Comment évaluer un statut HER2 en 2015 ?

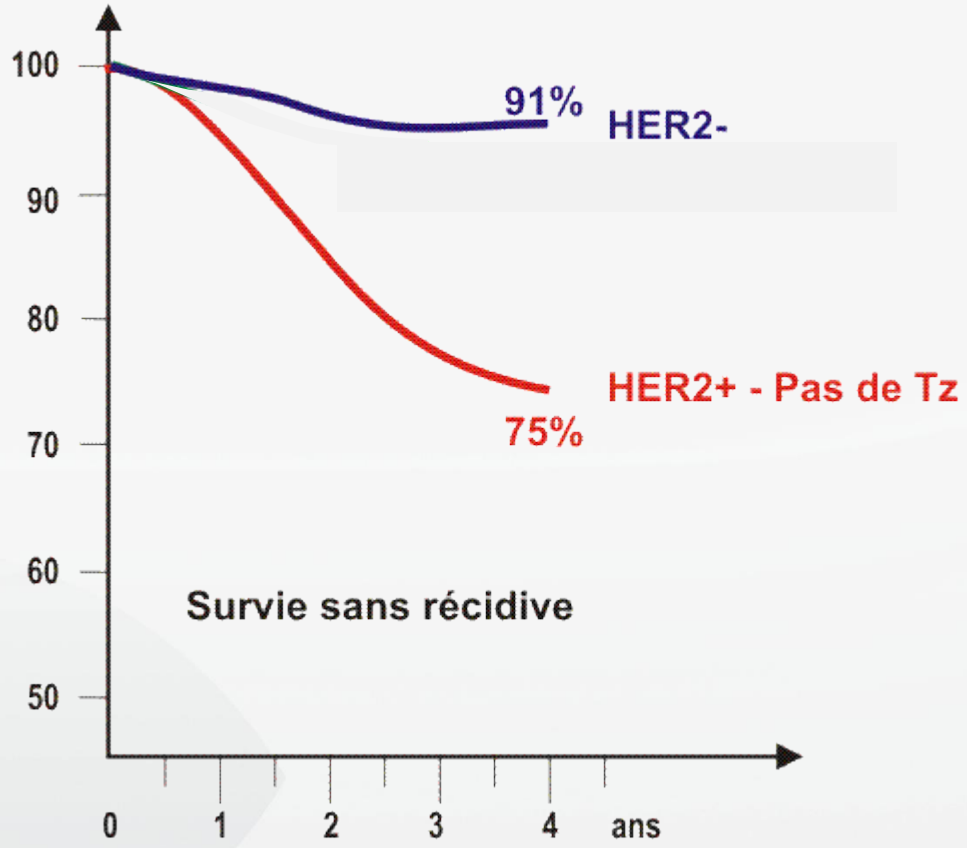
F. Boissière

02/10/2015

ICM
Institut régional du Cancer
Montpellier | Val d'Aurelle

Trastuzumab en adjuvant

HER2 : facteur pronostique péjoratif majeur

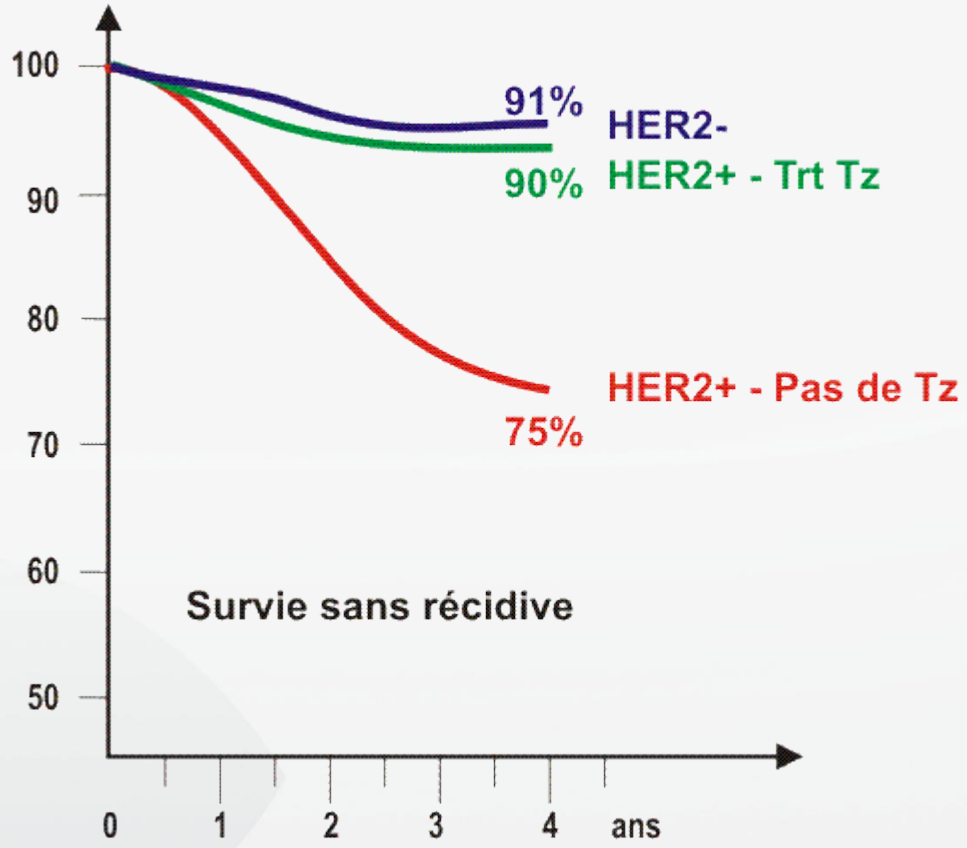


D'après Romond et al. NEJM, 2005
ClinicalTrials. gov numbers, NCT00004067 and NCT00005970

Trastuzumab en adjuvant

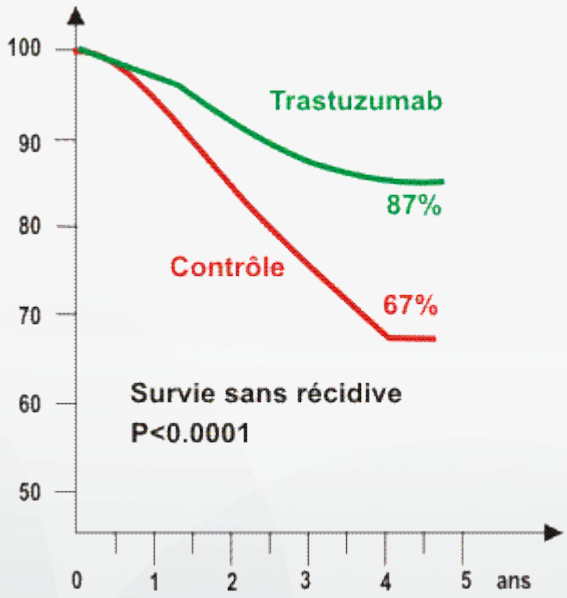
HER2 : facteur pronostique péjoratif majeur

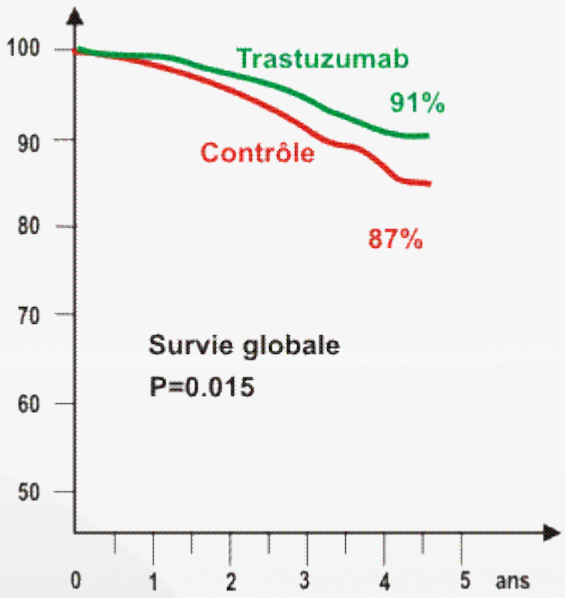
Trastuzumab : réverse le mauvais pronostic des tumeurs HER2+



D'après Romond et al. NEJM, 2005
ClinicalTrials. gov numbers, NCT00004067 and NCT00005970

Trastuzumab en adjuvant





D'après Romond et al. NEJM, 2005
ClinicalTrials. gov numbers, NCT00004067 and NCT00005970

Un peu de vocabulaire…

→ Surexpression :

Augmentation du nombre de récepteurs à la surface de la cellule

→ Amplification :

Augmentation du nombre de copies du gène dans le noyau

Dans >95% des cas : une amplification HER2 = surexpression HER2

<u>Epithélium normal :</u>
~20 000 récepteurs HER2/cellules

<u>Tumeur sein HER2+:</u>
Jusqu'à 1 à 2 millions récepteurs HER2/cellules

Importance de la détermination du statut HER2

→Identifier les patientes susceptibles de répondre au traitement

→ problème des faux négatifs

→Identifier les patientes qui ne vont pas répondre au traitement (effets secondaires, aspects médico-économiques)

→ problème des faux positifs

Recommandations

→ 2007: recommandations ASCO/CAP pour l'évaluation du statut HER2 (IHC et FISH)

- → Réduire le risque de faux positifs

→ 2013: mise à jour des recommandations ASCO/CAP

- → Eviter au maximum le risque de faux négatifs (modification des seuils, hétérogénéité tumorale, corrélations clinico-pathologiques)
- → Ajout de nouvelles méthodes (CISH, SISH)

→ 2014: recommandations GEFPICS (France)

HER2 Testing

→ Phase pré-analytique :

- ✓ Prise en charge de la biopsie/pièce opératoire (délai d'ischémie froide, circuits…)
- ✓ Fixation (type de fixateur, durée, décalcification…)
- ✓ Inclusion
- ✓ Préparation des lames (épaisseur, séchage…)

→ Phase analytique :

- ✓ IHC, HIS
- ✓ AQ (témoins, traçabilité, validation)

→ Interprétation :

- ✓ Scoring

HER2 Testing

→ Phase pré-analytique :

- ✓ Prise en charge de la biopsie/pièce opératoire (délai d'ischémie froide, circuits…)
- ✓ Fixation (type de fixateur, durée, décalcification…)
- ✓ Inclusion
- ✓ Préparation des lames (épaisseur, séchage…)

→ Phase analytique :

- ✓ IHC, HIS
- ✓ AQ (témoins, traçabilité, validation)

→ Interprétation :

- ✓ Scoring

Phase pré-analytique

Prise en charge de l'échantillon:

- ✓ Temps d'ischémie froide (patient ←→ fixateur)
  - → Doit être le plus court possible
    - → Quelques minutes pour les biopsies
    - → ≤ 1 heure pour les PO

    } Traçabilité (heure début/fin)
  - → PO : Nécessite une prise en charge spécifique (/ex mastectomie)

Phase pré-analytique

Prise en charge de l'échantillon:

- ✓ Temps d'ischémie froide (patient ←→ fixateur)
  - → Doit être le plus court possible
    - → Quelques minutes pour les biopsies
    - → ≤ 1 heure pour les PO

    } Traçabilité (heure début/fin)
  - → PO : Nécessite une prise en charge spécifique (/ex mastectomie)

Phase pré-analytique

Prise en charge de l'échantil

- ✓ Temps d'ischémie fr
  - → Doit être le plus cou
    - → Quelques minutes p
    - → ≤ 1 heure pour les PO
- ✓ Fixation
  - → Fixateur : formol neutre tamponné 10%

Formol = solution saturée de formaldéhyde (40% Volume/volume ou 37% masse/volume).
Formol neutre 10% = solution diluée à 10% (4% ou 3,7% formol)

Phase pré-analytique

Prise en charge de l'échantillon:

- ✓ Temps d'ischémie froide (patient ←→ fixateur)
  - → Doit être le plus court possible
    - → Quelques minutes pour les biopsies
    - → ≤ 1 heure pour les PO

    } Traçabilité (heure début/fin)
- ✓ Fixation
  - → Fixateur : formol neutre tamponné 10%
  - → Durée : minimum 6h; maximum 72h
- ✓ Décalcification
  - → Maîtrise des concentrations (EDTA, acide formique) et de la durée
- ✓ Préparation des lames
  - → Epaisseur des coupes (+++ pour HIS) : 3 – 5 µm
  - → Séchage
  - → Conservation (<15 jours, +4°C)

HER2 Testing

→ Phase pré-analytique :

- ✓ Prise en charge de la biopsie/pièce opératoire (délai d'ischémie froide, circuits…)
- ✓ Fixation (type de fixateur, durée, décalcification…)
- ✓ Inclusion
- ✓ Préparation des lames (épaisseur, séchage…)

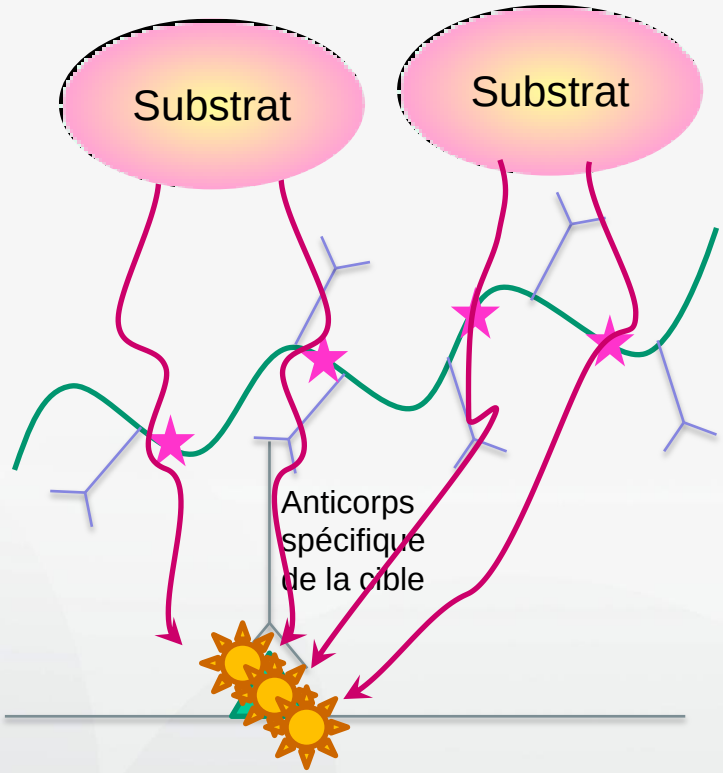
→ Phase analytique :

- ✓ IHC, HIS
- ✓ AQ (témoins, traçabilité, validation)

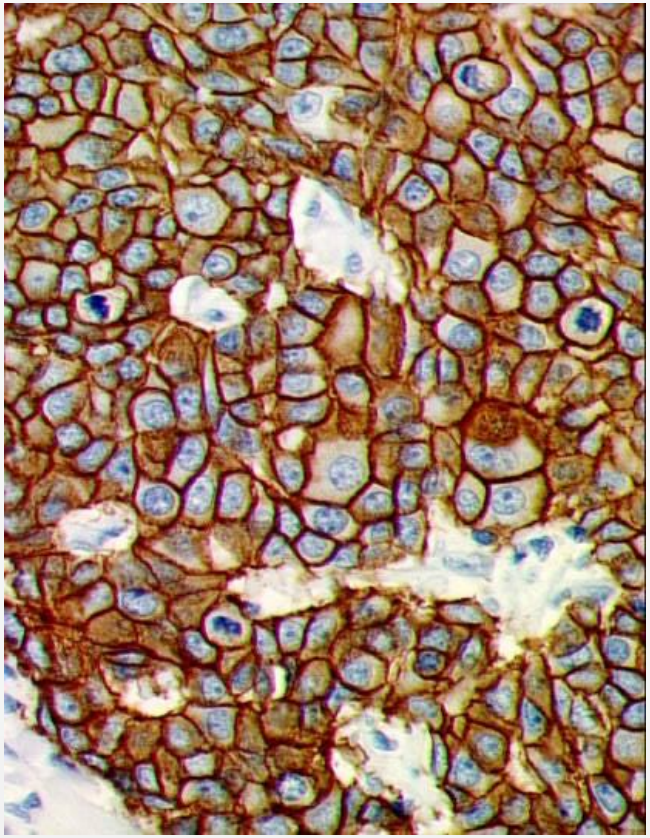
→ Interprétation :

