

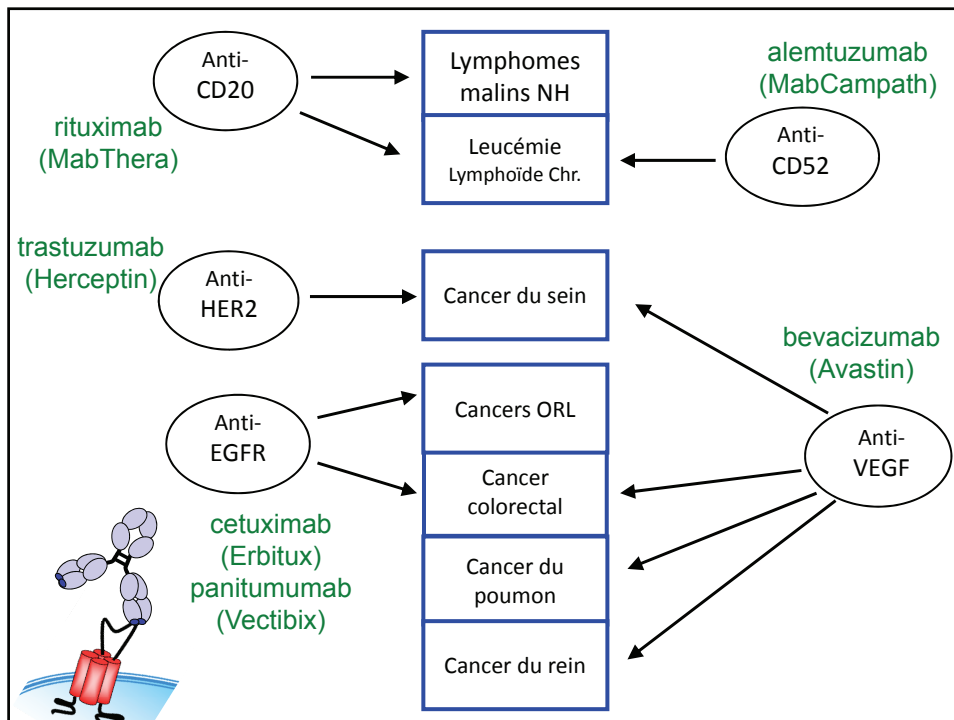
Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux

Implication pour l'adaptation posologique

Pr. Gilles Paintaud

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie
et CePiBAC, CHRU de Tours
Equipe 7 de l'UMR CNRS – Université 6239

22/01/2010



Les anticorps monoclonaux sont des médicaments

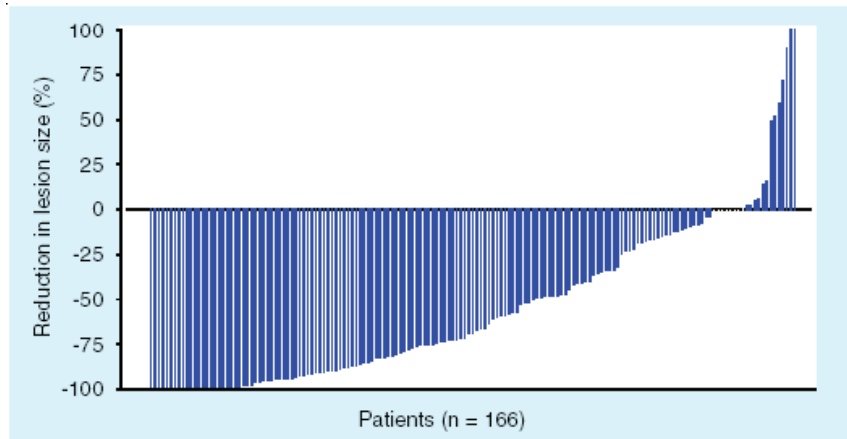
- Production industrielle (bioréacteurs)
- Préparation d'un produit homogène, pur, inerte
 - n'appartiennent pas aux *biothérapies*
 - ce sont des **biomédicaments**
- Développement et AMM
- Etudes post-AMM (phase 4)



Il existe une variabilité interindividuelle de réponse aux anticorps thérapeutiques

