

Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

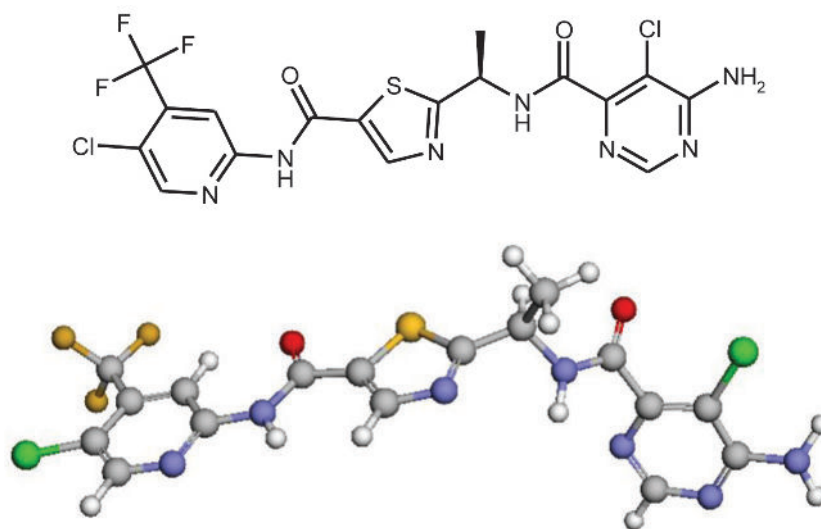
Bilan des approbations FDA en avril-mai 2024

Au cours de cette période, trois nouvelles molécules de synthèse et deux nouvelles molécules d'origine biologique ont été approuvées.

Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Pegulicianine acetate	Lumicell	Imagerie médicale
Tovorafenib	Day one Biopharms	Gliome (comprimés)
Tovorafenib	Day one Biopharms	Gliome (suspension orale)
Mavorixafor	X4 Pharms	Syndrome WHIM

Le **tovorafenib** est un inhibiteur de kinase indiqué pour le traitement des patients âgés de 6 mois et plus atteints d'un gliome de bas grade (LGG) pédiatrique récidivant ou réfractaire présentant une fusion ou un réarrangement ou une mutation du gène BRAF. Deux formes (comprimés et suspension orale) ont été approuvées dans le cadre d'un « accelerated approval » grâce à un bon taux de réponse et une durée de réponse longue (voir *L'Act. Chim.* n° 441 - juin 2019).



Structure du tovorafenib

Nomenclature : 6-amino-5-chloro-N-[(1R)-1-(5-[[5-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl]carbamoyl]-1,3-thiazol-2-yl)ethyl]pyrimidine-4-carboxamide ; n° CAS : 1096708-71-2.

La représentation 3D provient du site Drugbank⁽¹⁾ : https://go.drugbank.com/structures/small_molecule_drugs/DB15266

Le **pegulicianine acetate** est une molécule fluorescente utilisée pendant la chirurgie du cancer du sein pour aider à identifier les tissus cancéreux pendant la chirurgie de tumorectomie.

Le **mavorixafor** est un antagoniste du récepteur de chimiokine CXCR4 ; il est utilisé pour le traitement du syndrome WHIM. Le syndrome WHIM (ou syndrome de verrues, d'hypogammaglobulinémie, d'immunodéficience et de myélokathexis) est un trouble d'immunodéficience congénitale rare caractérisé par une neutropénie chronique.

⁽¹⁾Drugbank est une banque de données sur les principes actifs accessible sur Internet : D.S. Wishart *et al.*, DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, *Nucleic Acids Res.*, 2018, 46, p. D1074-D1082.

Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Nogapendekin alfa inbakicept-pmln	Protéine	Altor Bioscience	Cancer de la vessie
Tarlatamab-dlle	Anticorps monoclonal	Amgen Inc	Cancer du poumon à petites cellules

Le **nogapendekin alfa inbakicept** est un superagoniste de l'interleukine 15 destiné à être utilisé, en association avec le bacille de Calmette-Guérin (BCG), pour le traitement du carcinome de la vessie insensible au BCG. Il active le récepteur de l'IL-15 à la surface de certaines cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T. Cela favorise la prolifération de ces cellules et stimule leur activation afin qu'elles soient mieux à même de lutter contre le cancer. Il est le premier agoniste du récepteur de l'IL-15 à être approuvé par la FDA.