- ✓ Scoring

Immunohistochimie



Polymère couplé à des anticorps secondaires et à une enzyme spécifique



→ Expression d'une protéine

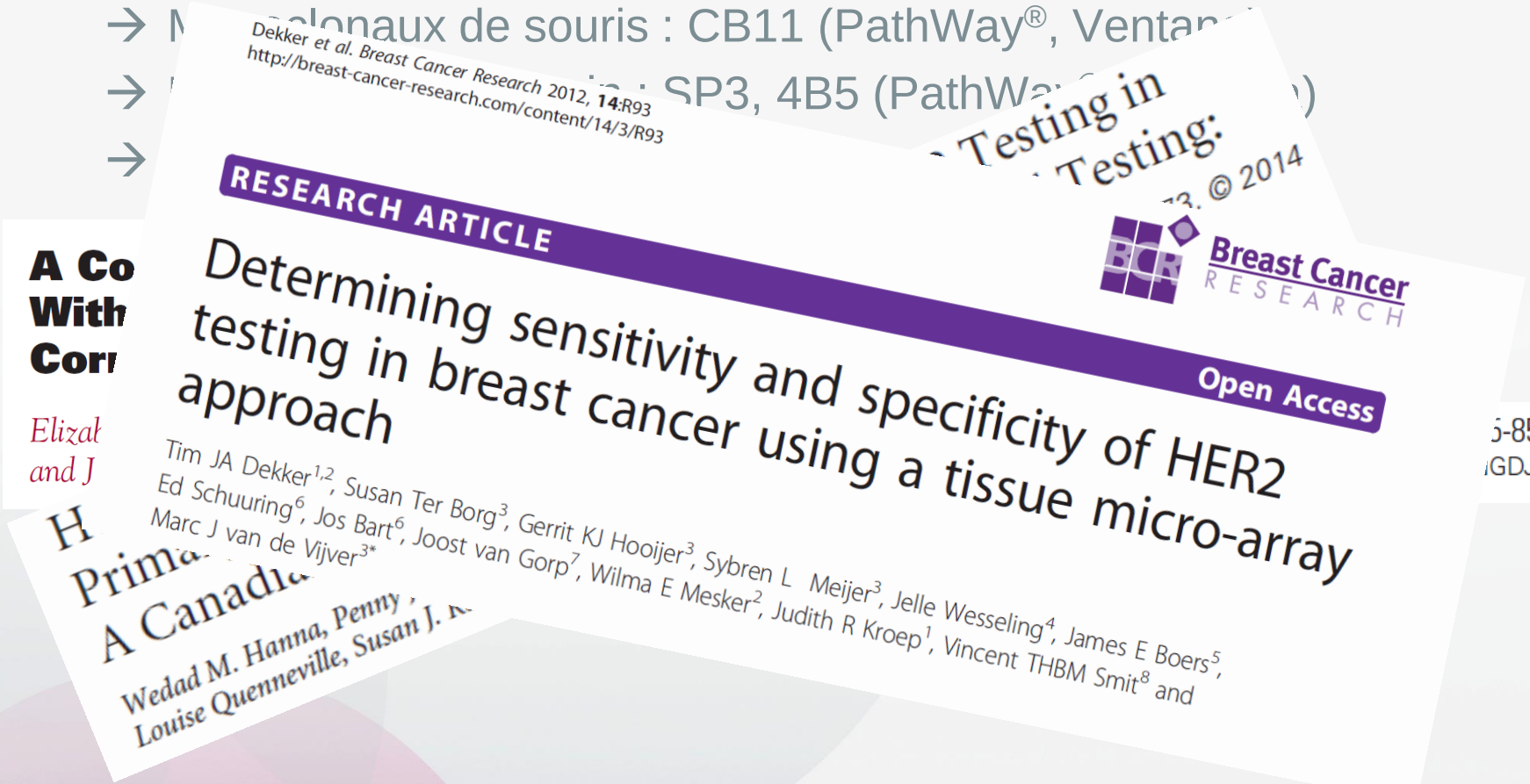
Immunohistochimie

Plusieurs Ac anti-HER2 commercialisés

→ M… …clonaux de souris : CB11 (PathWay®, Ventan…

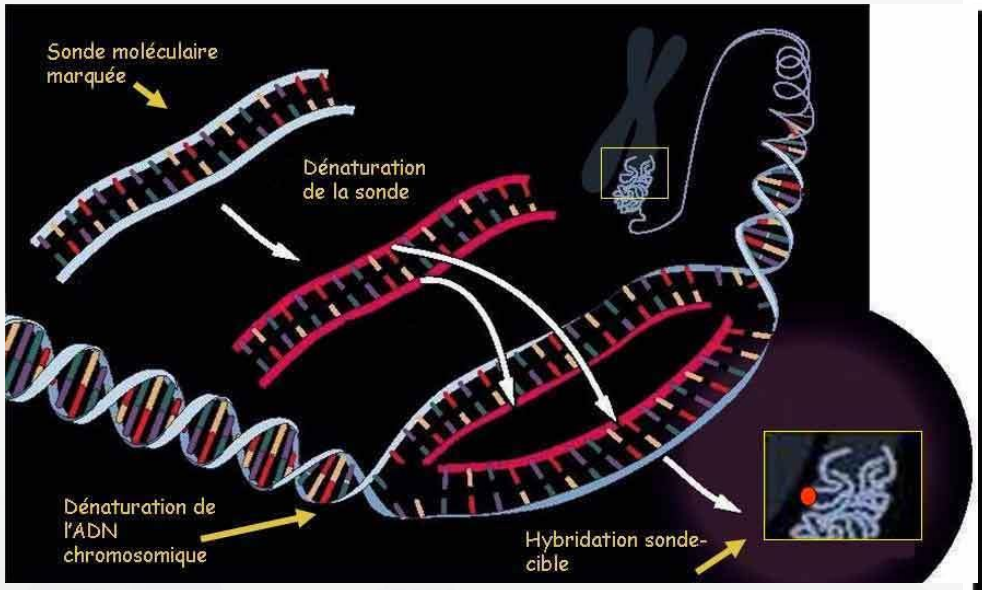
→ … : SP3, 4B5 (PathWa… …)

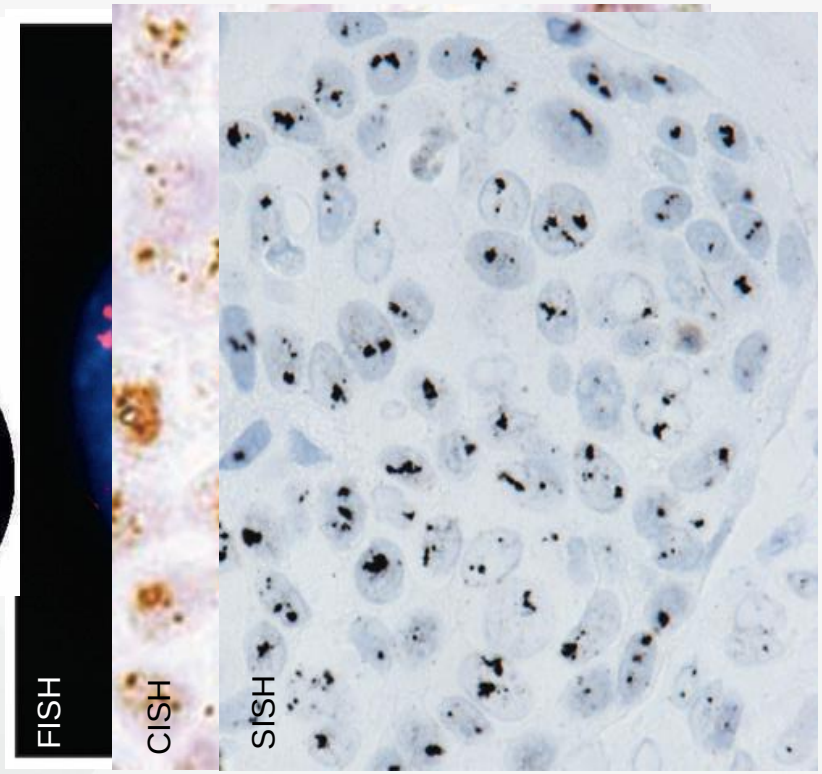
→ …



→ Aucun test recommandé par les sociétés savantes

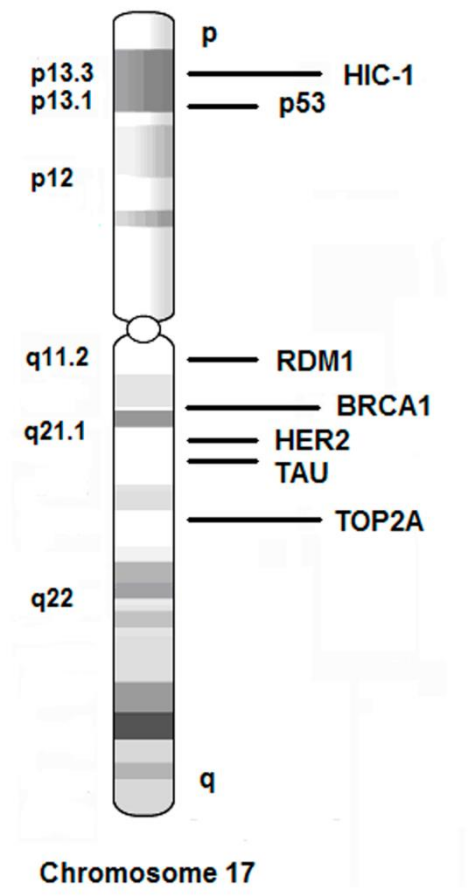
Hybridation *in situ*

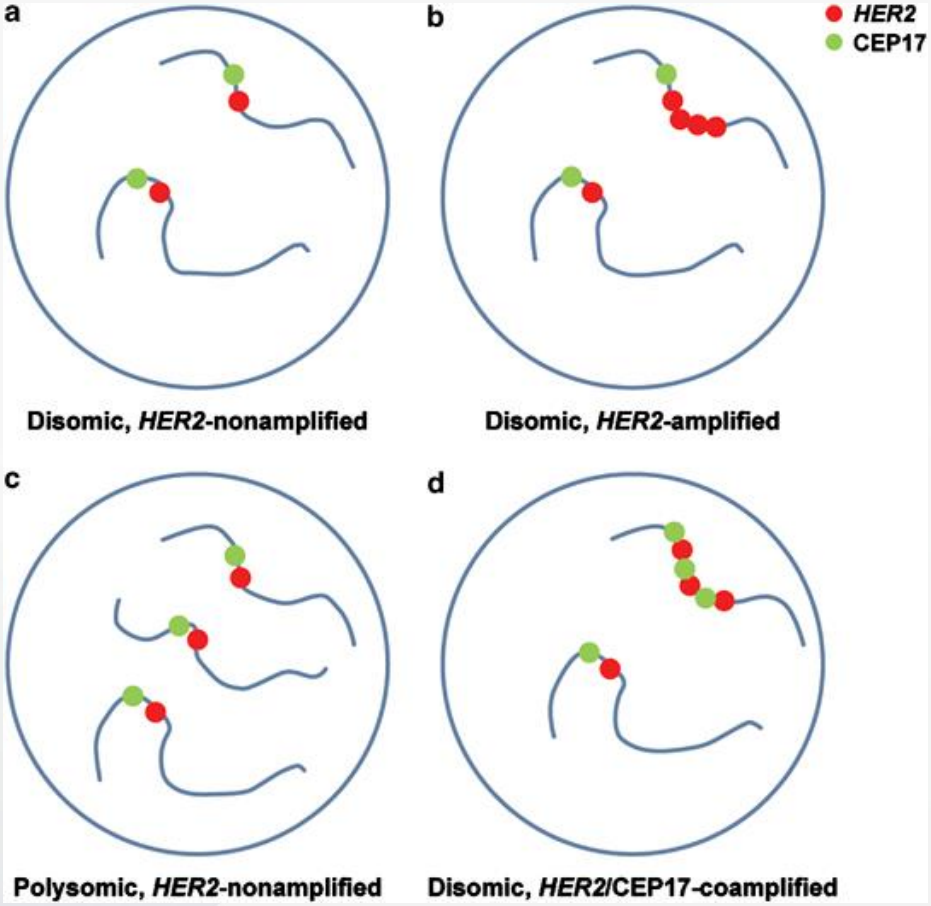




→ Amplification d'un gène

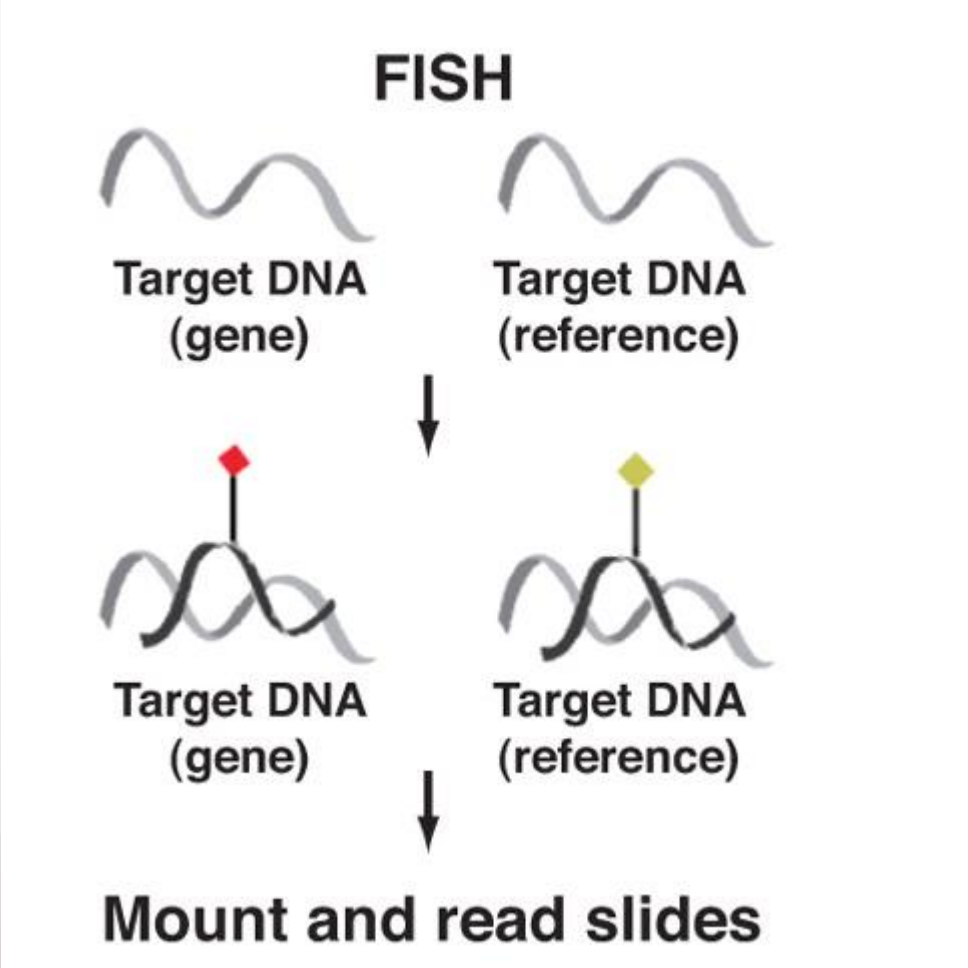
Amplification/polysomie

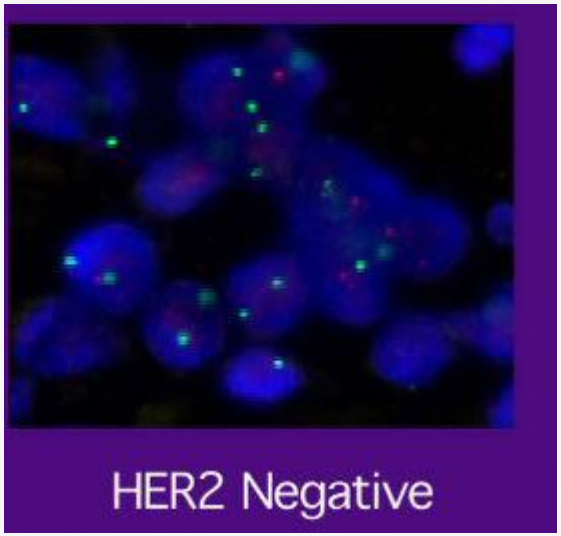


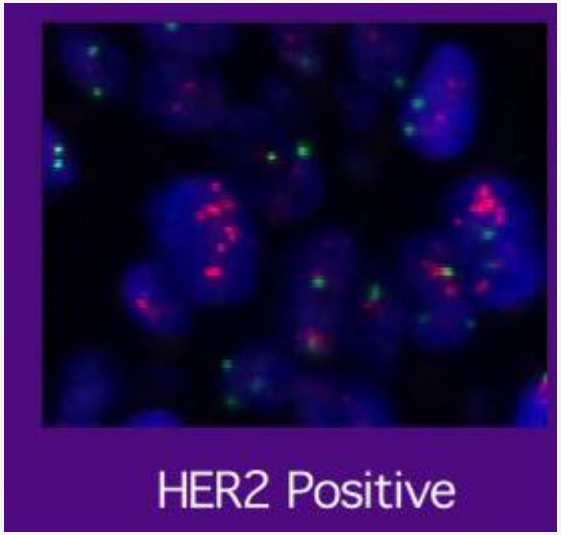


Hanna et al., *Modern Pathology* (2014)

