



HAL
open science

Lokivetmab, bedinvetmab et frunévetmab : des traitements innovants mais sont-ils toujours bien tolérés ?

Corinne Piquemal

► To cite this version:

Corinne Piquemal. Lokivetmab, bedinvetmab et frunévetmab : des traitements innovants mais sont-ils toujours bien tolérés ?. *Revue Vétérinaire Clinique*, 2023, 58 (2), pp.71-73. 10.1016/j.anicom.2023.02.004 . anses-04169596

HAL Id: anses-04169596

<https://anses.hal.science/anses-04169596>

Submitted on 25 Jul 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Lokivetmab, bedinvetmab et frunévetmab : des traitements innovants mais sont-ils toujours bien tolérés ?

Corinne PIQUEMAL*

* Département inspection, surveillance et pharmacovigilance
Agence Nationale du Médicament Vétérinaire (ANMV) / Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses)
14 rue Claude Bourgelat – PA de la Grande Marche – Javené - CS 70611 – 35306 FOUCHERES
Cedex – France

L'auteur n'a pas de conflit d'intérêt à déclarer.

L'arsenal thérapeutique actuellement disponible en médecine vétérinaire est, globalement, basé sur des technologies et des principes actifs qui sont connus de longue date. Cependant, certains médicaments présentent une balance bénéfique/risque qui demeure parfois problématique pour certains profils d'animaux traités. La mise au point de nouvelles alternatives thérapeutiques s'avère donc nécessaire.

Développés chez l'Homme depuis plusieurs décennies dans le cadre du traitement de maladies infectieuses, inflammatoires ou encore tumorales, les médicaments à base d'anticorps monoclonaux semblent être une nouvelle voie thérapeutique particulièrement prometteuse. Néanmoins, peu de spécialités sont pour l'instant disponibles, dans seulement deux espèces-cibles (le chien et le chat), et le recul sur leur utilisation à grande échelle est encore particulièrement limité.

Cette étude rétrospective est une synthèse des effets indésirables déclarés en France au 30/06/2022, suite à l'utilisation des différents médicaments vétérinaires contenant des anticorps monoclonaux (bedinvetmab, frunévetmab, lokivetmab). Son objectif est d'apporter aux praticiens un éclairage dans le choix raisonné des traitements, leur suivi, et leur adaptation au profil de l'animal ciblé.

Données issues de la pharmacovigilance en France

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas graves et non graves déclarés en France, chez des animaux traités avec un médicament contenant des anticorps monoclonaux, **CYTOPOINT®** (lokivetmab, anticorps caninisé anti-IL31), **LIBRELA®** (bedinvetmab, anticorps canin anti-NGF), dont l'espèce cible est le chien, et **SOLENSIA®** (frunévetmab, anticorps félin anti-NGF), dont l'espèce cible est le chat, de leur date de commercialisation jusqu'au 30/06/2022. Seuls les cas pour lesquels le lien de causalité entre le médicament et l'effet indésirable n'a pas été exclu lors de l'évaluation ont été pris en compte. Les cas de manque d'efficacité n'ont, quant à eux, pas été pris en compte dans l'analyse.

Sur la base de ces critères, **135 cas** ont été retenus pour le **bedinvetmab**, **51 cas** pour le **frunévetmab**, et **122 cas** pour le **lokivetmab**. Chez le chien, environ 47% des cas déclarés suite à l'usage de bedinvetmab et 25% des cas déclarés suite à l'usage de lokivetmab ont été jugés graves. Chez le chat, 37% des cas déclarés suite à l'usage du frunévetmab ont été jugés graves.

Le lien de causalité avec le médicament a été évalué non classable ou non concluant dans 69% des cas pour le bedivetmab, dans 35% des cas pour le frunvetmab, et dans 61% des cas pour le lokivetmab.

