinent.

En raison de cette pertinence limitée des modèles animaux, le choix de la 1^{ère} dose à administrer à l'homme est difficile. Il n'existe pas de recommandations internationales sur ce point bien qu'il ait été discuté par une note explicative de la FDA (2005). Le document le plus récent est une recommandation de l'Afssaps de juillet 2006 décrivant, chez le volontaire, le choix de la 1^{ère} dose, la méthodologie d'escalade de dose et la dose maximale présumée. La première dose doit être calculée à partir de la dose sans effet toxique (No Observed Adverse Effect Level ou NOAEL) ou de la dose sans aucun effet (No Observed Effect Level ou NOEL), mesurée chez l'espèce pertinente en terme d'activité pharmacologique. La première dose à administrer chez l'homme est la NOAEL ou la NOEL, corrigée par un facteur allométrique pour passer de l'animal à l'homme, divisée par un facteur de sécurité (≥ 10). Dans le cas des biomédicaments, la note de l'Afssaps recommande de se baser sur la NOEL et non la NOAEL. Compte tenu des difficultés du choix de la dose, une expertise scientifique complémentaire, notamment immunologique, est nécessaire pour identifier les risques avant l'administration chez l'homme. Il est par ailleurs souhaitable d'allonger la durée de la phase 1 afin :

- de prendre le temps d'augmenter progressivement les doses (en commençant parfois par des « microdoses ») ;

- d'étudier les patients en détail (sur le plan pharmacocinétique mais aussi en terme de biomarqueurs) ;
- d'étudier les patients sur le long terme en raison de la longue demi-vie des anticorps thérapeutiques (de 2 à 3 semaines habituellement) et de la future administration chronique de l'anticorps, qui est de plus en plus fréquente.

Au moment de l'AMM, la connaissance de l'anticorps thérapeutique est souvent incomplète car le développement a souvent été rapide (dans le cas de certaines pathologies graves), le mécanisme d'action est insuffisamment connu (de par la nouveauté de la cible) et les effets immunologiques (liés en particulier à sa portion Fc) sont mal connus. La dose et le schéma d'administration, les associations médicamenteuses sont souvent non optimisés et pourraient nécessiter des essais complémentaires. La ligne thérapeutique peut changer et passer de la 3ème ligne de traitement à la 2ème puis à la 1ère ligne. Il est alors nécessaire de réanalyser la pertinence de la surexpression de la cible.

Pour les raisons listées plus haut et d'autres, telles que l'existence de pathologies et donc de thérapeutiques concomitantes, il y aura une différence entre la population des essais cliniques et les patients qui seront réellement traités par l'anticorps thérapeutique. Il est donc nécessaire de mettre en place des cohortes de suivi de patients en post-AMM. Ces études posent néanmoins un certain nombre de problèmes : l'objectif du suivi de la cohorte n'est pas toujours décrit de façon suffisamment précise par les autorités de tutelle et il y a une méconnaissance de ce type d'étude par les médecins praticiens qui seront amenés à suivre les patients. Les chercheurs « académiques » rappellent l'intérêt de réaliser des collections biologiques de façon systématique afin de réaliser des études pharmacogénétiques et de biomarqueurs permettant d'améliorer la connaissance du biomédicament. En effet, des études ont montré que l'efficacité du rituximab (anti-CD20), de l'infliximab (anti-TNF-alpha) et d'un anticorps monoclonal anti-RhD développé dans la prévention de l'alloimmunisation foeto-maternelle, sont influencés par des polymorphismes des récepteurs Fc, et notamment du Fc γ RIIIa, c'est-à-dire par la constitution génétique du sujet. Une autre source de différence de réponse entre les patients est la variabilité pharmacocinétique interindividuelle, observée pour les anticorps monoclonaux et les protéines de fusion, comme pour les médicaments « classiques ». Elle est pertinente cliniquement puisque les patients ayant la meilleure réponse clinique sont ceux ayant les concentrations sériques les plus élevées.

Les effets indésirables des anticorps thérapeutiques ont été discutés à partir de l'exemple des anti-TNF-alpha. Ceux-ci ont en effet deux caractéristiques : ce sont des anti-cytokines et ce sont des anticorps thérapeutiques, ayant donc des effets immunologiques. Certains effets indésirables sont prévisibles, comme la réactivation d'une tuberculose, le développement à long terme de cancers, etc. Mais certains effets indésirables sont inattendus (infections à germes gram +, cancers survenant peu après l'initiation du traitement) voire paradoxaux (pathologies démyélinisantes, psoriasis, vascularites, etc.). Une information suffisante des prescripteurs est donc nécessaire et celle réalisée actuellement pourrait être améliorée. En effet :

- Dans les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), les études animales et la pharmacocinétique gagneraient à être détaillées ;
- la Formation Médicale Continue doit être renforcée ;
- il faudrait une plus grande rapidité de modification des RCP lorsqu'une nouvelle connaissance pertinente pour la prescription ou le suivi des patients a été acquise sur le biomédicament.

3. Thérapie cellulaire et génique

Ce sujet a été peu abordé par la table ronde. Ce terme correspond en fait à deux domaines distincts :
 - la thérapie cellulaire et génique « *ex vivo* » : à partir d'un prélèvement, les cellules sont manipulées, éventuellement modifiées génétiquement, conditionnées et enfin réinjectées. Ce type de thérapeutique, hormis principalement la manipulation de greffe de CSH, est encore dans la phase de la « preuve du concept » et il est difficile de lui appliquer la méthodologie des différentes phases 1, 2 ou 3 de développement clinique des médicaments. Cependant, les conditions de mise en place et le développement de cette thérapie cellulaire sont désormais précisés par des directives européennes qui considèrent que la plupart des produits, qu'ils soient autologues ou allogéniques, sont des médicaments.

Compte tenu de la spécificité de ces produits, des guidelines techniques sont en cours d'élaboration au niveau européen. Ne sont pas inclus dans ce champ les CSH et certaines préparations cellulaires destinées à un nombre limité de patients, pour lesquels l'encadrement reste spécifique à chacun des pays.

- la thérapie génique *in vivo* dans laquelle des vecteurs viraux ou non viraux sont administrés en vue de modifier génétiquement des cellules. Cette thérapeutique repose sur l'utilisation de vecteurs ou de macromolécules de structure parfaitement définie qui peuvent donc être considérés comme des biomédicaments.

4. Conclusion

Les participants de la table ronde recommandent d'éviter le terme global de « Biothérapie » afin de pouvoir distinguer clairement les biomédicaments d'une part et la thérapie cellulaire et génique d'autre part. Dans le cas des biomédicaments, la table ronde a essentiellement abordé les anticorps thérapeutiques et les protéines de fusion et c'est donc à leur sujet qu'un certain nombre de recommandations peuvent être proposées. La conception de la phase 1 et des autres phases de développement doit être repensée compte tenu du peu d'information apportée par les études précliniques. En préclinique comme lors du développement clinique, une expertise scientifique complémentaire, notamment immunologique, est nécessaire. Enfin, la 1ère AMM n'est que le début des connaissances sur l'anticorps thérapeutique. En effet, il est nécessaire :

- de faire un suivi de cohortes associé à des collections biologiques ;
- de réaliser des études complémentaires afin de mieux connaître la place du médicament dans la thérapie et ses modalités de prescription ;
- d'assurer une information des prescripteurs pour un meilleur suivi individuel des patients.