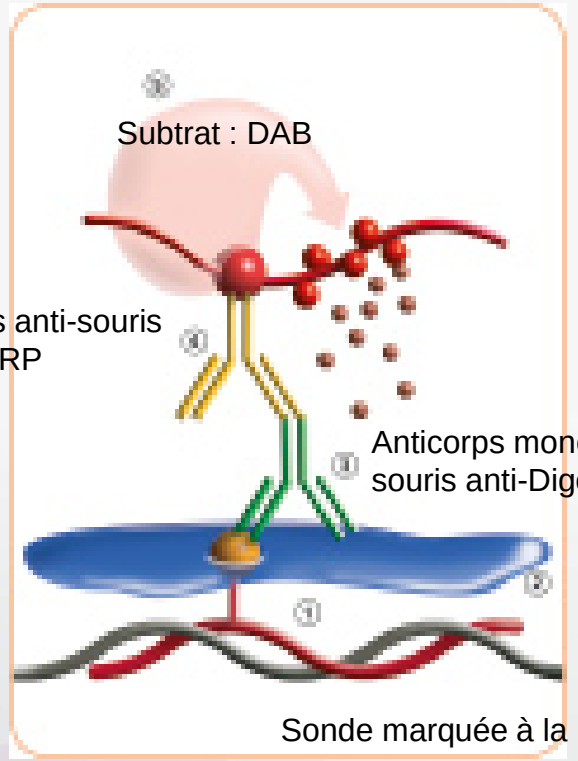
FISH

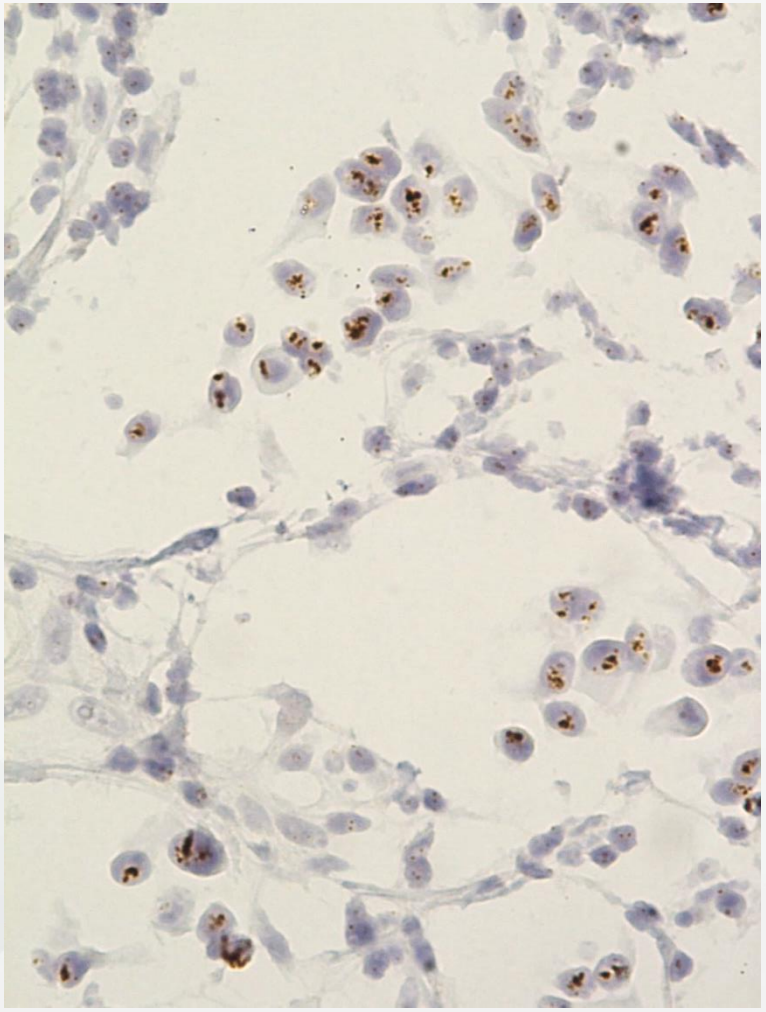

FISH
Target DNA (gene)
Target DNA (reference)
Target DNA (gene)
Target DNA (reference)
Mount and read slides


