

### Nouveaux principes actifs pharmaceutiques

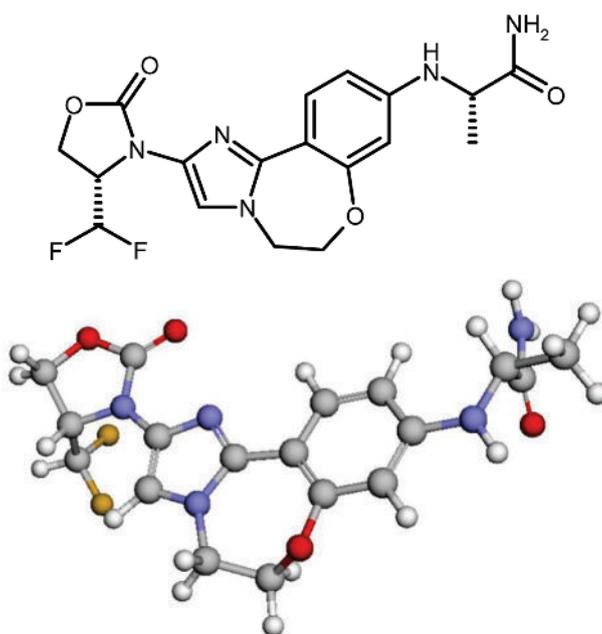
#### Bilan des approbations FDA en octobre, novembre et décembre 2024

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

#### Molécules de synthèse

Principe actif	Compagnie	Indication
Inavolisib	Genentech Inc.	Cancer du sein avancé
Sulopenem etzadroxil	Iterum Therapeutics US Ltd	Antibactérien à large spectre
Revumenib citrate	Syndax	Leucémie aiguë
Acoramidis hydrochloride	Bridgebio Pharma	Amylose
Landiolol hydrochloride	Aop Orphan	Antiarythmique
lomeprol	Bracco	Imagerie médicale
Crinecerfont	Neurocrine	Hyperplasie congénitale des surrénales
Ensitinib hydrochloride	Xcovery	Cancer du poumon non à petites cellules
Olezarsen sodium	Ionis Pharms Inc.	Déficit familial en lipoprotéine lipase
Deutivacaftor ; tezacaftor ; vanzacaftor calcium.	Vertex Pharms Inc.	Mucoviscidose

L'**inavolisib** est un inhibiteur puissant et sélectif de l'enzyme PI3K-alpha (phosphoinositide 3-kinase alpha). PI3K-alpha joue un rôle crucial dans la croissance et la survie des cellules, en particulier dans le cancer. L'inavolisib inhibe la voie PI3K par le biais d'une dégradation dépendante de HER2. Il vise ainsi à inhiber la croissance tumorale chez les patients dont le cancer est dû à des mutations de la PI3K. La combinaison d'inavolisib, de palbociclib et de fulvestrant a reçu la reconnaissance de « *breakthrough therapy* » par la FDA.



Structure de l'inavolisib

Nomenclature : (2S)-2-({2-[(4S)-4-(difluorométhyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-5,6-dihydroimidazo [1,2d][1,4]benzoxazépin-9-yl}amino)propanamide ; n° CAS : 2060571-02-8.  
La représentation 3D provient du site Drugbank<sup>(1)</sup> : <https://go.drugbank.com/drugs/DB15275>

Le **sulopenem etzadroxil** est un antibactérien à large spectre qui a été, dans un premier temps, indiqué pour le traitement des infections urinaires. Il est administré par voie orale en association avec le probénécide qui inhibe l'excrétion tubulaire des  $\beta$ -lactamines et augmente donc leur concentration plasmatique.

Le **revumenib** est utilisé pour le traitement des leucémies aiguës présentant des réarrangements du gène de la lysine méthyltransférase 2A (KMT2A). Il inhibe l'interaction entre la ménine et KMT2A qui joue un rôle dans la pathogenèse de ces leucémies. Il est administré par voie orale.

L'amylose, également appelée amyloïdose, est un groupe de maladies de la classe des protéinopathies. C'est une maladie rare qui se caractérise par la présence de dépôts de protéines insolubles dans les tissus. De nombreux organes peuvent être touchés par ce dépôt extracellulaire, appelé substance amyloïde. L'**acoramidis** est un stabilisateur de la transthyréline (TTR) destiné à être utilisé chez les patients atteints d'amylose TTR. Il agit en stabilisant la TTR sous sa forme tétramérique, empêchant la formation de monomères amyloïdogènes et donc la progression de l'amylose.

Le **landiolol** est utilisé pour le traitement de la tachycardie, de la fibrillation auriculaire et du flutter auriculaire. C'est un bêtabloquant adrénergique, un antagoniste adrénergique intraveineux à action ultra-courte et  $\beta$ 1-supersélectif, qui diminue efficacement la fréquence cardiaque avec moins d'effets négatifs sur la pression artérielle ou la contractilité myocardique.