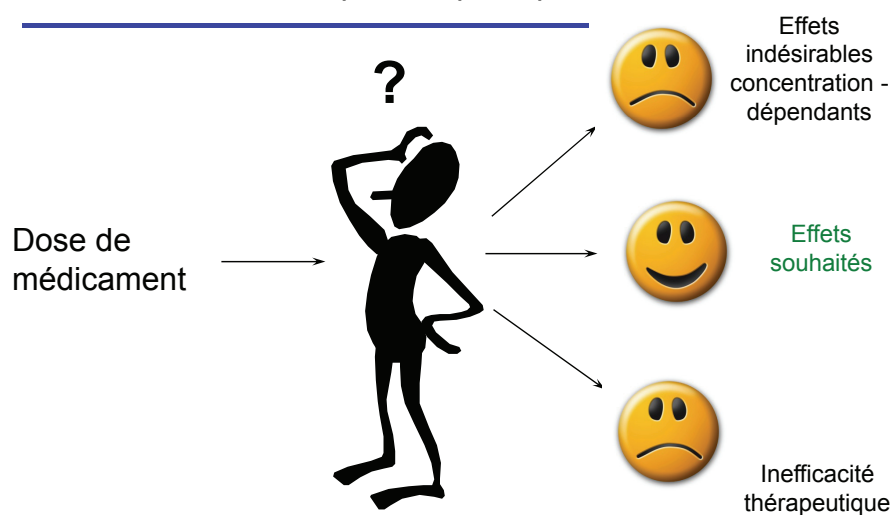
Variabilité interindividuelle de la réponse thérapeutique : exemple du rituximab

Effet du rituximab sur la masse tumorale dans le LMNH



Grillo-Lopez et al. *Expert Rev Anticancer Ther* 2003

Variabilité interindividuelle de la relation dose - effet des anticorps thérapeutiques



Devenir dans l'organisme

- Médicaments « classiques » :
 - Libération
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Excrétion

Devenir dans l'organisme des anticorps monoconaux

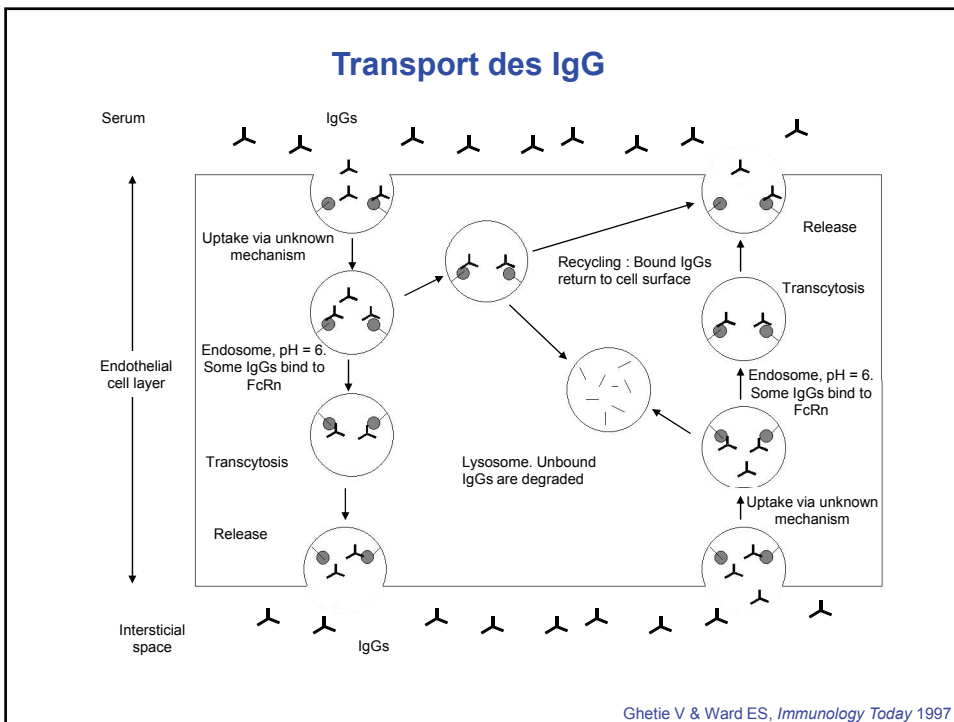
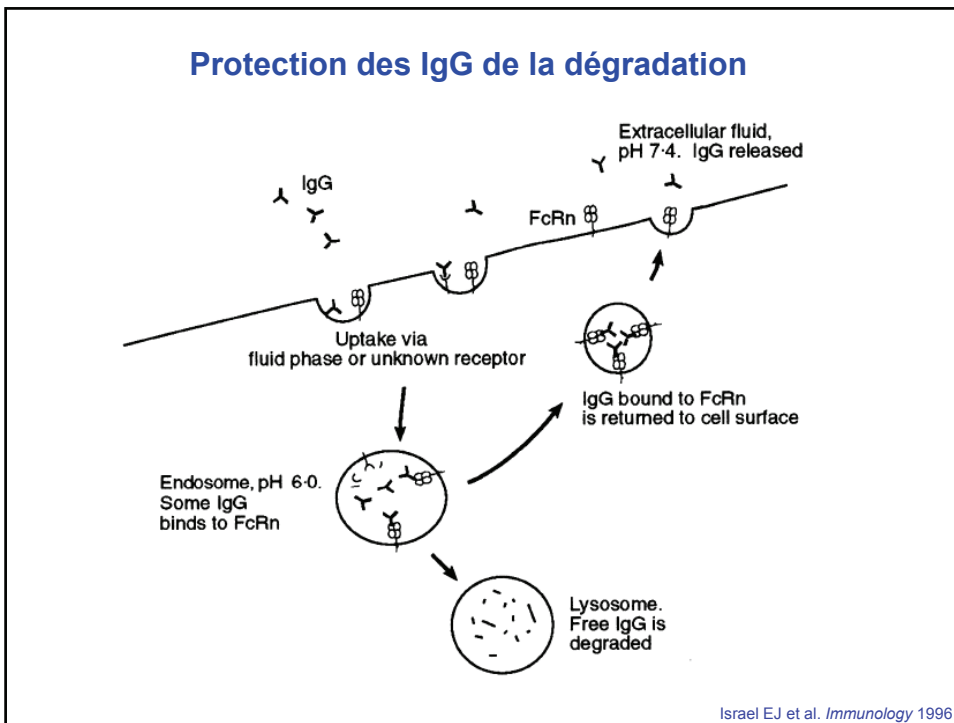
- Phases pertinentes :
 - (Libération)
 - (Absorption)
 - **Distribution**
 - Métabolisme = **Elimination**
 - (Excrétion)