HER2 Negative


HER2 Positive

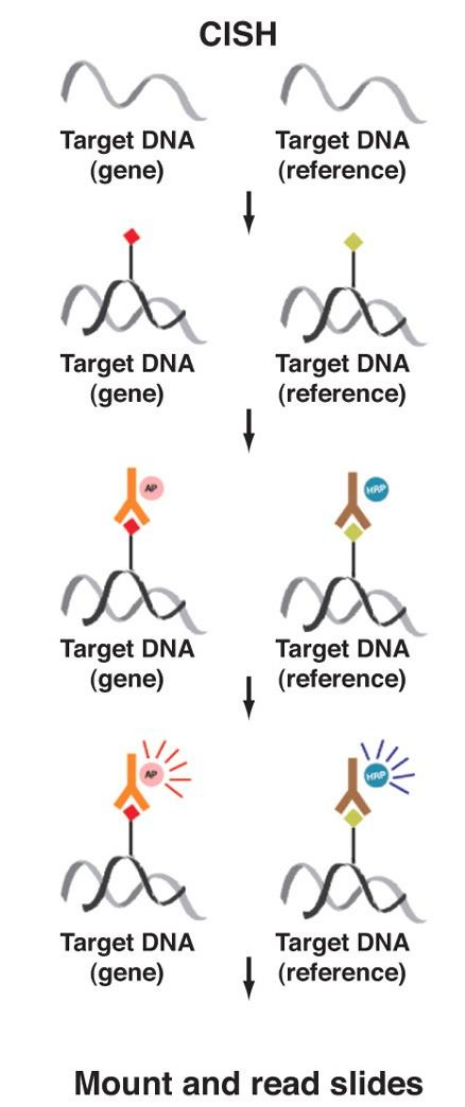
Single - CISH

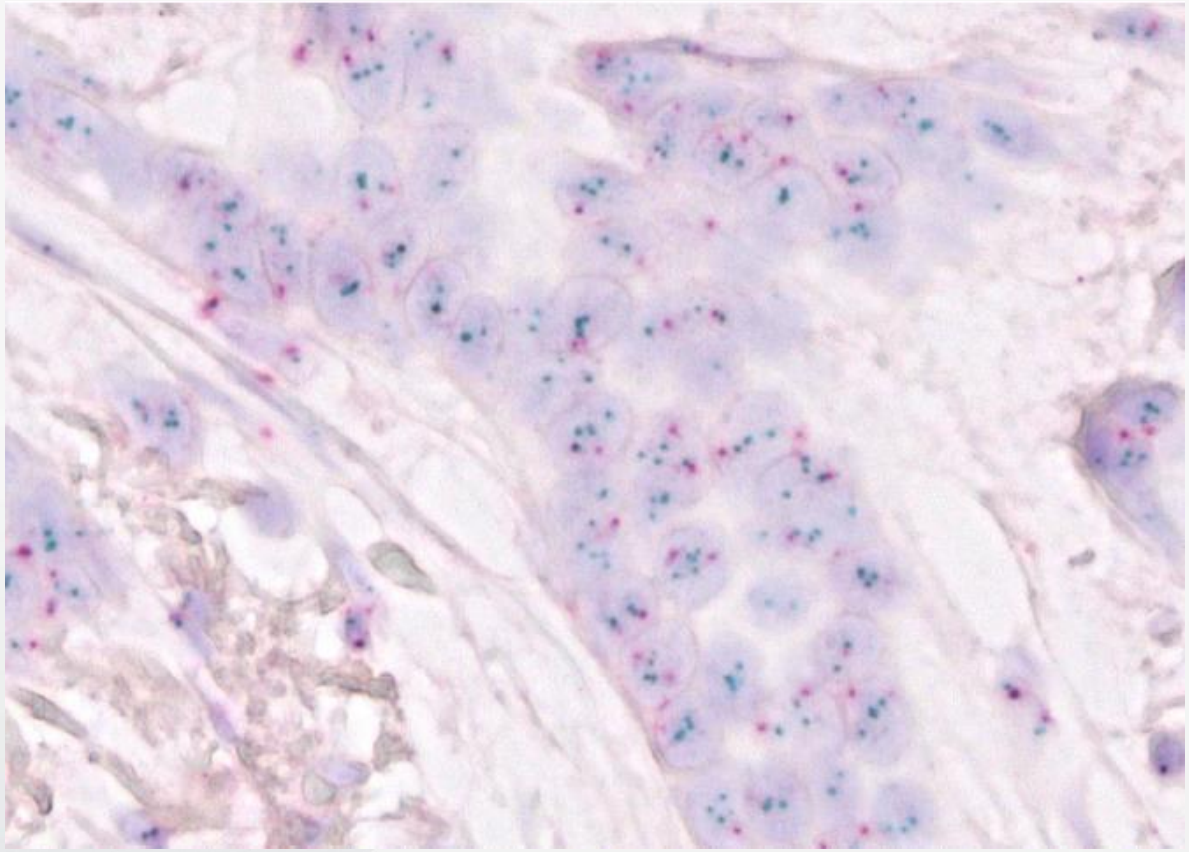




HER2

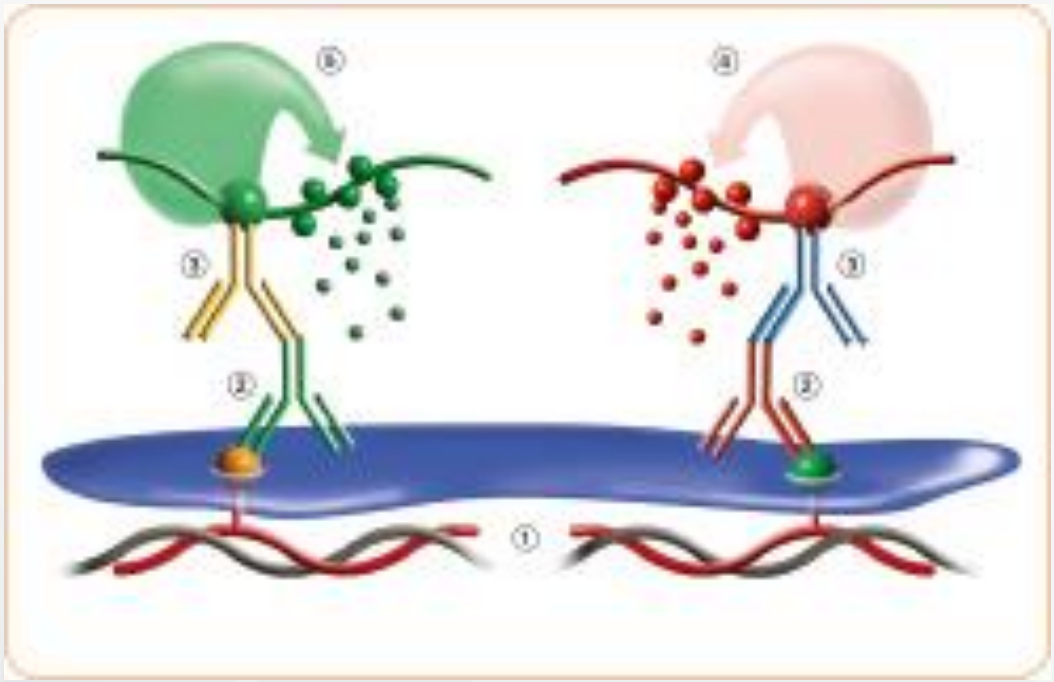
Dual - CISH

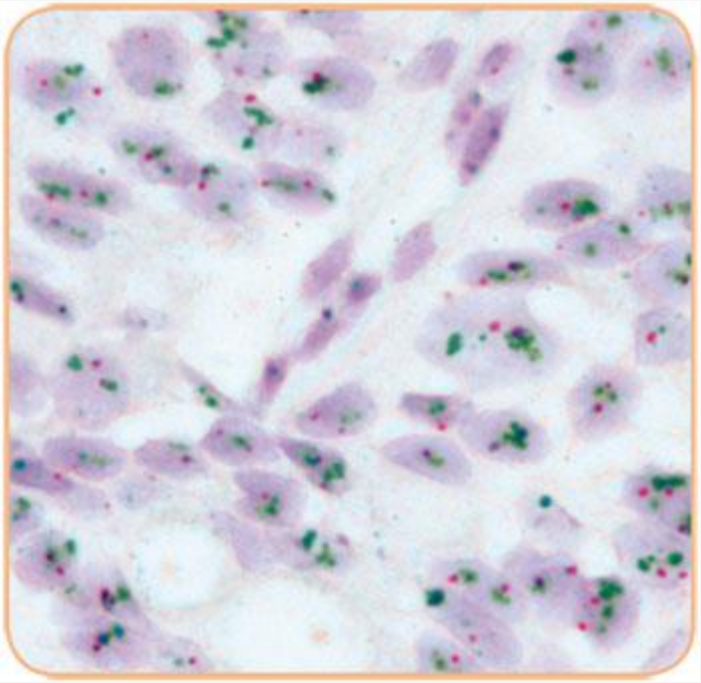




HER2/C17

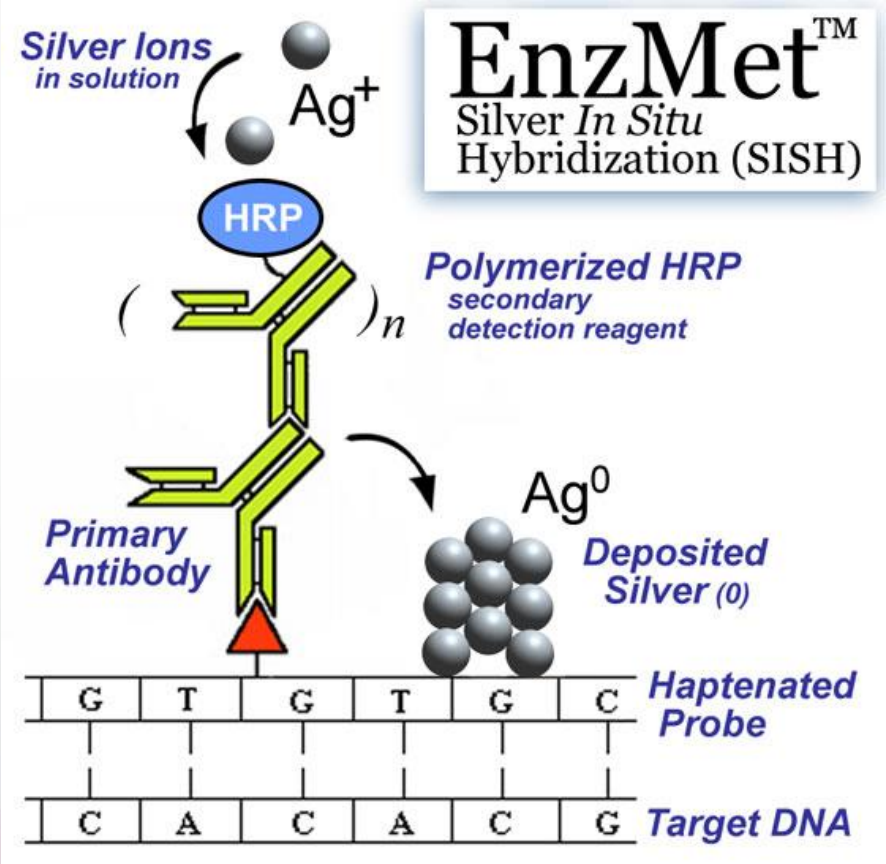
Dual - CISH

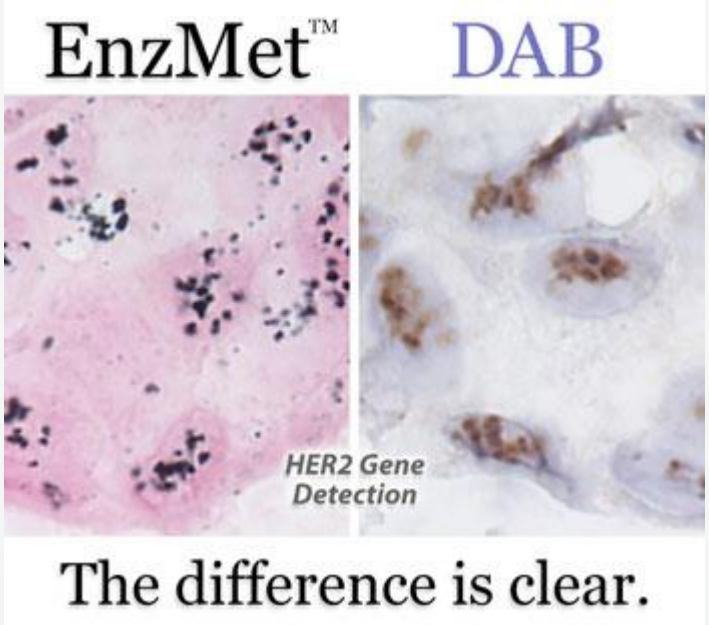




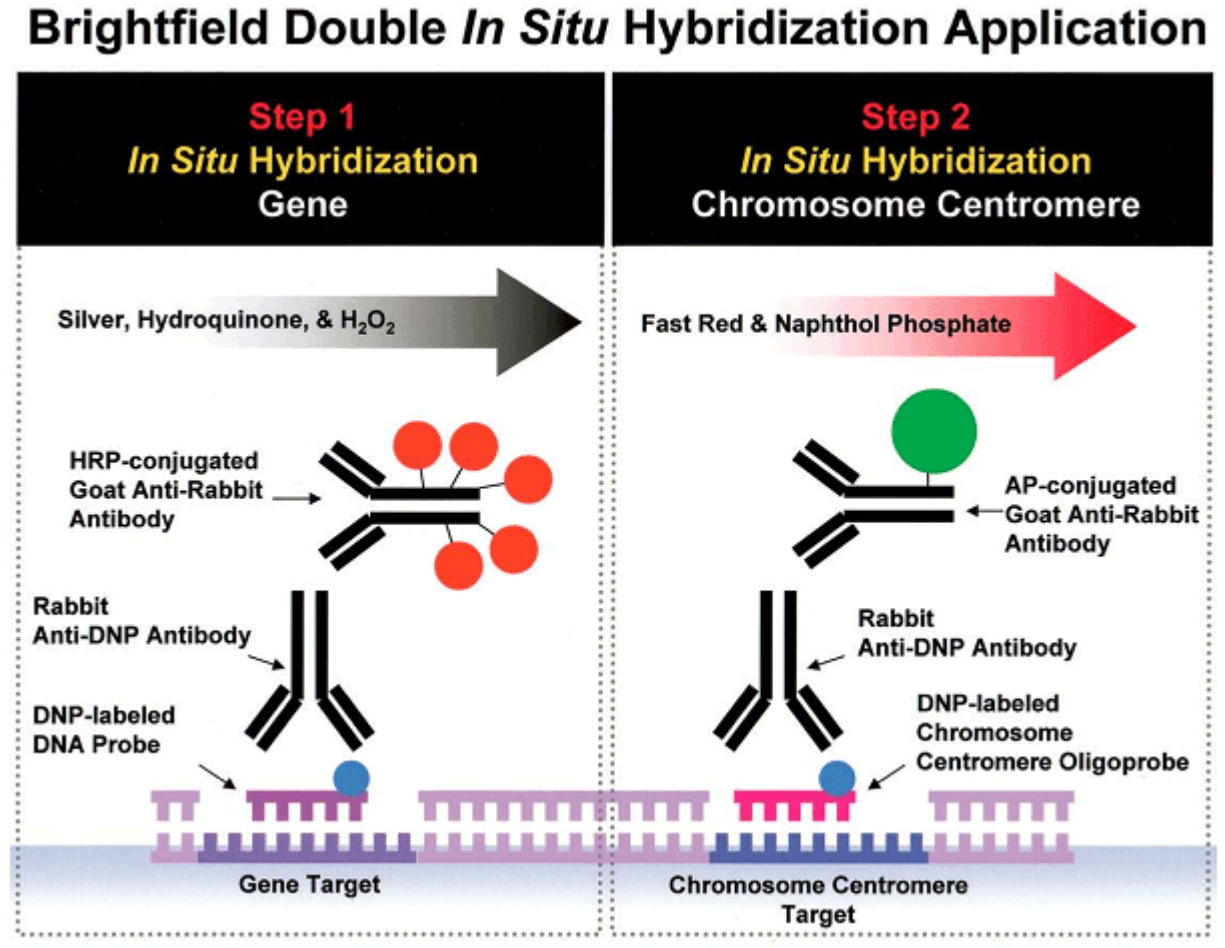
HER2/C17

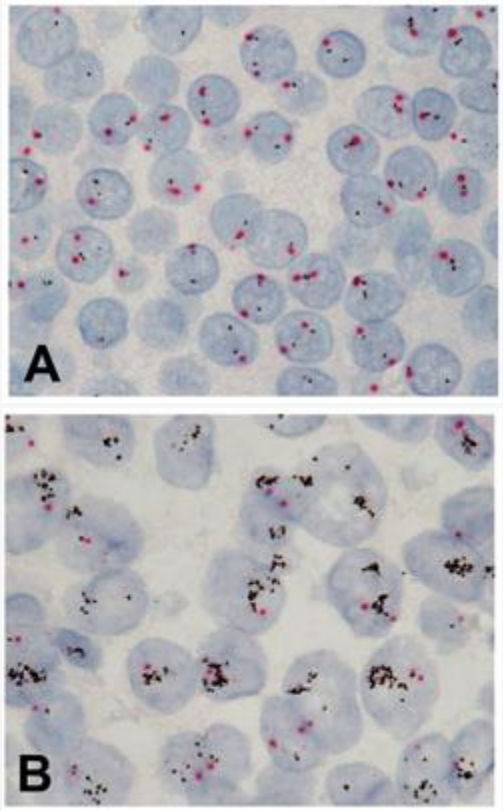
SISH ou BrISH





Dual SISH ou BrISH





HER2/C17

Quelle ISH?

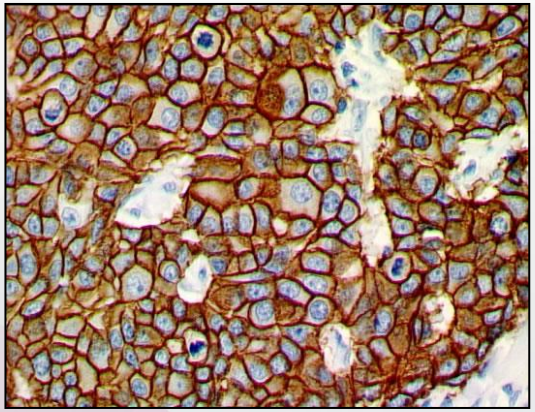
	FISH	CISH	SISH
Observation simultanée morphologie et signaux	✗	✓	✓
Equipement (microscope classique)	✗	✓	✓
Rapidité d'interprétation	✓	✓	✓
Résolution	✓	✗	✓
Stockage des lames (signaux permanents)	✗	✓	✓
Robustesse	✓	✓	✗

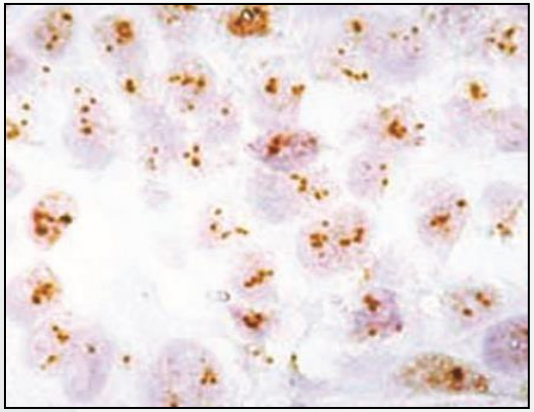
→ Aucun test recommandé par les sociétés savantes

Phase analytique

Assurance qualité:

- ✓ Traçabilité
  - → Type de fixateur (N°lot), temps d'ischémie froide, durée de fixation
- ✓ Validation IHC par ISH
  - → A la mise en place initiale (20-40 cas HER2+ et HER2-)
  - → A toute modification du protocole





Phase analytique

Assurance qualité:

- ✓ Traçabilité
  - → Type de fixateur (N°lot), temps d'ischémie froide, durée de fixation
- ✓ Validation IHC par ISH
  - → A la mise en place initiale (20-40 cas HER2+ et HER2-)
  - → A toute modification du protocole
- ✓ Témoins
  - → Grouper les techniques, travailler par lots
  - → Inclure un témoin externe (bloc multi-tissulaire)
  - → Inclure un témoin interne /lame
- ✓ Contrôle qualité
  - → Programme externe (https://www.afaqap.fr)
  - → Seuil minimal coût efficace (250 IHC; 100 HIS)
  - → Surveillance taux de HER2+

Taux HER2+

CANALAIRES

T1a/b (<1 cm) :	9%
< 2cm :	10-15%
>2 cm :	20-25%
Grade I	5%
Grade II	10-17%
Grade III	29%
N-	9-20%
1-3 N+	16-21%
≥ 4N+	28%

AUTRES TYPES

Lobulaire	<5%
Tubulaire	0%
Médullaire, basal-like	0%
BRCA1 mut	0%
BRCA2 mut	6%
Cancer inflammatoire	30%
Sein Homme	11 à 30%

Bartlett et al., 2007
Penault-Llorca et al., 2008
Rodrigues et al., 2010
Ignatiadis et al., 2012

Surveillance du taux d'HER2

Surveillance du taux d'HER2

Institut régional du Cancer Montpellier | Val d'Aurelle

afAQap — HERFrance

Utilisateur : Structure 003 Dernière connexion : 24/02/2012 Page précédente Sommaire Aide Demande d'information Quitter

HER2 | RO | RP | Ki-67

2 Sélectionner le type de données (HER2, RO, RP, Ki-67)

Exporter — Cette fonction permet d'exporter les données du tableau

4 Sélectionner les critères de tri des cas

Afficher par : Type tumoral / Grade / Taille

- ☑ Bloc interne
- ☑ Bloc externe (sous-traitance régulière)
- ☑ Bloc externe (examen ciblé de recours)
- ☑ Bloc d'origine « Non renseignée »

Naviguer : HER2 > Type tumoral

3 Choisir une période puis « Actualiser »

Période du 24-01-2012 au 24-02-2012 Actualiser

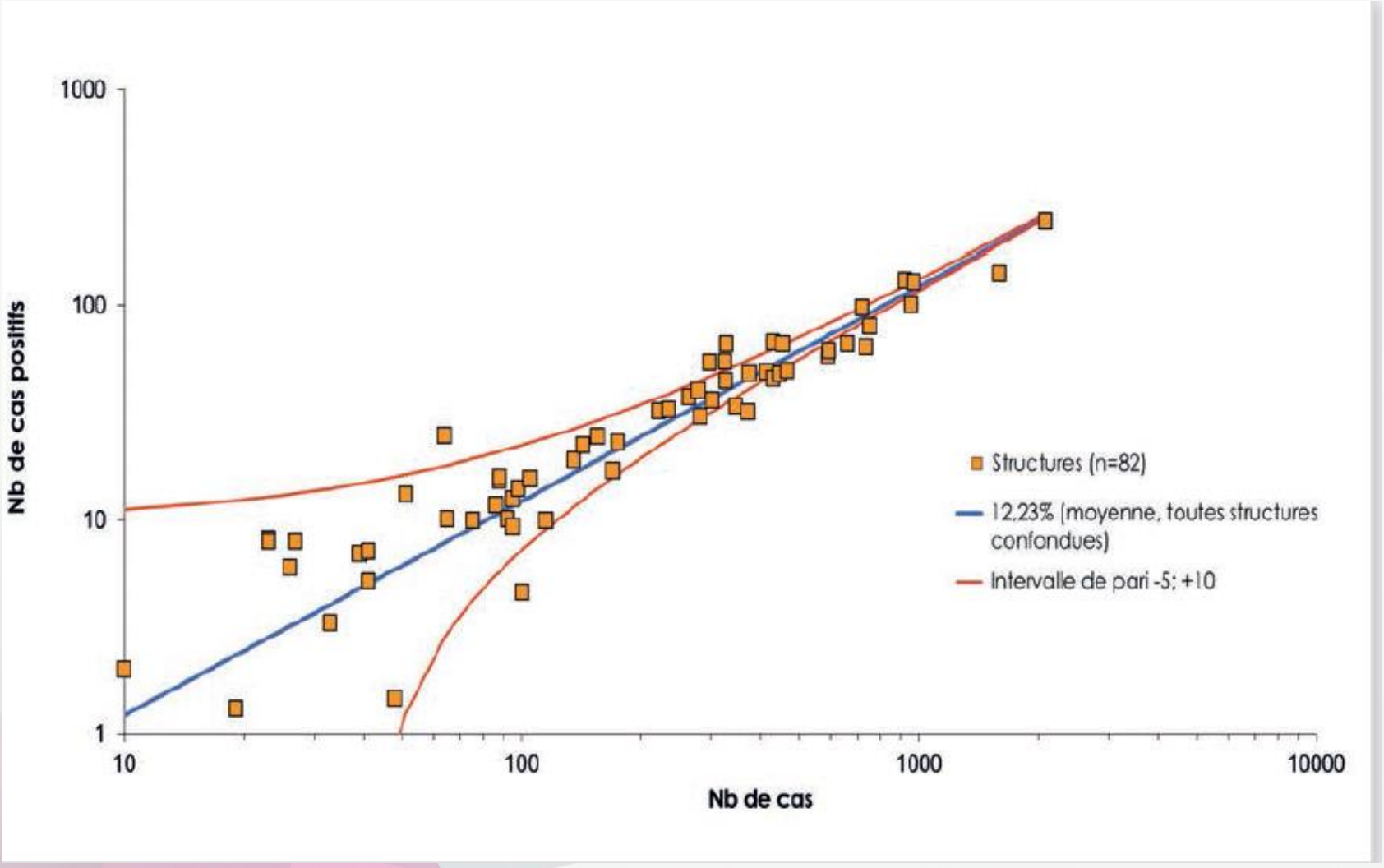
Données de la structure cas 49 total en % : 100

Données nationales cas 74 total en % : 100

5 Cliquer pour afficher le détail

	Données de la structure			Données nationales		
	Cas	% cas	Intervalle de confiance (en %)	Cas	% cas	Intervalle de confiance (en %)
Canalaire NOS	5	21	11.4	16	40	11.16
Lobulaire	5	21	11.4	7	18	8.75
Mucineux	6	25	12.12	6	15	8.14
Tubuleux	4	17	10.52	7	18	8.75
Autre	4	17	10.52	4	10	6.84
Non renseigné	25	51		34	46	
Tous types	49	100		74	100	

Surveillance du taux d'HER2



Autres techniques

- q-PCR
- RT-q-PCR
- CGH
- microArrays

Non validées (limités aux projets de recherche et aux essais cliniques)

Qui tester ?

- Tout cancer du sein invasif (biopsie)
  - ✓ Quel que soit sa taille,
  - ✓ Quel que soit le type histologique,
  - ✓ Quel que soit l'âge de la patiente
- Toute récidive métastatique accessible à la biopsie
- Tumeurs grade I RH+ ou types histologiques tubuleux, lobulaires, mucineux pour lesquels la biopsie était initialement HER2+
- Toute pièce opératoire pour lesquelles la biopsie était initialement RH- HER2-.

Quelle stratégie?

- IHC : test de screening (1ère intention)
  - ✓ Négatif : 0, 1+
  - ✓ Positif : 3+
  - ✓ Equivoque : 2+
- HIS : pour classer les cas 2+
  - ✓ 2+ amplifié
  - ✓ 2+ non amplifié
  - ✓ 2+ équivoque
- HIS : pour classer aussi pour les ‘’bizarreries’’…

HER2 Testing

→ Phase pré-analytique :

- ✓ Prise en charge de la biopsie/pièce opératoire (délai d'ischémie froide, circuits…)
- ✓ Fixation (type de fixateur, durée, décalcification…)
- ✓ Inclusion
- ✓ Préparation des lames (épaisseur, séchage…)

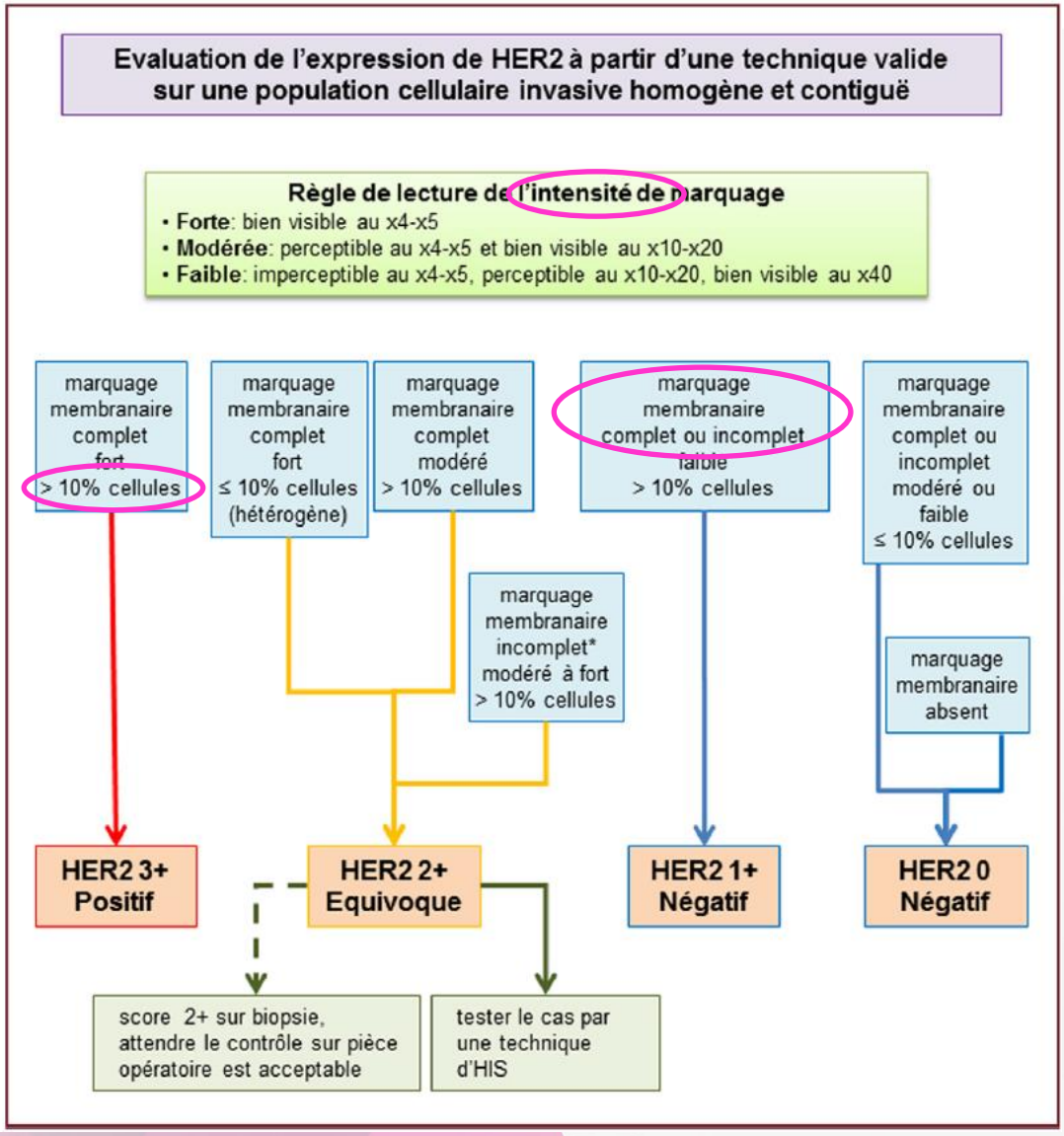
→ Phase analytique :