L'**iomeprol** est un agent de contraste radiologique dans l'imagerie à rayons X. Il est classé comme produit de contraste radiologique hydrosoluble et à faible osmolarité. Deux approbations ont été accordées : une pour l'administration en voie artérielle, l'autre par administration par voie veineuse.

Le **crinicerfont** est utilisé pour le traitement de l'hyperplasie surrénalienne congénitale. Il s'agit d'un antagoniste du récepteur du facteur de libération de la corticotropine de type 1 (CRF1R). Administré par voie orale, il a fait l'objet de deux approbations : gélules ou solution orale.

L'**ensartinib** est un médicament anticancéreux utilisé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules. C'est un inhibiteur de la kinase du lymphome anaplasique (ALK). Il inhibe la croissance des lignées cellulaires du cancer du poumon ALK-positives et a montré une activité sur un large spectre de mutations ALK.

Le déficit familial en lipoprotéine lipase est une maladie très rare du métabolisme des triglycérides. L'absence de lipoprotéine lipase qui dégrade les triglycérides présents dans les chylomicrons aboutit à une accumulation de ceux-ci. L'**olezarsen** est un oligonucléotide antisens ciblant l'ARN messager de l'apolipoprotéine C-III.

Le **vanzacaftor** et le **tézacaftor** sont conçus pour augmenter la quantité de protéine CFTR à la surface de la cellule, en facilitant le traitement et le déplacement de la protéine CFTR. Le **deutivacaftor** est un potentialisateur conçu pour augmenter la probabilité d'ouverture du canal de la protéine CFTR atteignant la surface de la cellule, afin d'améliorer le flux de sels et d'eau à travers la membrane cellulaire.

## Molécules d'origine biologique

Principe actif	Type de molécule	Compagnie	Indication
Marstacimab-hncq	Anticorps monoclonal	Pfizer Inc.	Hémophilie A et B
Zolbetuximab-clzb	Anticorps monoclonal	Astellas	Cancer gastrique
Zanidatamab-hrii	Anticorps monoclonal	Jazz Pharms	Cancer des voies biliaires
Zenocutuzumab-zbco	Anticorps monoclonal	Merus N.V.	Cancer poumon ou pancréas
Cosibelimab-ipdl	Anticorps monoclonal	Checkpoint Therapeutics Inc.	Carcinome spinocellulaire
Nemolizumab-ilto	Anticorps monoclonal	Galderma Labs Lp	Dermatite atopique
Concizumab-mtci	Anticorps monoclonal	Novo Nordisk Inc.	Hémophilies A et B
Tislelizumab-jsgr	Anticorps monoclonal	Beigene	Cancers
Nivolumab ; hyaluronidase-nvhy	Anticorps monoclonal	Bristol-Myers Squibb	Cancers

Le **marstacimab** est utilisé pour le traitement des hémophilies A et B. C'est un antagoniste de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI). Le marstacimab est un nouveau type de médicament qui, plutôt que de remplacer un facteur de coagulation, agit en réduisant sa quantité et donc l'activité de la protéine anticoagulante naturelle appelée inhibiteur de la voie du facteur tissulaire.

Le **zolbetuximab** est un anticorps monoclonal utilisé pour le traitement du cancer gastrique. Il s'agit d'un anticorps cytolytique dirigé contre la protéine Claudin 18.2.

L'**anidatemab** est un anticorps monoclonal humanisé utilisé pour le traitement du cancer des voies biliaires HER2-positif. C'est un anticorps bispécifique de type IgG dirigé contre deux domaines non chevauchants de HER2.

Le **zenocutuzumab** est un anticorps monoclonal humanisé utilisé pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules ou du cancer du pancréas. Il s'agit d'une immunoglobuline G1 humanisée, à faible teneur en fucose, bispécifique dirigée contre HER2 et HER3.

Le **cosibelimab** agit sur le carcinome spinocellulaire (ou carcinome épidermoïde cutané) ; c'est un anticorps monoclonal qui bloque le ligand de mort programmée 1 (PD-L1).

Le **nemolizumab** est un anticorps monoclonal humanisé utilisé pour le traitement de la dermatite atopique et du prurigo nodulaire. Il inhibe la signalisation de l'interleukine-31 en se liant sélectivement au récepteur alpha de l'interleukine. L'IL-31 est une cytokine impliquée dans le prurit, l'inflammation, la dysrégulation épidermique et la fibrose. En inhibant les réponses induites par l'IL-31, le némolizumab empêche la libération de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires.

Le **concizumab** est un anticorps monoclonal utilisé pour le traitement des hémophilies A et B. Il agit de la même manière que le marstacimab (voir ci-avant).

Le **tislelizumab** est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de mort cellulaire programmée de type 1. Il est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de l'œsophage non résecable ou métastatique. En association avec une chimiothérapie à base de platine et de fluoropyrimidine, il est indiqué pour le traitement de première intention des adultes atteints d'un adénocarcinome gastrique ou de la jonction gastro-œsophagienne non résecable ou métastatique HER2-négatif dont les tumeurs expriment PD-L1.