Élimination : Mécanismes

- Dégradation dans les lysosomes après endocytose (pinocytose) passive par les cellules endothéliales.
- Dégradation après fixation sur leur antigène cible.

Élimination : Mécanismes

- Dégradation dans les lysosomes après endocytose (pinocytose) passive par les cellules endothéliales.
 - Demi-vie longue (3 semaines) car protection de la dégradation par le FcRn.
- Dégradation après fixation sur leur antigène cible.



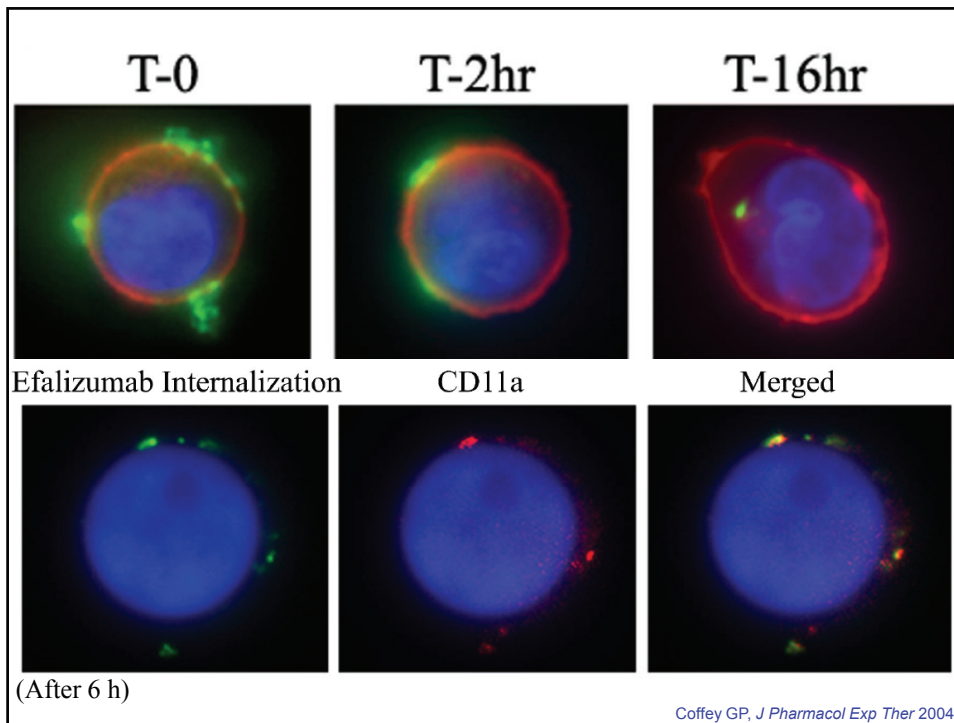
Conséquences de la longue demi-vie

Si $t_{1/2} = 3$ semaines, temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations :

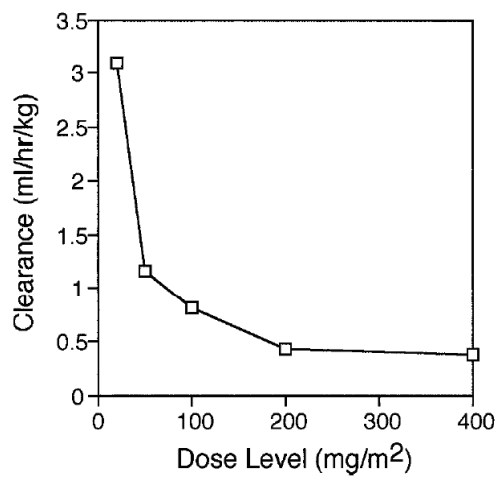
- 1 $t_{1/2} = 50\%$ de l'état d'équilibre = 3 sem.
- 2 $t_{1/2} = 75\%$ de l'état d'équilibre = 6 sem.
- 3 $t_{1/2} = 88\%$ de l'état d'équilibre = 9 sem.
- **4 $t_{1/2} = 94\%$ de l'état d'équilibre = 12 sem. = 3 mois**
- 5 $t_{1/2} = 97\%$ de l'état d'équilibre = 15 sem.

Élimination : Mécanismes

- Dégradation dans les lysosomes après endocytose passive par les cellules endothéliales.
 - Demi-vie longue (3 semaines) car protection de la dégradation par le FcRn.
- Dégradation après fixation sur leur antigène cible (« Target mediated disposition »).
 - Si antigène circulant : inactivation de l'anticorps et phagocytose des complexes immuns
 - Si antigène membranaire : internalisation, cytolyse et/ou phagocytose.

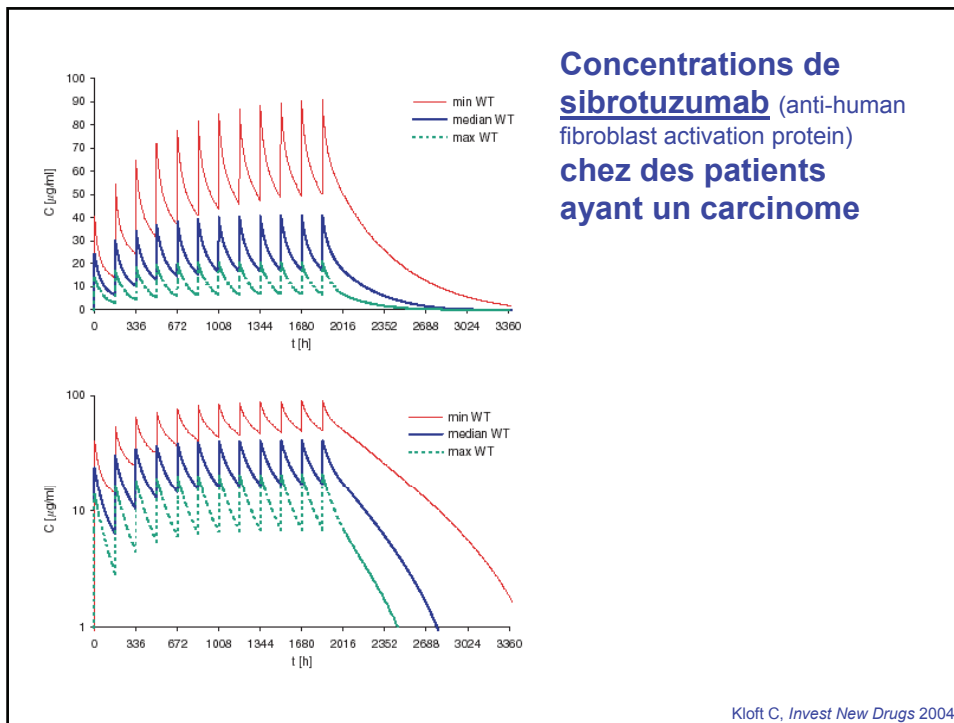


Conséquence de l'élimination par fixation sur l'antigène cible : Dose - dépendance