Un usage concomitant d'autres médicaments a été mentionné dans 24% des déclarations qui concernent le lokivetmab (e.g. antiparasitaires externes, antibiotiques, anti-inflammatoires stéroïdiens). Des traitements concomitants étaient rapportés dans 31% des cas pour le frunvetmab (médicaments indiqués dans la gestion des maladie rénales, anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens), et dans 13% des cas pour le bedivetmab (anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens dans 67% de ces cas).

Fréquence, nature et délais d'apparition des effets indésirables

Caractéristiques communes

L'analyse globale des profils d'effets indésirables associés à l'usage de chacun des médicaments étudiés permet de mettre en évidence quelques caractéristiques communes. En premier lieu, que ce soit dans le cadre de l'administration de bedivetmab, de frunvetmab, ou de lokivetmab, des symptômes généraux, souvent peu spécifiques (léthargie, anorexie), sont régulièrement rapportés. Ces symptômes peuvent survenir de façon isolée, mais sont dans certains cas associés à d'autres signes cliniques. Des signes digestifs (diarrhées et vomissements, en dehors de tout contexte d'HS1) sont rapportés pour les 3 médicaments, mais sont plus fréquemment décrits dans l'espèce canine. Enfin, des atteintes neurologiques (e.g. ataxie, crises convulsives, ou encore tremblements) sont également mentionnées consécutivement à l'usage de ces traitements.

C'est la toute première injection du médicament qui précède généralement l'apparition du/des effets indésirables déclarés (dans environ 75% des cas pour le bedivetmab et le frunvetmab, et 60% des cas pour le lokivetmab). Le délai d'apparition des effets indésirables, lorsque l'animal n'a pour l'instant reçu qu'une administration du produit a été analysé. Les effets indésirables sont globalement rapportés dans le mois suivant l'injection. Dans 70% des cas en lien avec l'usage de bedivetmab ou de lokivetmab, ces effets indésirables apparaissent dans les 5 jours suivant l'injection. Dans le cas du frunvetmab, les effets indésirables surviennent de façon homogène durant le mois suivant l'injection.

Quelques particularités associées à l'usage de chacun des médicaments contenant des anticorps monoclonaux

Bedivetmab

Près de 14% des déclarations mentionnent la survenue de symptômes rénaux et urinaires (e.g. polyurie, incontinence urinaire, insuffisance rénale). Des troubles musculo-squelettiques (faiblesse, arthrite, boiteries) sont mentionnés dans 12% des déclarations. Seize déclarations (12%) évoquent l'apparition d'atteintes cutanées (dont 7 cas d'infections).

Dans 6 cas, un phénomène néoplasique a été rapporté.

Trois cas (2%) évoquent la survenue d'une réaction d'HS1 (vomissements, œdème cutané, signes neurologiques).

Vingt-huit déclarations (21% des cas) rapportent une issue fatale pour l'animal traité. Dans près de 86% de ces cas, aucun lien clair entre la survenue des signes cliniques et l'administration du

médicament n'a pu être établi. En effet, la plupart des animaux impliqués (tous âgés de plus de 9 ans) n'étaient généralement pas en parfait état de santé au moment de l'administration, avec des maladies concomitantes en cours de traitement, ou parfois suspectées sans confirmation par des examens complémentaires. En outre, une autopsie n'a pas toujours été réalisée.

L'incidence des effets indésirables faisant suite à l'administration de bedinvetmab en France, entre sa commercialisation en 2020 et juin 2022, a été estimée à 0.08% (1 effet indésirable déclaré pour 1302 chiens traités).

Frunevetmab

Dans 53% des cas, des signes cliniques cutanés (prurit, lésions croûteuses, alopecie) ont été rapportés, avec en particulier l'apparition d'un prurit cervico-facial mentionné dans 33% des déclarations. Dans 66% des cas, ces troubles dermatologiques sont apparus suite à la toute première injection, et majoritairement (61% des cas) dans les 15 jours suivant l'administration.

Seul un cas de réaction d'hypersensibilité a été déclaré.