Le **tarlatamab** agit en rapprochant les lymphocytes T sains et les cellules cancéreuses du poumon afin que les lymphocytes T puissent tuer plus efficacement les cellules cancéreuses. Il se lie à la protéine CD3 des lymphocytes T sains et à la protéine DLL3 des cellules cancéreuses. Le tarlatamab est un type de médicament d'immunothérapie appelé bispécifique T-cell engager (BiTE). Il a bénéficié de la procédure « accelerated approval » de la FDA et est le premier médicament de cette classe. Il est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules de stade étendu (ES-SCLC) avec progression de la maladie pendant ou après une chimiothérapie à base de platine.

Actualités des substances actives phytopharmaceutiques

Août 2024

Retraits d'autorisation

Vingt-huit spécialités sont exclues du marché : 3 herbicides, 5 insecticides, 1 régulateur de croissance, 19 fongicides dont 2 pour des usages amateurs. Les substances actives sont le difénoconazole associé à la cyflufenamide, le folpel associé au benthiavalicarbe isopropyl, le diflufenican associé au chlorotoluron, le propamocarbe associé au cymoxanil, le spinétorame, le S-métolachlore, le 1-méthylcyclopropène, l'oxathiapiprolone associée au benthiavalicarbe isopropyl, le piclorame associé à l'aminopyraline et au métazachlore, le sulfate de cuivre tribasique associé au benthiavalicarbe isopropyl, ainsi que la souche QST 713 du *Bacillus subtilis* et une souche de *Bacillus thuringiensis*.

Nouvelles autorisations

Elles concernent trois fongicides et deux insecticides-acaricides. Les fongicides, sous forme de concentrés émulsionnables, sont respectivement à base de fluxapyroxade associé au prothioconazole pour grandes cultures, de prothioconazole associé au tébuconazole pour grandes cultures et cultures légumières, et de prothioconazole seul pour grandes cultures. Les insecticides acaricides sont à base de dioxyde de carbone sous forme de gaz comprimé utilisables en grandes cultures, arboriculture, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, condimentaires, aromatiques et médicinales.

Modifications d'AMM

(renouvellements, extensions d'usage, etc.)

Elles concernent trois fongicides, respectivement à base d'azoxystrobine associé au difénoconazole, de dithianon associé aux phosphonates de potassium, et de métalaxyl-M, les deux premiers avec modification des conditions d'emploi, le troisième avec extension d'usage majeur.

Sont renouvelées les AMM de deux herbicides, l'un à base de clomazone avec extension d'usage mineur, l'autre à base d'acide pélargonique avec modification des conditions d'emploi. S'y ajoute un adjuvant pour bouillie herbicide à base d'amine grasse polyéthoxylée de CAS n° 61790-82-7, pour renouvellement décennal.

L'AMM d'un nématicide à base d'extraits d'ail est renouvelée suite à réapprobation de substance active.

Celle d'un acaricide à base d'hexythiazox est renouvelée avec extension d'usage majeur.

Celle d'un taupicide-insecticide-rodenticide à base de phosphore d'aluminium est renouvelée avec modification des conditions d'emploi.

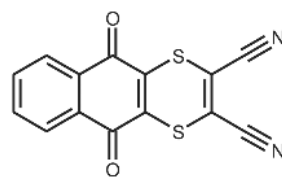
Les AMM de deux régulateurs de croissance à base de 1-méthylcyclopropène sont renouvelées après réexamen suite à réapprobation de la substance active.

Six préparations à base de phosphore d'aluminium sont commercialisées.

N° CAS 20859-73-8

La substance active fait l'objet d'une fiche de phytopharmacovigilance de l'ANSES à l'adresse suivante : www.anses.fr/fr/system/files/Fiche_PPV_Phosphore_aluminium.pdf

Le dithianon, famille des quinones, est un fongicide de contact foliaire d'usage préventif, à large spectre (arboriculture, viticulture, plantes ornementales) apparu en 1963. Le recours à des molécules connues et exploitées en phytopharmacie depuis des décennies (ici 60 ans) témoigne évidemment de l'activité réduite de la recherche chimique en la matière.



N° CAS 3347-22-6.

Nom IUPAC : 5,10-dioxo-5,10-dihydronaphtho[2,3b][1,4]dithiine-2,3-dicarbonitrile.

Des informations chimiques et agrochimiques se trouvent aux adresses :

www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/JMPR/Evaluation13/Dithianon.pdf

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/dithianon>

Cette rubrique est coordonnée et alimentée par **Josette FOURNIER**, qui a présidé de 2007 à 2010 le comité d'orientation et de prospective scientifique de l'Observatoire des résidus de pesticides (ORP) (josette.fournier4@orange.fr) et **Jean-Marc PARIS**, ancien directeur de recherche pharmaceutique dans le groupe Rhône-Poulenc et ancien directeur scientifique de la chimie organique et biotechnologies de Rhodia (jeanmarc.paris@free.fr).