Etudes de phase I
du cetuximab

Baselga J, J Clin Oncol 2000



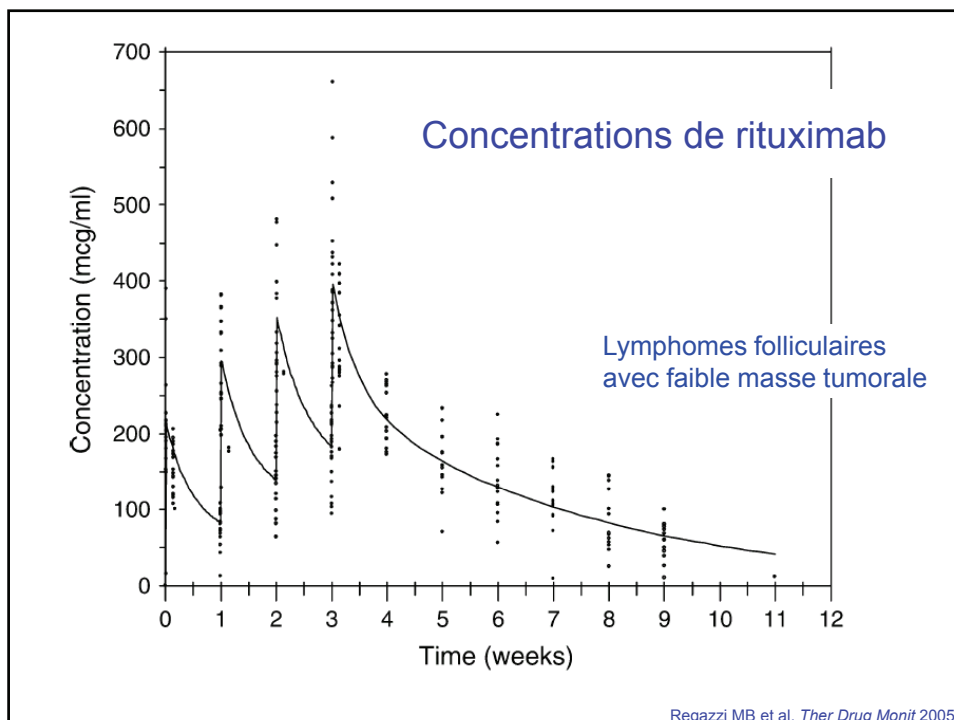
Conséquence d'une cinétique dose-dépendante : Espacement des doses modifie l'exposition

	Cetuximab weekly 400/250 mg/m ²	Cetuximab every second week 500 mg/m ²	Ratio Every 2nd week / weekly
AUC (µg/mh.h)			
Mean (SD)	17 787 (6 739)	35 794 (8 180)	2.01
Range	9 984 - 29 719	23 840 - 46 775	2.39 - 1.57
Cmin (µg/mL)			
Mean (SD)	49.2 (26.1)	34.7 (16.0)	0.71
Range	11.0 - 82.9	7.2 - 52.7	0.65 - 0.64

Tabernero J et al, *Ann Oncol Online*

Autre caractéristique de la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux
(idem médicaments « classiques »)

- Il existe une variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique
- Celle-ci est pertinente car il existe une relation concentration - réponse



Pharmacocinétique et réponse au rituximab : LMNH

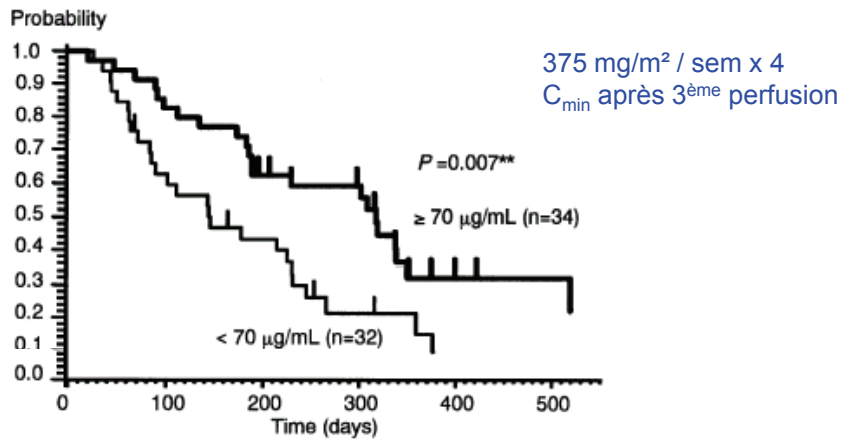


Figure 2. Relationship between serum rituximab levels and progression-free survival. Statistically significant at $P < 0.01$ (***) by log-rank test.

Igarashi T et al. *Ann Oncol* 2002

Trastuzumab (Herceptin®)

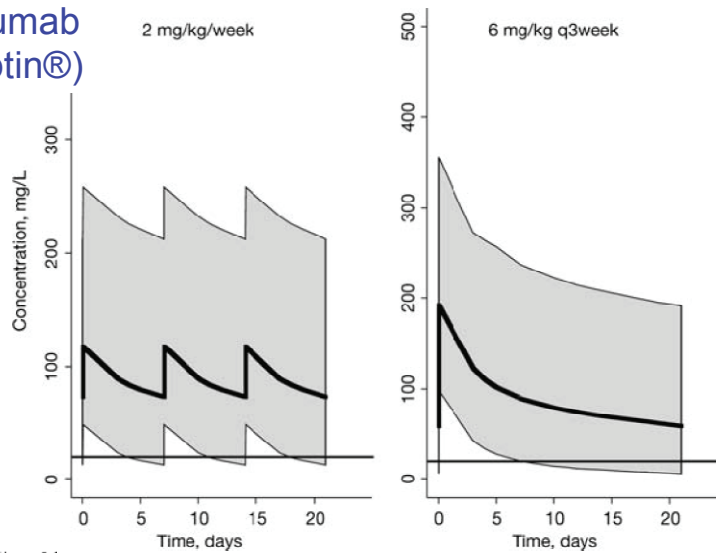


Fig. 4 Simulated (median, 5th, and 95th percentiles, $n = 2,000$ patients) steady-state trastuzumab concentrations following weekly and every-3-weeks dosing