- ✓ IHC, HIS
- ✓ AQ (témoins, traçabilité, validation)

→ Interprétation :

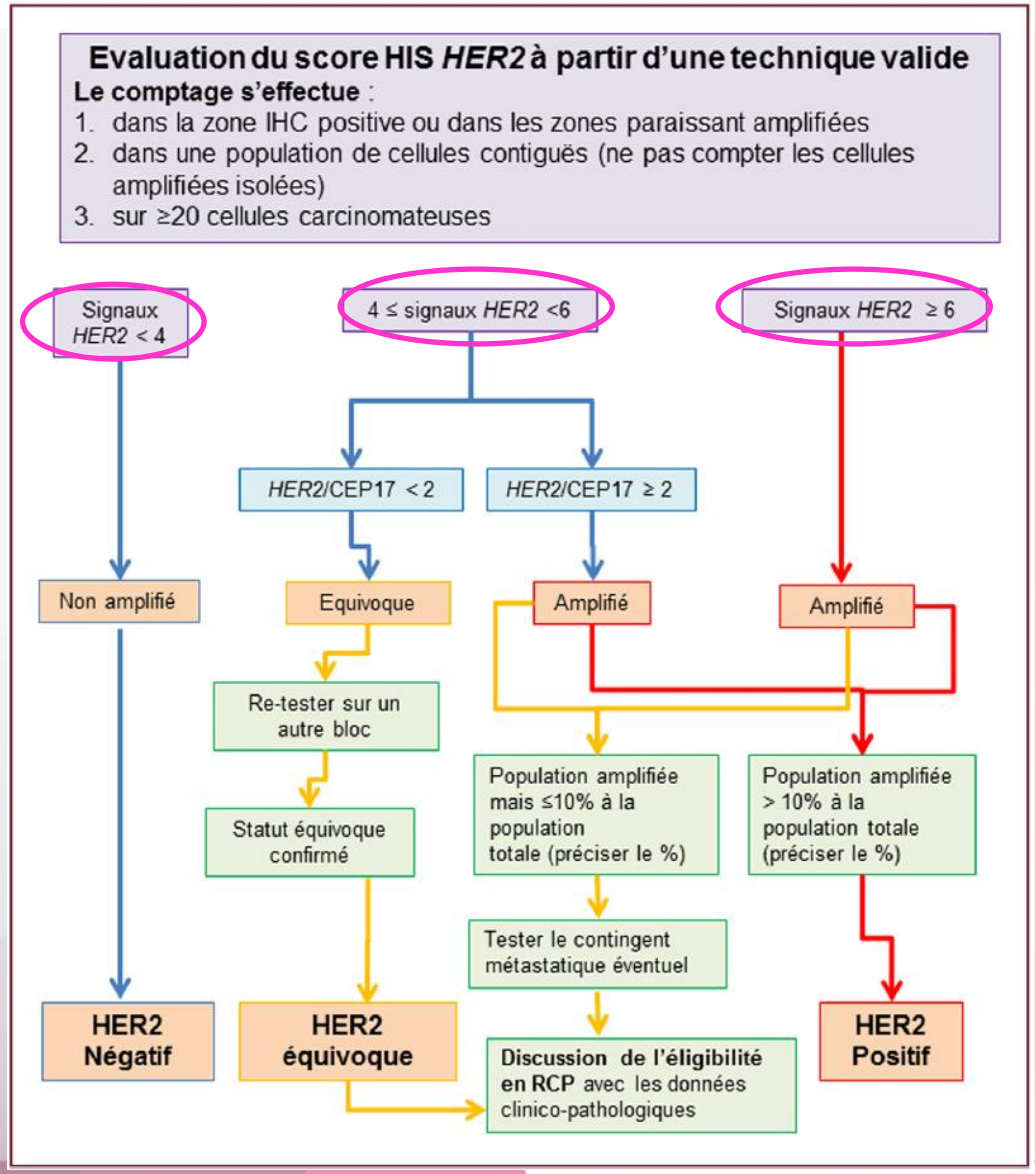
- ✓ Scoring

Score HER2 en IHC



Recommandations GEFPICS, 2014

Score HER2 en HIS



Recommandations GEFPICS, 2014

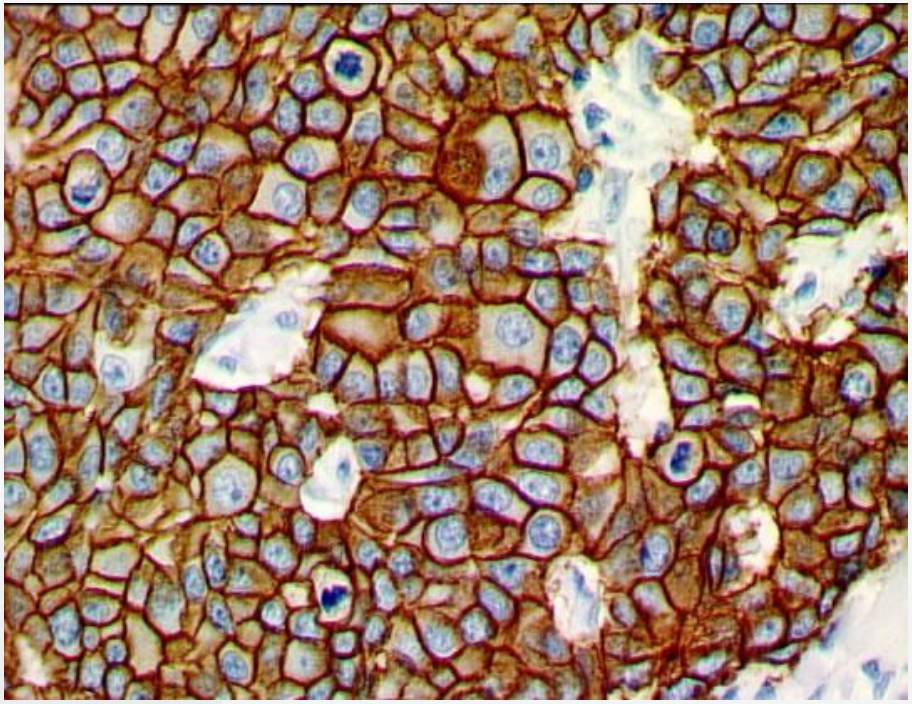
Cas des HER2 2+

5 à 15% des cas testés en IHC

→ 15 à 30% : faible amplification

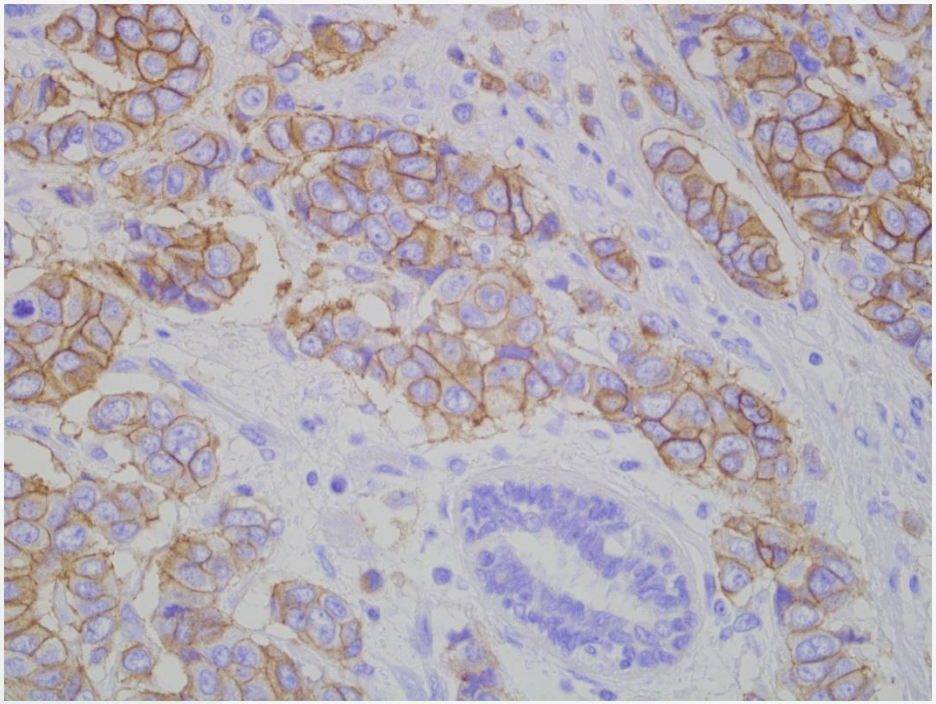
→ 70 à 85% : pas d'amplification

Quizz



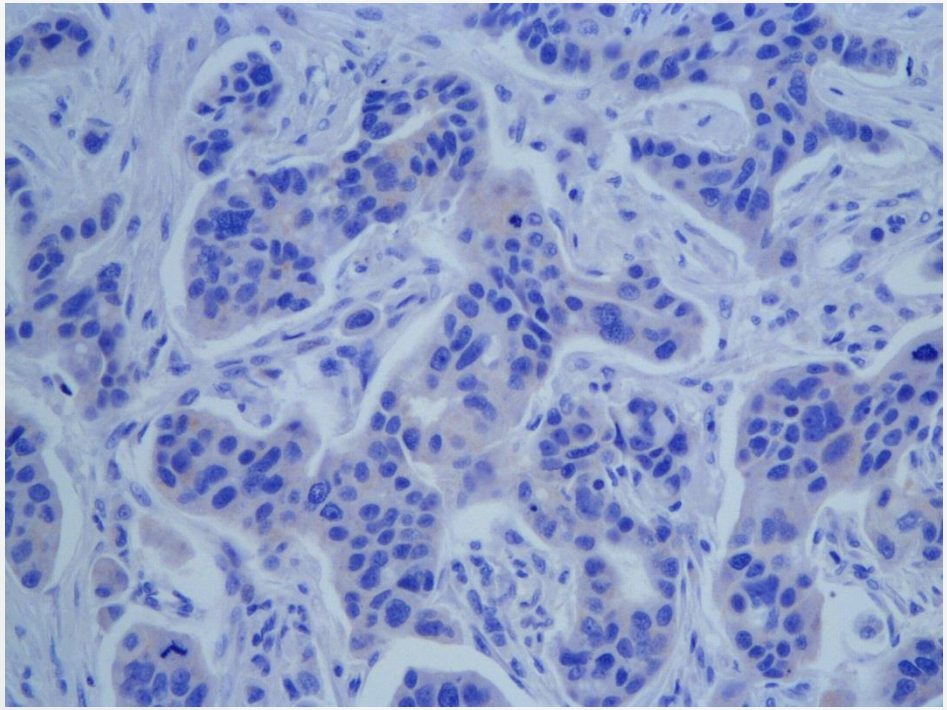
3+

Quizz



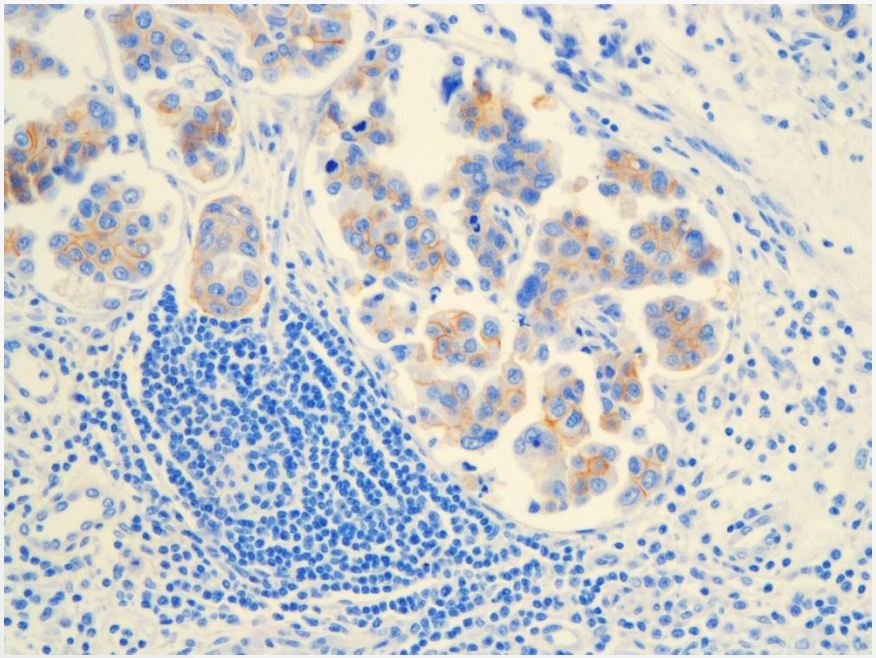
3+

Quizz



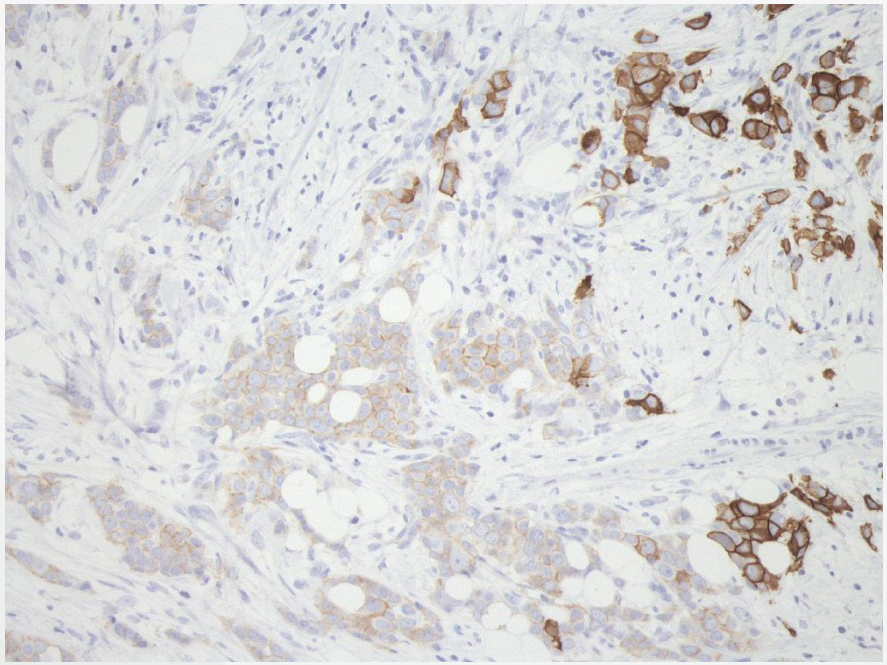
0

Quizz



2+

Quizz

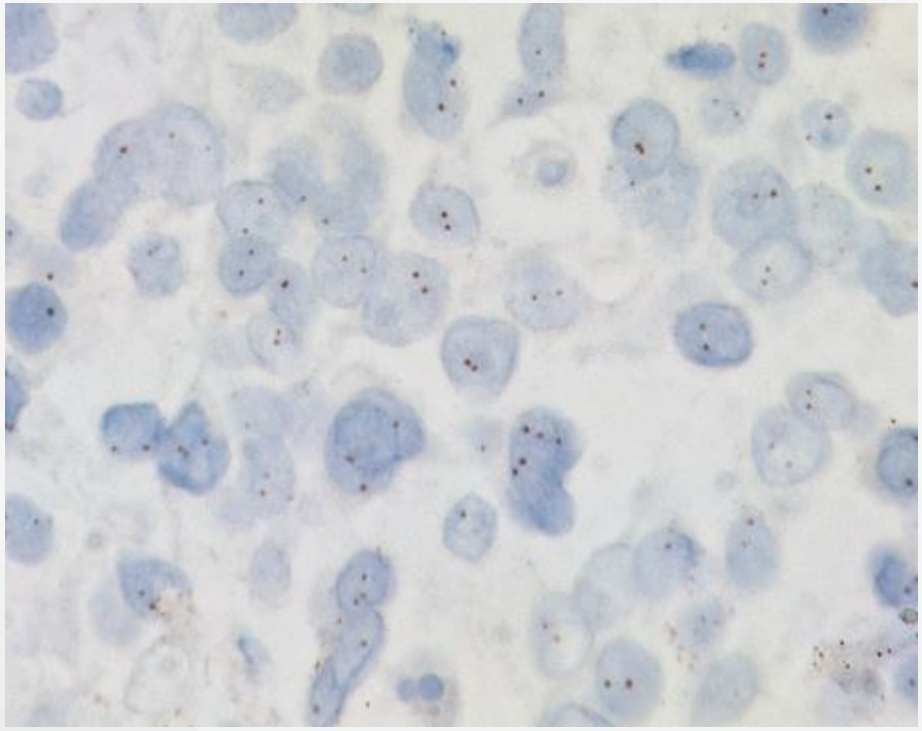


Cas hétérogène

→ Tester autres blocs (ou N+)