Six cas (12%) ont eu une issue fatale, mais le lien de causalité avec l'administration du médicament n'a généralement pas été clairement établi.

L'incidence des effets indésirables faisant suite à l'administration de frunevetmab en France entre sa commercialisation en 2021 et juin 2022 a été estimée à 0.13% (1 effet indésirable déclaré pour 748 chats traités).

Lokivetmab

Près de 16% des cas ont concerné des réactions d'hypersensibilité. Ceux-ci se caractérisent principalement par la survenue de symptômes cutanés (urticaire, œdème de la face, prurit) apparaissant dans les 48h suivant l'injection, ou par des symptômes digestifs (vomissements, diarrhée) apparaissant dans les minutes à quelques heures suivantes.

Des désordres cutanés (dermatite, urticaire, alopecie, prurit) sont mentionnés dans 20% des cas, et des troubles comportementaux (changements comportementaux, agressivité), dans 10% des cas.

La mort de l'animal traité (spontanée ou suite à une euthanasie) a été rapportée dans 5 cas (4% des cas). Le lien de causalité entre la mort (ou l'apparition des signes cliniques ayant motivé l'euthanasie) et l'administration du médicament n'a été confirmé dans aucune des déclarations correspondantes.

Dans la majorité des cas (70%) rapportant des effets indésirables faisant suite à au moins 2 injections de lokivetmab, le lien de causalité avec les administrations reste non conclusif. Ces cas se sont avérés être polymorphes (hypersensibilité, troubles digestifs, leucopénie, lymphome, troubles hépatiques, anémie, convulsions, pyométre, atteintes cutanées, ...) ne révélant aucune tendance majeure pouvant suggérer l'apparition d'effets indésirables spécifiques suite à un usage à moyen ou long terme.

L'incidence des effets indésirables suite à l'administration de lokivetmab en France entre 2017 et juin 2022 a été estimée à 0.06% (1 effet indésirable déclaré pour 1647 chiens traités).

Conclusion

Le profil d'effets indésirables qui ressort de cette étude ciblée sur les médicaments vétérinaires à base d'anticorps monoclonaux commercialisés en France est en accord avec les données que l'on retrouve dans les RCP et la littérature pour le lokivetmab. La confrontation des données pour le bedinvetmab et le frunevetmab reste encore difficile à réaliser, peu d'études étant publiées à ce jour, et les remontées de pharmacovigilance étant encore limitées. Il est donc possible que des modifications du RCP soient décidées à l'avenir, en particulier suite à l'analyse des données qui seront cumulées au niveau européen.

Chez le chien, des signes cliniques généraux, digestifs et neurologiques sont régulièrement mentionnés dans les déclarations d'effets indésirables pour les 2 médicaments disponibles. L'incidence de ces effets indésirables est rare. Dans le cas du lokivetmab, la tolérance au médicament paraît être bonne avec une proportion de cas graves modérée et peu de cas mortels, néanmoins une attention doit être portée sur la possible survenue de réactions d'hypersensibilité. Une grande proportion de cas graves et dont l'issue est fatale est en revanche déclarée en association avec l'usage de bedinvetmab, mais le lien de causalité reste souvent difficile à déterminer.

Les effets indésirables déclarés suite à l'usage de frunevetmab, chez le chat, sont peu fréquents et globalement non graves, avec une majorité de manifestation dermatologiques rapportées (prurit cervico-facial). Quelques cas d'effets indésirables de nature neurologique ont également été mis en évidence, mais aucun lien de causalité n'a clairement été démontré.

Ces 3 médicaments innovants représentent de nouvelles options thérapeutiques pour la prise en charge de maladies chroniques fréquentes. Comme avec toute nouvelle substance active arrivant sur le marché, le rôle des vétérinaires, via leurs remontées de pharmacovigilance, est crucial pour permettre de mieux cerner le profil de sécurité de ces médicaments.

Cette étude fera l'objet d'une publication à venir dans la revue du Point Vétérinaire.