Bruno R et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005

Relation concentration – effet du trastuzumab

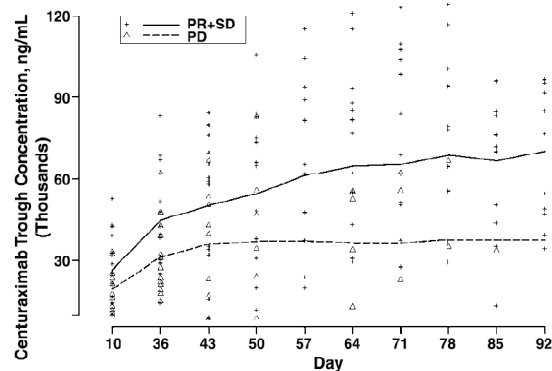
Baselga, *Ann Oncol* 2001 :

L'étude pivotale de phase II a observé que les concentrations résiduelles à 7 et 8 semaines étaient supérieures chez

- les répondeuses complètes (70,3 µg/mL) et les répondeuses partielles (58,4 µg/mL)
- que chez les non-répondeuses (44,3 µg/mL) ($p < 0,001$).

cetuximab (Erbitux®)

- Etude de phase 1 de la pharmacocinétique et des effets pharmacodynamiques dans des cancers épithéliaux.
- Après 22 jours, tous les patients recevaient 250 mg/m² par semaine.



Fracasso PM et al., *Clin Cancer Res* 2007

La concentration sérique des anticorps monoclonaux influence leur effet clinique

Ac Mo	Pathologie	Ref.
Rituximab	Lymphome malin non Hodgkinien	Maloney 1997
		Berinstein 1998
		Igarashi 2002
		Gordan 2005
Alemtuzumab	Leucémie lymphoïde chronique	Hale 2004
Bevacizumab	Cancer du poumon	FDA approval 2004
Cetuximab	Tumeurs épithéliales	Fracasso 2007
Trastuzumab	Cancer du sein	Baselga 2001

Sources de variabilité pharmacocinétique

- Communes avec les autres médicaments :
 - Caractéristiques démographiques : poids, surface corporelle, sexe.
- Différentes des autres médicaments :
 - Réponse immunitaire vis-à-vis de l'anticorps thérapeutique.
 - Masse antigénique.

Exemple de l'omalizumab (anti-IgE)

Tableau 2 : administration toutes les 4 semaines. Doses de XOLAIR (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 4 semaines

Taux initial d'IgE (U/ml)	Poids corporel (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3	
>200-300	150	150	225	300	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3				
>300-400	225	225	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3						
>400-500	225	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3							
>500-600	300	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3							
>600-700	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3								

Tableau 3 : administration toutes les 2 semaines. Doses de XOLAIR (milligrammes par dose) administrées par injection sous-cutanée toutes les 2 semaines

Taux initial d'IgE (U/ml)	Poids corporel (kg)									
	>20-25	>25-30	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES - VOIR TABLEAU 2									
>100-200	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES - VOIR TABLEAU 2								225	300
>200-300	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES - VOIR TABLEAU 2				225	225	225	300	375	
>300-400	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES - VOIR TABLEAU 2			225	225	225	300	300	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3	
>400-500	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES - VOIR TABLEAU 2		225	225	300	300	375	375	ADMINISTRATION TOUTES LES 2 SEMAINES - VOIR TABLEAU 3	
>500-600	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES - VOIR TABLEAU 2		225	300	300	375	NE PAS ADMINISTRER - données non disponibles pour une recommandation de posologie			
>600-700	ADMINISTRATION TOUTES LES 4 SEMAINES - VOIR TABLEAU 2		225	225	300	375	NE PAS ADMINISTRER - données non disponibles pour une recommandation de posologie			