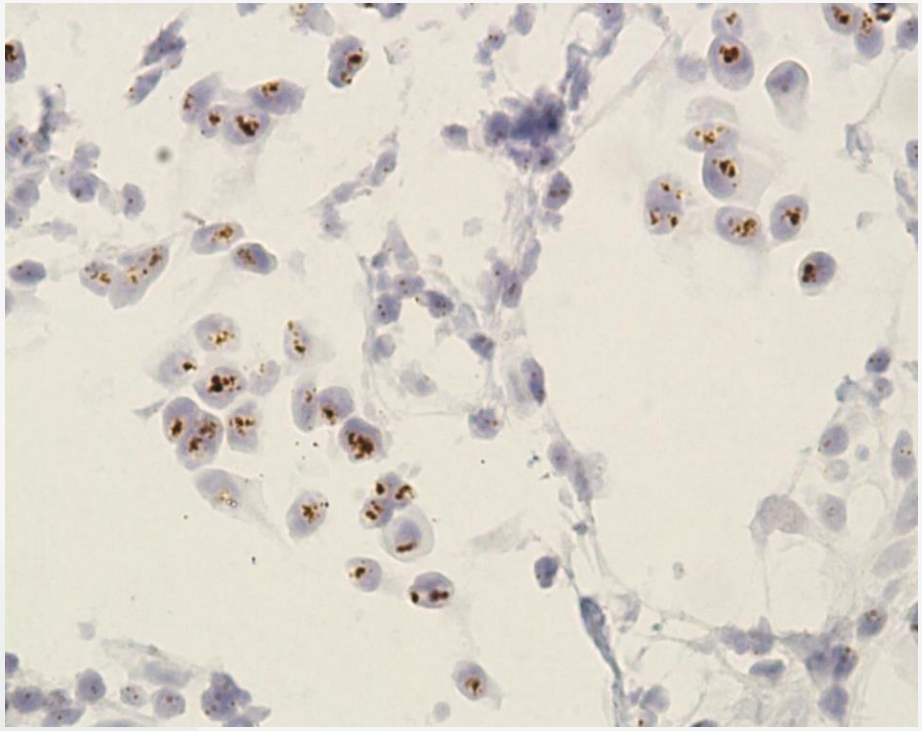
→ HIS

Quizz



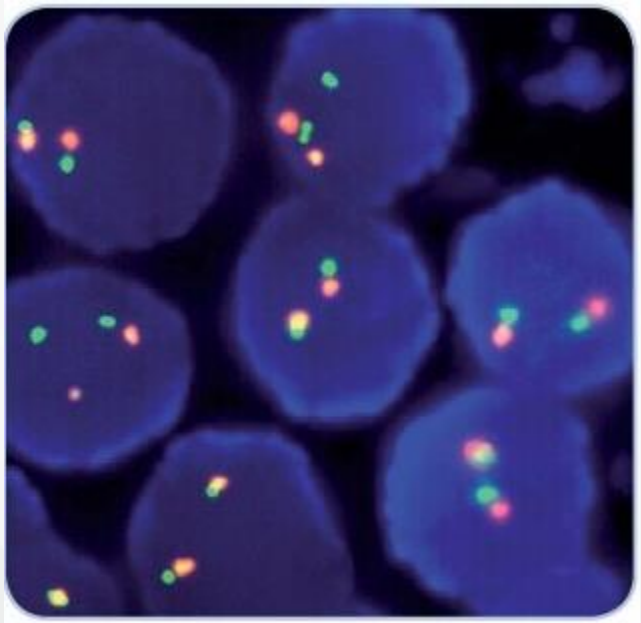
HER2 non amplifié

Quizz



HER2 amplifié

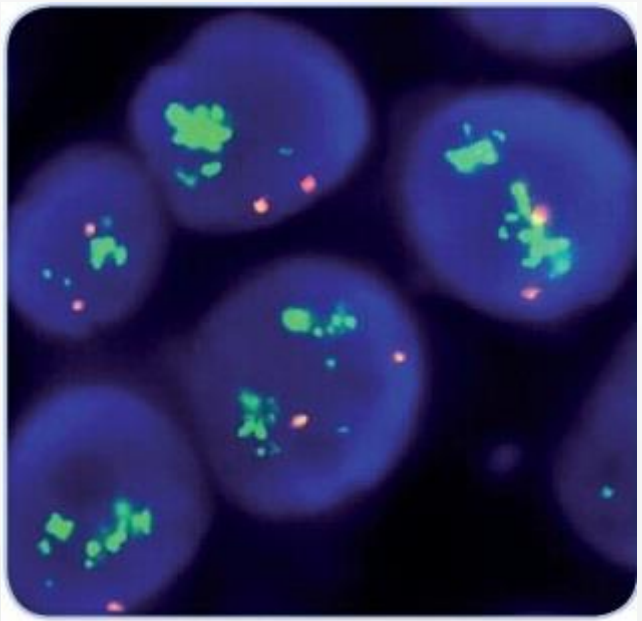
Quizz



Normal interphase cells,
HER2 (green), CEN 17 (orange).

HER2 non amplifié

Quizz

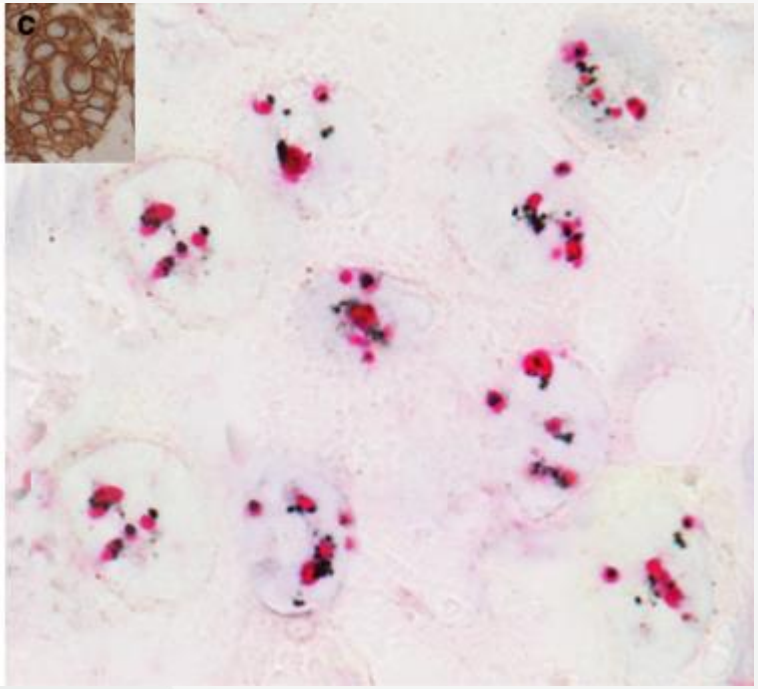


Breast carcinoma tissue section,
HER2 gene cluster (green), CEN 17 (orange).

HER2 amplifié

Quizz

HER2/C17

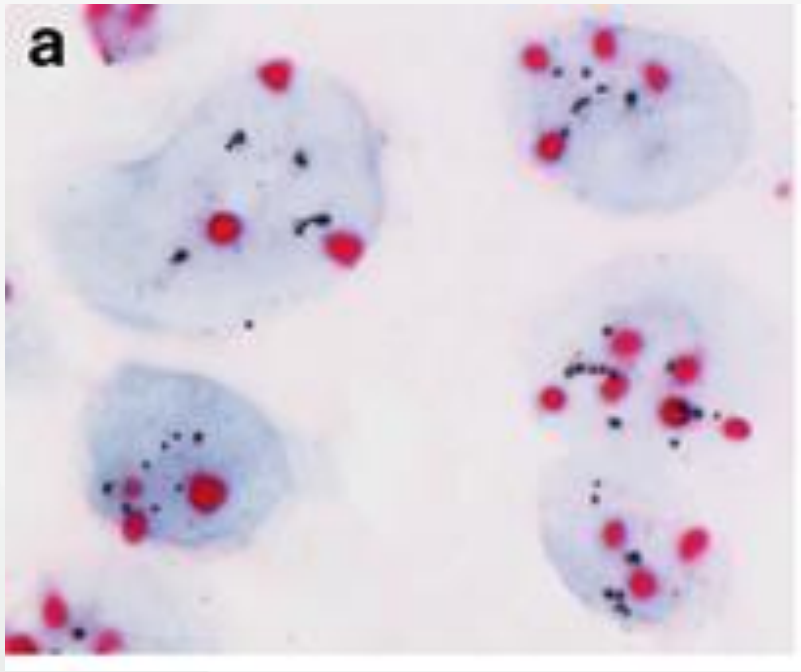


Hanna et al., *Modern Pathology* (2014)

Co-amplification HER2/C17

Quizz

HER2/C17

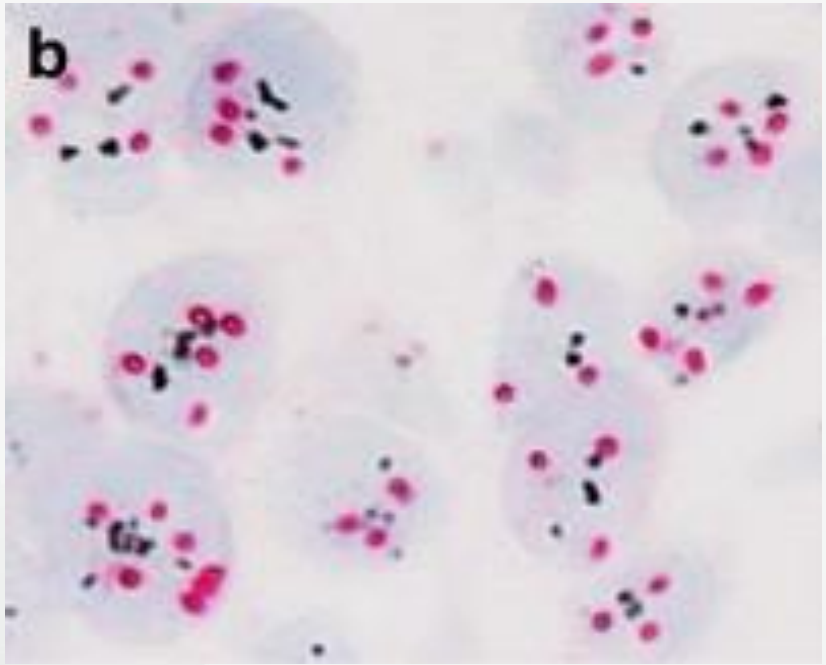


Hanna et al., *Modern Pathology* (2014)

Polysomie C17 avec amplification HER2

Quizz

HER2/C17

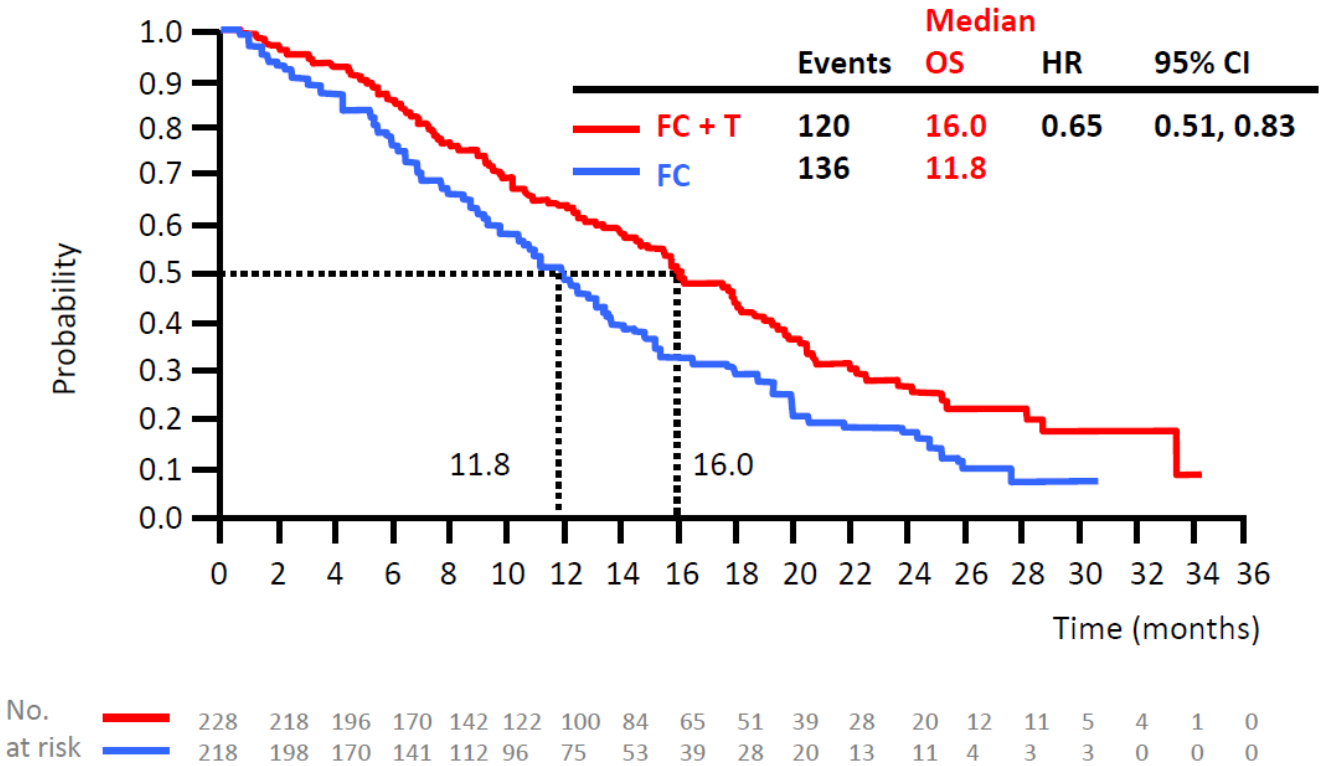


Hanna et al., *Modern Pathology* (2014)

Polysomie C17 sans amplification HER2

Trastuzumab et cancer gastrique

Survie Globale des IHC2+/FISH+ ou IHC3+
(analyse exploratoire planifiée)



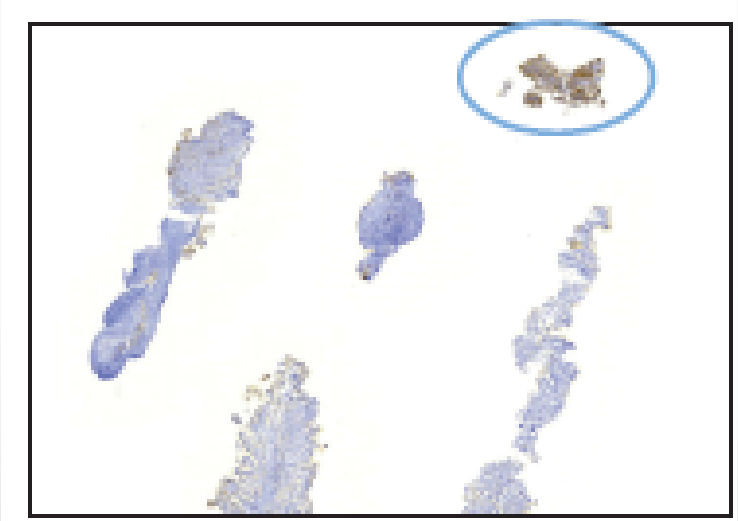
Trastuzumab et cancer gastrique

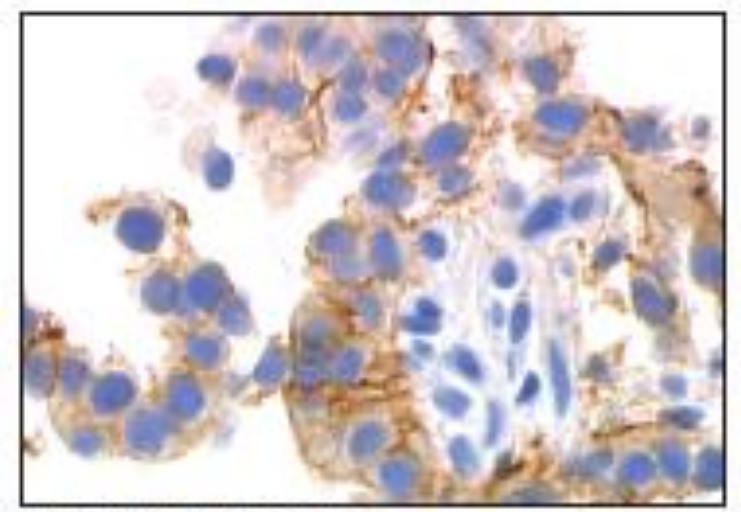
- Surexpression de HER2

  - ✓ 15 à 20% des cancers gastriques *(Hofmann et coll., Histopath, 2008)*
  - ✓ Correlée à une maladie plus agressive *(Gravalos & Jimenos, Ann Oncol, 2008)*
  - ✓ Hétérogénéité tumorale +++ → adaptation à l'estomac du score de positivité du statut HER2 du cancer du sein.