Le **nivolumab/hyaluronidase** est un médicament anticancéreux utilisé pour le traitement de diverses formes de cancer. Le nivolumab est un anticorps monoclonal bloquant le récepteur de mort programmée 1 (PDL-1) il est associé à l'hyaluronidase qui permet une meilleure pénétration tissulaire. Il est administré par injection sous-cutanée et a obtenu deux approbations pour des indications différentes.

<sup>(1)</sup>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, <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>

## Actualités phytopharmaceutiques

Décembre 2024

### Retraits

Sont retirés du marché deux stimulateurs de défense des plantes contre les maladies et un fongicide à base d'acibenzolar-S-méthyle, trois fongicides à base de prothioconazole, quatre insecticides à base de pyriproxifène et un régulateur de croissance à base de 1-méthylcyclopropène.

### Nouvelles autorisations

De nouvelles AMM sont accordées à deux insecticides et deux fongicides en gamme professionnelle. Les insecticides sont respectivement à base de téfluthrine pour grandes cultures, cultures légumières et cultures porte-graines, sous forme de microgranulé, et à base de deltaméthrine pour arboriculture sous forme d'appât prêt à l'emploi. Les fongicides sont à base de méfentrifluconazole en suspension concentrée utilisable en viticulture, et à base de *Trichoderma atroviride* AT10 en poudre mouillable pour cultures légumières.

Un fongicide à base de la souche IAB/BSO3 de *Bacillus subtilis* en suspension concentrée est autorisé pour usages amateurs en grandes cultures, arboriculture, viticulture, cultures légumières et cultures porte-graines, tropicales, plantes à parfum, aromatiques, médicinales et condimentaires.

### Modifications d'AMM (renouvellements, extensions d'usage, etc.)

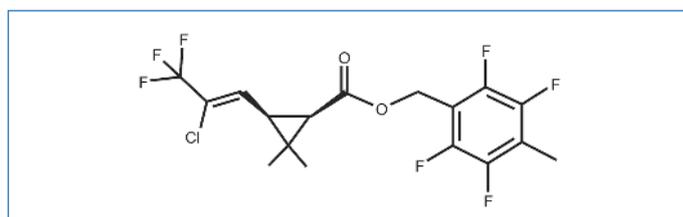
Elles concernent trois fongicides respectivement à base de d'azoxystrobine associée au difénoconazole avec extension d'usage majeur, à base de prothioconazole associé à la trifloxystrobine après réexamen suivant réapprobation de substance active et à base de *Bacillus liquifaciens* FZB24 avec extension d'usage mineur ; un herbicide à base d'éthofumésate avec extension d'usage mineur ; cinq herbicides avec modification des conditions d'emploi, respectivement à base de méfenpyr-diéthyl associé à l'amidosulfuron, au mésosulfuron-méthyl et à l'iodosulfuron-méthyl-sodium, à base de mésosulfuron-méthyl associé à l'iodosulfuron-méthyl-sodium et au méfenpyr-diéthyl, à base d'iodosulfuron-méthyl-sodium associé au mésosulfuron-méthyl, au méfenpyr-diéthyl et à la thiencazone-méthyl, et à base d'iodosulfuron-méthyl associé à la thiencazone-méthyl, au méfenpyr-diéthyl et au mésosulfuron-méthyl ;

un adjuvant pour bouillies insecticides, fongicides et herbicides à base d'huile de soja éthoxylée (n° CAS : 61791-23-9) après renouvellement décennal ; un régulateur de croissance à base d'hydrazide maléique après réexamen suivant la réapprobation de la substance active.

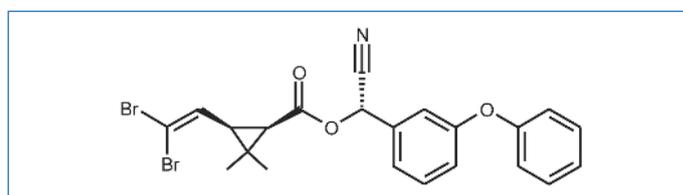
La **téfluthrine** et la **deltaméthrine** sont des insecticides photostables de la famille des pyréthriinoïdes. Ils agissent sur le système nerveux en perturbant le fonctionnement des canaux sodium.

La téfluthrine a été introduite en 1986 en Belgique par ICI Agrochemicals (Syngenta). C'est un insecticide des céréales actif contre les insectes du sol.

La deltaméthrine a été introduite en France en 1974 par Roussel UCLAF (Bayer CropScience), produite industriellement sous la forme d'un seul stéréoisomère.



Formule de la téfluthrine. N° CAS : 79538-32-2 ; nom IUPAC : (Z)-(1R,3R)-3-(2-chloro-3,3,3-trifluoroprop-1-ényl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de 2,3,5,6-tétrafluoro-4-méthylbenzyle.



Formule de la deltaméthrine. N° CAS : 52918-63-5 ; nom IUPAC : (1R,3R)-3-(2,2-dibromovinyl)-2,2-diméthylcyclopropanecarboxylate de (S)-a-cyano-3-phénoxybenzyle.

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](mailto: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](mailto:jeanmarc.paris@free.fr)).