Forme circulante des antigènes membranaires : exemple du trastuzumab

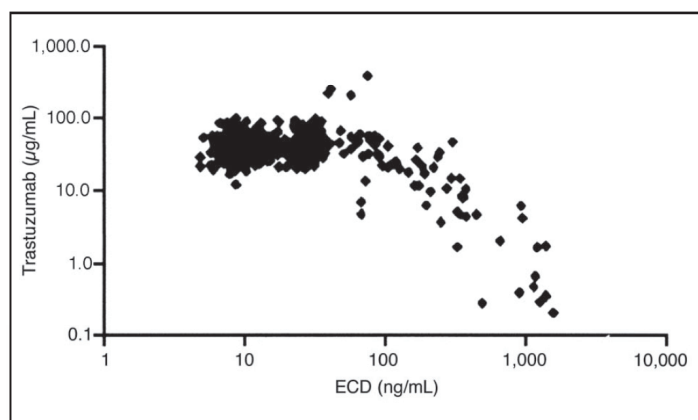


Fig 2. Comparison of the simulated serum trastuzumab concentrations following weekly and 3-weekly administration. ECD, extracellular domain.

Variabilité pharmacocinétique : nombre de sites antigéniques

Rituximab et
lymphome malin
non Hogkinien.

Table 4. Serum concentration of Rituximab vs. maximum lesion diameter and SPD at baseline.

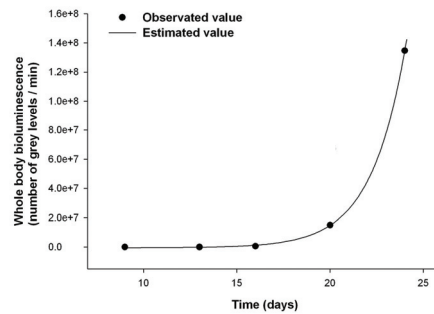
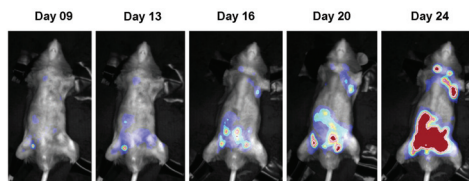
	Time	Max diameter				SPD baseline			
		n	Slope	Coeff.	P-value	n	Slope	Coeff.	P-value
Infusion 1	Pre	137	-0.0199	-0.047	0.589	137	-0.0013	-0.044	0.609
	Post	137	-6.034	-0.153	0.074	137	-0.3590	-0.128	0.137
Infusion 2	Pre	147	-4.137	-0.300	0.001 ^a	147	-0.5513	-0.486	< 0.001 ^a
	Post	147	-9.151	-0.170	0.040 ^a	147	-1.187	-0.268	0.001 ^a
Infusion 3	Pre	143	-7.943	-0.284	0.001 ^a	143	-0.7136	-0.352	< 0.001 ^a
	Post	143	-18.38	-0.238	0.004 ^a	143	-1.608	-0.287	0.001 ^a
Infusion 4	Pre	141	-11.98	-0.264	0.002 ^a	141	-1.118	-0.339	< 0.001 ^a
	Post	141	-16.88	-0.218	0.009 ^a	141	-1.412	-0.251	0.003 ^a
One week post-treatment	Follow-up	143	-12.31	-0.264	0.001 ^a	143	-1.635	-0.426	< 0.001 ^a
One month post-treatment	Follow-up	124	-7.567	-0.278	0.002 ^a	124	-0.8808	-0.407	< 0.001 ^a
Three month post-treatment	Follow-up	104	-2.154	-0.257	0.009 ^a	104	-0.2236	-0.333	0.001 ^a

^a Slope statistically significant at the $P < 0.05$ level.
SPD = Sum of the product of the diameters of the six largest lesions.

Berinstein NL, *Ann Oncol* 1998

Variabilité pharmacocinétique : masse antigénique

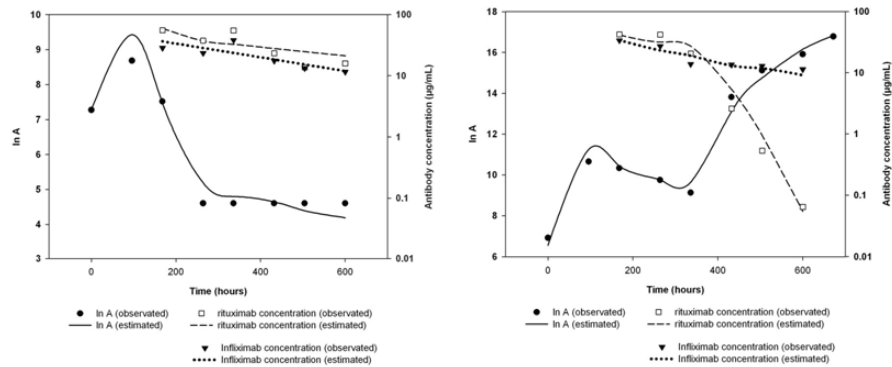
Souris inoculées avec cellules de lymphome porteuses du CD20 humain et luciférase