Trastuzumab et cancer gastrique

- Biopsies : 5 à 8 recommandées



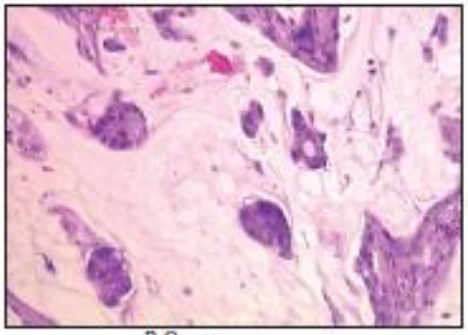


Iconographie : P. Cervera

→ La positivité de HER2 ne repose pas sur un % seuil de cellules + ou sur le type de marquage membranaire (complet ou incomplet) , mais seulement sur l'intensité du marquage d'au moins 5 cellules adjacentes

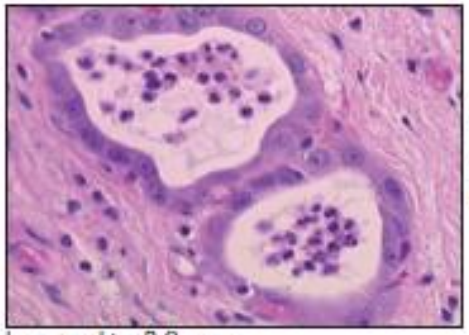
Trastuzumab et cancer gastrique

- Pièces opératoires :



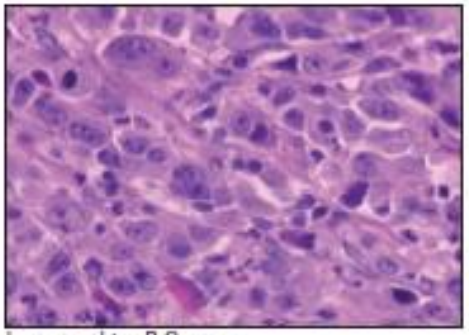
Composante mucineuse

P. Cervera



Composante à différenciation intestinale

Iconographie : P. Cervera



Composante à cellule indépendante

Iconographie : P. Cervera

→ La zone analysée doit inclure la composante de différenciation intestinale (HER2 + plus fréquent que dans les cancers du type mixte ou diffus).

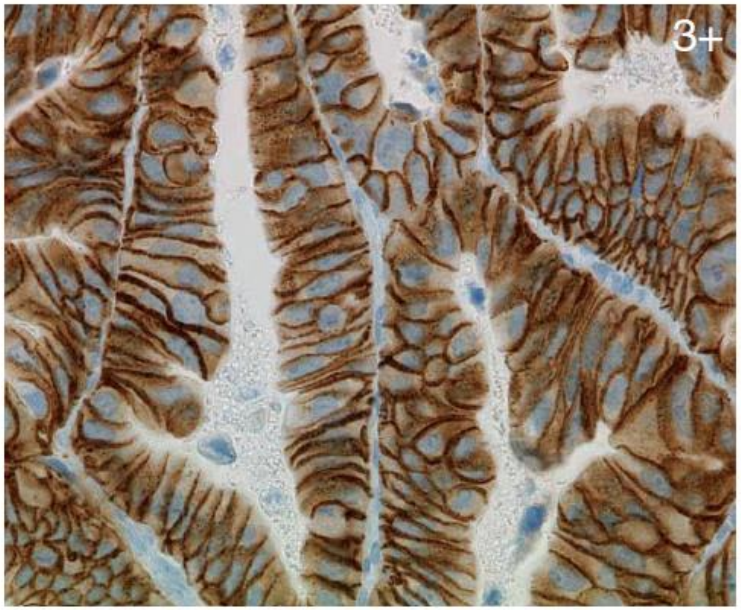


Figure 1a. Readily visible with a 4x objective.

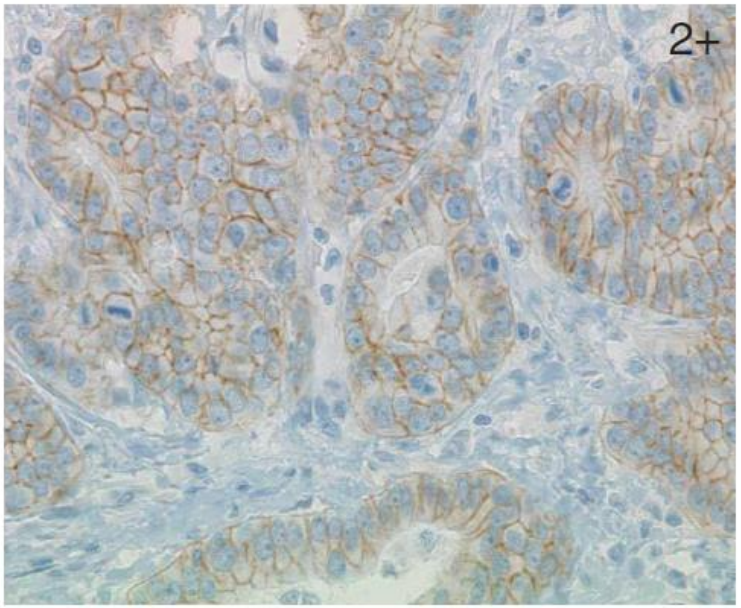


Figure 1b. Readily visible with a 20x objective.

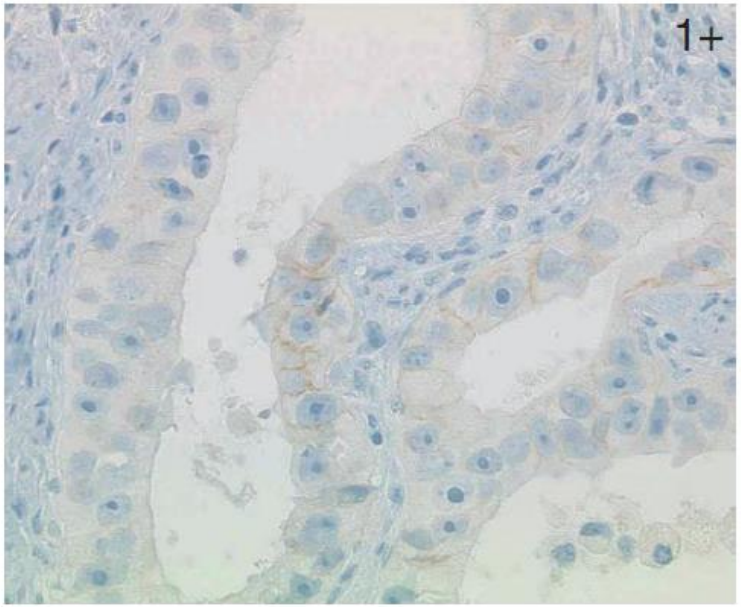
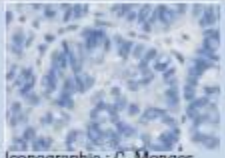
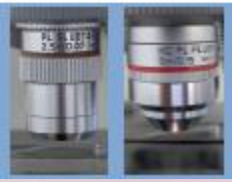
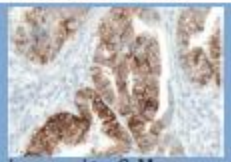


Figure 1a-c. Objective lens directed intensity related grading of HER2 IHC staining in gastric cancer.

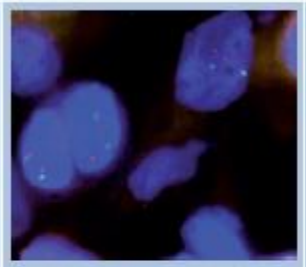
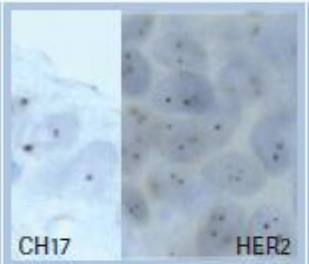
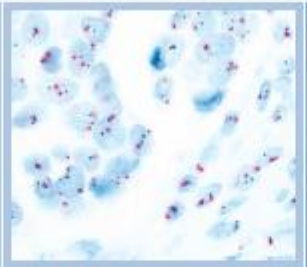
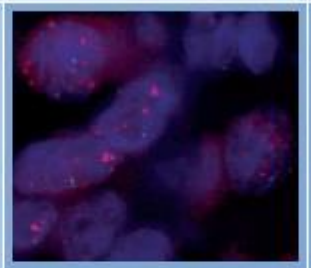
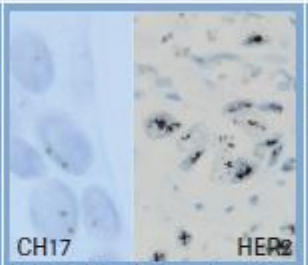
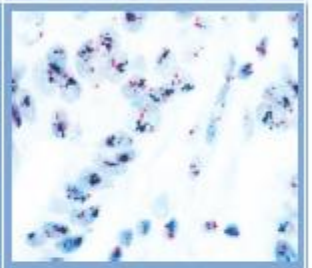
(Iconographie, Dako)

Trastuzumab et cancer gastrique

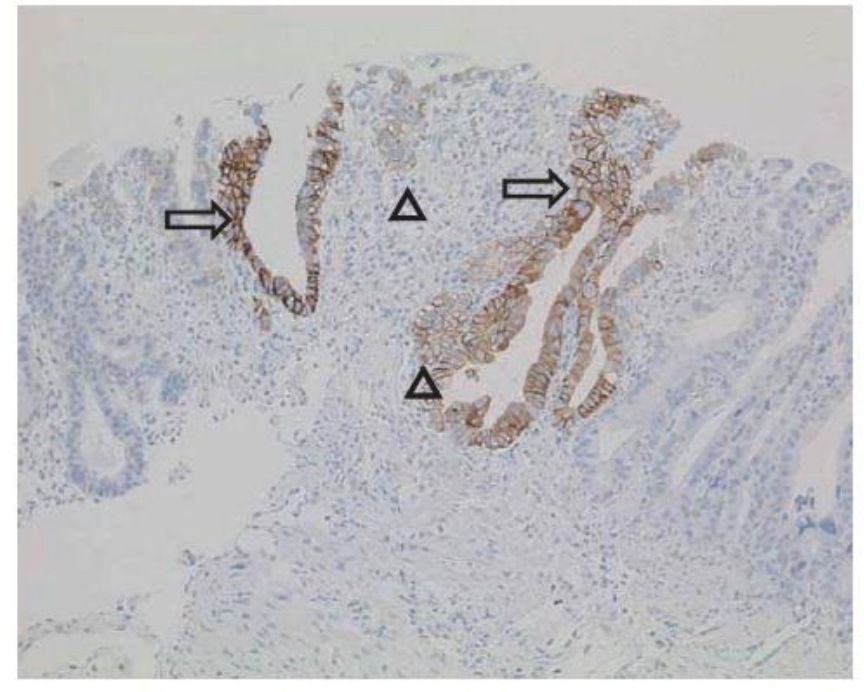
- Positivité HER2 / IHC

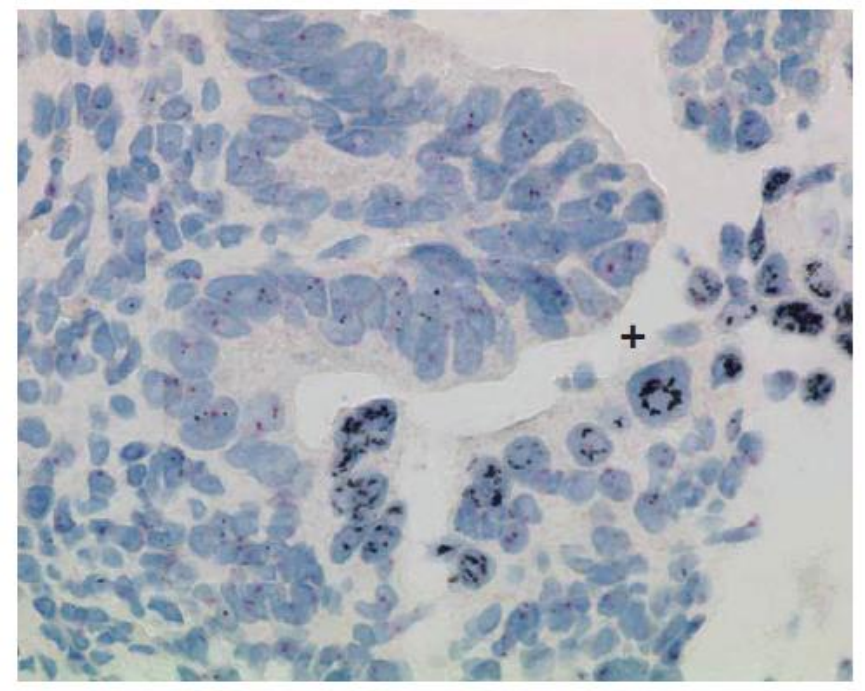
Score d'intensité d'immunomarquage	Immunomarquage de l'échantillon chirurgical	Immunomarquage de la biopsie
 Iconographie : G. Monges **0**	Aucun immunomarquage ou un marquage membranaire faible (identifiable au x40) dans < 10 % des cellules tumorales.	Aucun immunomarquage membranaire dans les cellules tumorales.
Iconographie : P. Cervera **1+**	Immunomarquage membranaire faible / à peine perceptible (identifiable au x40) dans ≥ 10% des cellules tumorales. Il n'est pas nécessaire que l'immuno-marquage membranaire soit complet.	Amas de cellules tumorales avec immunomarquage membranaire faible / ou à peine perceptible (identifiable avec un grossissement > x20) indépendamment du pourcentage de cellules tumorales marquées.
Iconographie : P. Cervera **2+**	Immunomarquage membranaire même incomplet faible à modéré (identifiable au x10 ou x20) dans ≥ 10 % des cellules tumorales.	Amas de cellules tumorales avec un immunomarquage membranaire faible à modéré (identifiable au x10 ou x20) même incomplet, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales marquées.
  Iconographie : G. Monges **3+**	Immunomarquage membranaire même incomplet de forte intensité (identifiable au x2,5 ou x5) dans ≥ 10 % des cellules tumorales.	Amas de cellules tumorales avec un immunomarquage membranaire de forte intensité (identifiable au x2,5 ou x5), même incomplet, indépendamment du pourcentage de cellules tumorales marquées.

- Positivité HER2 / ISH

HIS négative : ratio < 2 (absence d'amplification HER2)			HIS positive : ratio ≥ 2 (amplification HER2)		
FISH	**SISH**	**DUAL ISH**	**FISH**	**SISH**	**DUAL ISH**
 Iconographie : P. Cervera	 Iconographie : G. Monges	 Iconographie : Ventana	 Iconographie : P. Cervera	 Iconographie : G. Monges Iconographie : Ventana	 Iconographie : Ventana
Signaux HER2 : ● Signaux CH17 : ● *Il y a autant de signaux HER2 que CH17 sur une même coupe visible avec un microscope à fluorescence.*	Signaux HER2 : ● Signaux CH17 : ● *Il y a autant de signaux HER2 que CH17, 2 coupes de tissu sont nécessaires (1 par sonde).*	Signaux HER2 : ● Signaux CH17 : ● *Il y a autant de signaux HER2 que CH17 sur une même coupe visible au microscope optique.*	Signaux HER2 : ● Signaux CH17 : ● *Nombreuses copies (clusters) de HER2.*	Signaux HER2 : ● Signaux CH17 : ● *Nombreuses copies (clusters) de HER2.*	Signaux HER2 : ● Signaux CH17 : ● *Nombreuses copies (clusters) de HER2.*

Hétérogénéité HER2 dans le cancer gastrique





(Iconographie, Dako)

Take home messages

- Objectif de la détermination du statut HER2 :

  → le bon traitement au bon patient

- Importance de la phase pré-analytique:

  → contrôle qualité

- Validation des méthodes analytiques:

  → contrôles qualité internes (IHC *vs HIS)* et externes

- Scoring

  → guidelines (sein/estomac)

Cancéropôle Grand Sud-Ouest

Bordeaux • Limoges • Montpellier • Nîmes • Toulouse

Montpellier, 2-3 octobre 2015

Développement d'un médicament : de la biologie à la recherche clinique

ATELIER

ANTICORPS MONOCLONAL

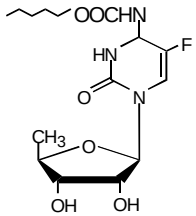
(Trastuzumab)

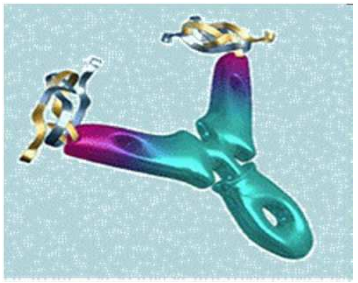
Florence BOISSIERE (ICM, Montpellier)
Thierry CHARDES (IRCM, Montpellier)
Alexandre EVRARD (CHU Nîmes)
Rose-Marie FERRI (Roche, IDF)
André PELEGRIN (IRCM, Montpellier)