Daydé D et al. *Blood* 2009

Variabilité pharmacocinétique : masse antigénique

Souris inoculées avec cellules de lymphome porteuses du CD20 humain : injections d'infliximab et de rituximab



Daydé D et al. *Blood* 2009

Suivi Thérapeutique Pharmacologique

- Adaptation posologique individuelle à partir de la concentration
- Justification STP :
 - Variabilité pharmacocinétique
 - Faible index thérapeutique
 - Effet clinique difficile à apprécier
 - Connaissance des relations concentration - effet

Techniques ELISA

- Mesure des concentrations sériques des anticorps thérapeutiques
 - Rituximab, MabThera® (Blasco, Immunol Methods. 2007)
 - Bévacizumab, Avastin® (Garnier-Viougéat, Nephrol Dial Transplant 2007 ; Ternant, Ther Drug Monit, manuscrit)
 - Cétuximab, Erbitux® (Thariat, J Clin Oncol 2008 ; Cézé, Ther Drug Monit 2009)
 - Trastuzumab, Herceptin®
- Mesure des concentrations sériques des anticorps induits
 - Anticorps anti-rituximab
- Autres anticorps
 - IgE anti-galactose- α -1,3-galactose (anti-cétuximab).

Centre Pilote de suivi Biologique des Anticorps thérapeutiques (CePiBAC) du CHRU de Tours

- Plateforme pour le « monitoring » des anticorps thérapeutiques :
 - Mesure des concentrations sériques d'anticorps monoclonaux
 - Analyses pharmacocinétiques (calcul clairance, demi-vie, etc.)
 - Mesure des concentrations sériques des anticorps induits
 - Génotypage des Fc γ R, notamment FCGR3A

CENTRE PILOTE DE SUIVI BIOLOGIQUE DES ANTICORPS THERAPEUTIQUES

Prélèvements à adresser à : CePiBAc, Accueil de Biologie Centralisé
CHRU de Tours - 2 Boulevard Tonnelière 37044 Tours Cedex 9
Téléphone : 02 47 47 60 08

**Demande de dosage des anticorps thérapeutiques,
des anticorps induits et génotypages**

Médecin prescripteur :
Service :
Adresse :
Patient :
Prénom, Nom : Date de naissance :
Date de la prise de sang : Poids : Surface corp. (rituximab) :
Dose et date dernière injection : Traitement depuis (1^{ère} inj.) :
Posologie (exemple : 250 mg/2 semaines) :
Renseignements cliniques justifiant la demande et schéma thérapeutique utilisé :

Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie (Pr G. Paintaud, 02 47 47 60 07)

• 1 mL de sérum minimum (prélevés avant la perfusion*TO). Acheminement à température ambiante si envoyé dans les 48 h ; au-delà de 48 h, aliquoter (2 x 500 µL) et envoyer le sérum congelé.

Anticorps à doser (BHN150) :

infliximab
 adalimumab
 rituximab
 cétuximab
 bévacizumab
 trastuzumab

Heure de prélèvement :

TO (prélèvement avant la perfusion)
 TO et T2 heures après la fin de la perfusion
si demande calcul pharmacocinétique
(dans ce cas, indiquer les temps exacts de début et de fin de perfusion et le temps exact de la prise de sang sur ce bon et sur les tubes).

Laboratoire d'Immunologie (Pr H. Watier, 02 47 47 38 74)

• 1 mL de sérum minimum prélevés avant la perfusion. Acheminement à température ambiante si envoyé dans les 48 h ; au-delà de 48 h, aliquoter (2 x 500 µL) et envoyer le sérum congelé.

Anticorps induits à doser (BHN150 = BHN150, car l'interprétation du résultat nécessite de connaître la concentration de l'anticorps thérapeutique circulant résiduel) :

Dosage des anticorps anti-infliximab
 Dosage des anticorps anti-adalimumab
 Dosage des anticorps anti-rituximab
 Anticorps IgE anti α-GAL pour allergie cétuximab

Laboratoire d'Immunologie (Dr V. Gouilleux-Cruart, 02 34 37 89 93)

• 1 tube EDTA et un consentement signé du patient et du médecin pour analyser l'influence de facteurs génétiques

Génotypages (BHN80 = BHN 140 par génotypage)

IGHG1 CH1-359g/a (allotypes des IgG1, IGHG1 CH1-359g/a) sur la survie des anticorps induits par les traitements par infliximab, adalimumab, rituximab.
 FCGR3A (qui influence l'efficacité des anticorps cytolytiques)

paintaud@med.univ-tours.fr

d.petrot@chu-tours.fr