- ❑Spécificités du dossier CTD pour les mAbs
- ❑Pharmacocinétique

Pr. Alexandre Evrard

Petites molécules VS. Biothérapies



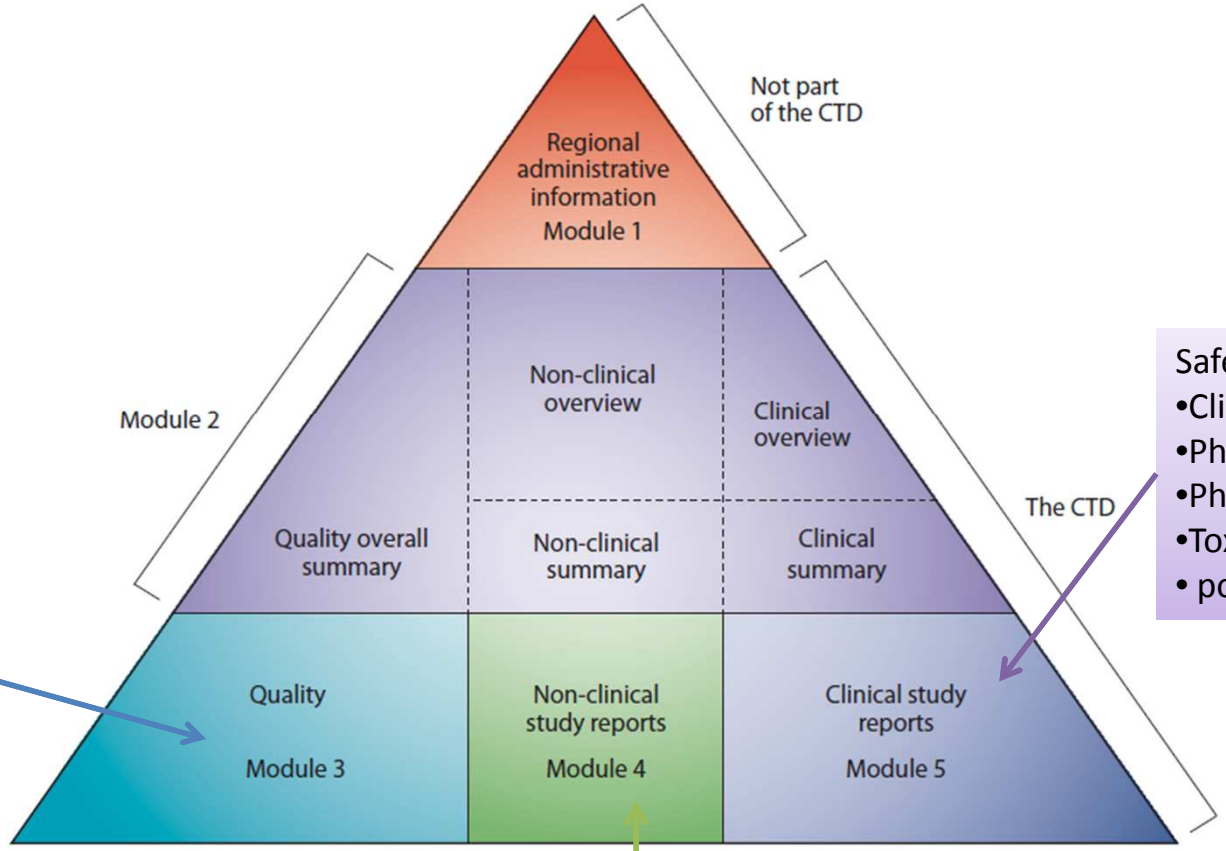


- ❑ ligand en excès
- ❑ ADME « classique » des xénobiotiques
- ❑ Phénomènes non saturables (sauf exception)
- ❑ PK linéaire (sauf exception)

- ❑ Relation stœchiométrique
- ❑ Dégradation protéolytique
- ❑ Phénomènes saturables
- ❑ PK non linéaire

CTD : Common Technical Document

The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.



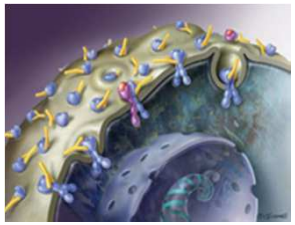
Nomenclature
Structure
Process fabrication
Impuretés
Stabilité
Formulation
Excipients
…

Safety/efficacy (humans)
•Clinical studies
•Pharmacodynamie
•Pharmacocinétique
•Toxicité (MTD)
• post-registration experience.

Safety/efficacy (non humans)
•Pharmacodynamie
•Pharmacocinétique
•Toxicité
•Carcinogénicité
•…

Clinical development of anticancer drugs with companion biomarker

HER2 expression



Test for target (or biomarker)

diagnostic kit

Analytical validation

Clinical validation

Companion test
Label CEIVD, FDA…

discovery → ***Preclinical development*** → ***clinical development*** (I, II, III) → ***Approval*** → ***Market***

- Target identification
- Receptor binding
- Occupancy
- Time on target
- Drug targeting
- Proof of mechanism

- Species differences
- PK/PD
- ADME
- Safety
- Dose ranging
- Drug delivery
- Efficacy
- Clinical validation

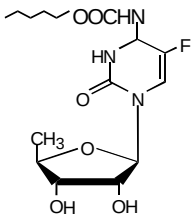
- Phase 0 microdosing
- Phase I-III trials
- Efficacy
- Safety
- Human PK
- Dose
- Selection
- bioavailibility

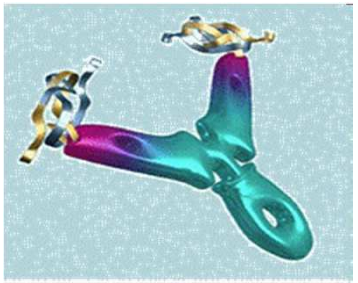
- Phase IV
- Safety
- Efficacy
- Diagnosis
- Staging
- Treatment planning and monitoring
- Prognosis
- Postmarketing surveillance
- Competitive advantage

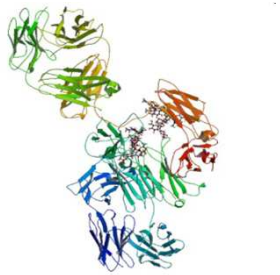
Spécificités du développement des anticorps thérapeutiques

- ❑ Comment extrapoler une POC vitro/vivo à l'homme ? Relations PK/PD ?
- ❑ Quel modèle animal pour évaluer l'efficacité ?
- ❑ Quel modèle animal pour évaluer la PK ?
- ❑ Comment déterminer une SD (starting-dose) dans les essais FIH ?
- ❑ Alternative à la voie IV (SC) ? Shéma d'administration ?
- ❑ Recommandations « dosage » d'un biomarqueur (test compagnon) ?
- ❑ Générique = biosimilaires !

Petites molécules VS. Biothérapies







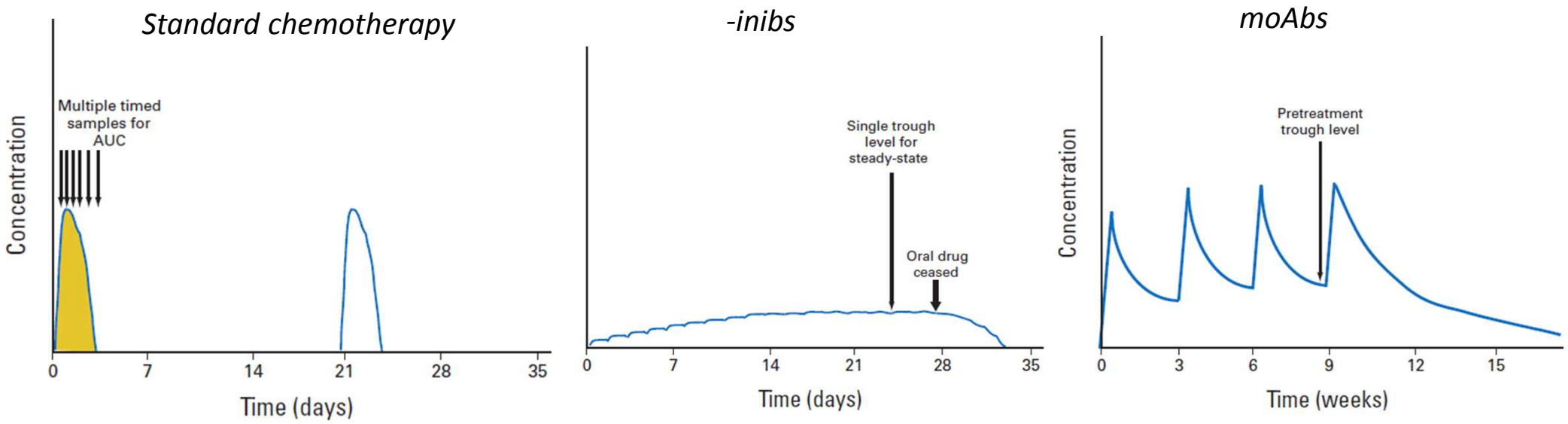
- ❑ ligand en excès
- ❑ ADME « classique »
- ❑ Phénomènes non saturables (sauf exception)
- ❑ PK linéaire (sauf exception)
- ❑ PK stationnaire
- ❑ **PK impacte sur PD**
- ❑ **Co-variables relativement connues :**
  - insuffisant rénal
  - insuffisant hépatique
  - âge
  - obésité
  - polymorphismes génétiques
  - sexe
  - co-médications

- ❑ Relation stœchiométrique
- ❑ Dégradation protéolytique
- ❑ Phénomènes saturables/non saturables
- ❑ PK linéaire ou non linéaire
- ❑ Stationnarité ???
- ❑ **PK impacte sur PD**
- ❑ **PD impacte sur PK! (**TMDD**)**
- ❑ **Covariables :**
  - ?
  - ?
  - ?
  - ?
  - ?

Petites molécules VS. Biothérapies

	Small Molecule	Monoclonal Antibody
Size, kDa	≈0.5	≈150
Structure	Chemical entity	Immunoglobulin
Method of production	Controlled chemical synthesis; easily controlled	Purification from cell culture media; more complex
Target	Intracellular or extracellular	Extracellular
Target specificity	Low(er)	High
Metabolism	Hepatic/renal	RES, target-mediated disposition
Administration	Oral	Parenteral
Dosing	Approximately daily	Approximately Q2W–Q4W
Can cross blood-brain barrier	Potentially	No

Q2W indicates every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; and RES, reticuloendothelial system.

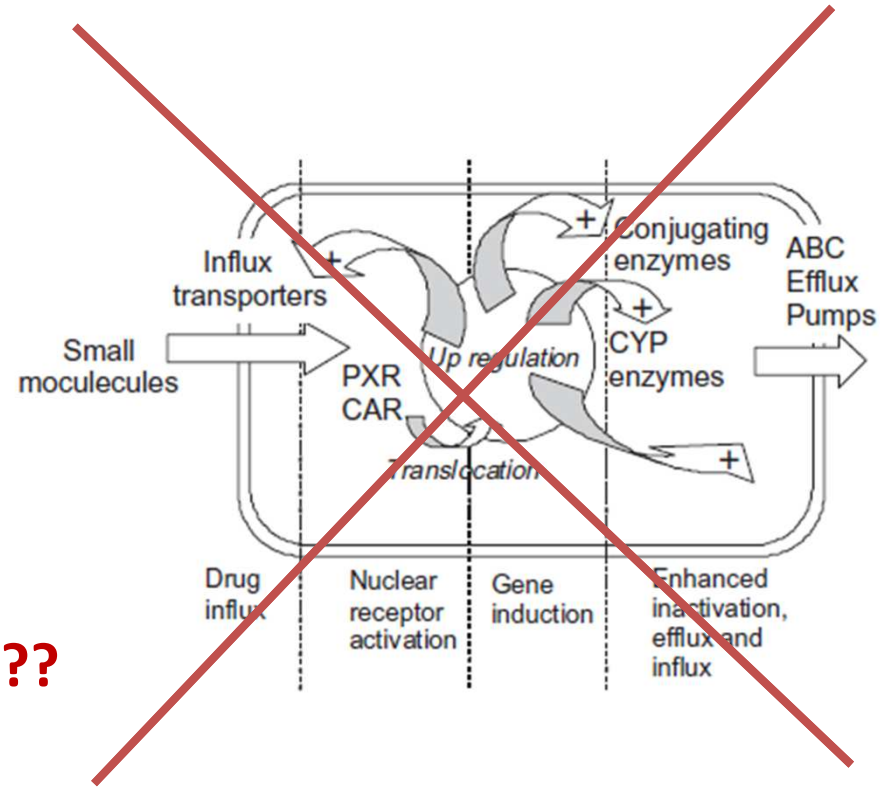


Adapted from Gao et al., JCO 2012

PK of targeted therapies is highly variable

Drug	Dosage per Day	Interpatient Variations (fold or CV*) AUC	Trough Level
Tyrosine kinase inhibitors			
Imatinib	400 mg	25%[35]	16-fold[36]
Nilotinib	400 mg bd	51.9%[37]	51.3%[37]
Gefitinib	250 mg	15-fold[38]	23-fold[39]
Erlotinib	150 mg	64%[40]	51%[40]
Sunitinib	50 mg	41%[41]	54%[41]
Sorafenib	400 mg bd	39-82%[42]	11-fold[43]
Temsirolimus	25 mg	26%[44]	
Monoclonal antibodies			
Cetuximab	400 mg/m^2	39%[45]	6-fold[46]
Trastuzumab	6 mg/kg	10-35%[47]	>10-fold[48]
Rituximab	375 mg/m^2	6.2-fold[49]	23-fold[50]
Bevacizumab	10 mg/kg	2.4-fold[18]	

??



Gao et al., JCO 2012
« Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapy »

Absorption des moAbs

- Administration parentérale (I.V.).

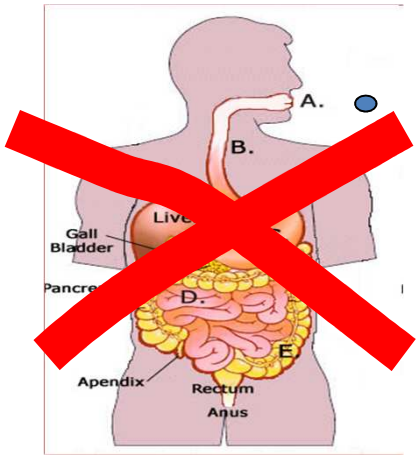
- Possibilité d'administration s.c. ou I.M. (captage lymphatique), mais bio-disponibilité réduite à 50-80% (dégradation protéolytique), Ka < 0.5 d^{-1}.

- Certains MoABs s'administrent indifféremment I.V. / s.c. (alemtuzumab).

- Certains MoABs s'administrent par voie I.P. (tumeurs d'ascites, catumaxomab).

- Administration intra-pulmonaire : à l'étude ?

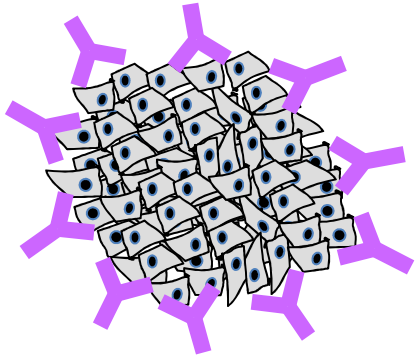
- Taille, polarité, dégradation tractus gastro-intestinal ⇨∅ per os.



Distribution des moAbs

- **Masse molaire importante, Log P défavorable (hypdrohiles)**
  - peu de diffusion dans les tissus graisseux
  - faible diffusion extra-vasculaire
  - faible volume de distribution (4-6l)

- **Forte pression du fluide interstitiel empêche diffusion des MoABs dans la tumeur**



« Binding-site barrier »

- **Diffusion: convection, endocytose/pinocytose (cellules endothéliales) : rôle majeur du FcRn**

- **PK souvent décrite par un modèle bi-compartimental.**

Diffusion hétérogène et limitée
- Factionner les doses.
- Fragments d'anticorps?

Elimination des moAbs

1. Dégradation protéolytique (foie, système réticulo-endothélial)

- internalisation et dégradation par lysosomes
- Dégradation en peptides / amino-acides
- Recyclage (synthèse de novo des protéines) / élimination rénale

Processus non saturable

2. Anticorps anti moAbs

- Synthèse par le patient de HAMAs, HACAs, HAHAs
- Impact variable sur les clairances (le plus souvent Cl: ⬀)
- Peut-être un marqueur de réponse (ex: infliximab)!

3. Endocytose

- Incorporation intra-cellulaire par pinocytose/endocytose non spécifique
- Protection intracellulaire après reconnaissance par FcRn (récepteur de Brambell, cellules endothéliales et rénales)
- Risque théorique de non-linéarité: ⬀ doses ➔ ⬀ Cl.

4. Target Mediated Drug Disposition (TMDD) / Receptor Mediated Clearance (RMC)

- Participe à la disparition des MoABs du plasma et des fluides extra-cellulaires
  « Tumor burden » : évolue au fur à mesure des cures !
  Cl croît avec volume tumoral
- Non stationnarité PK: Ex: trastuzumab, rituximab: Cl ⬂⬂ entre 1° et 4° cure!

Processus ± saturables

The quest for the right dose….

VOLUME 33 · NUMBER 19 · JULY 1 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Clinical Development Strategies and Outcomes in First-in-Human Trials of Monoclonal Antibodies

A comprehensive review of FIH trials

Diego Tosi, Yassine Laghzali, Marie Vinches, Marie Alexandre, Krisztian Homicsko, Angelica Fasolo, Gianluca Del Conte, Anna Durigova, Nadia Hayaoui, Sophie Gourgou, Luca Gianni, and Caroline Mollevi

Background

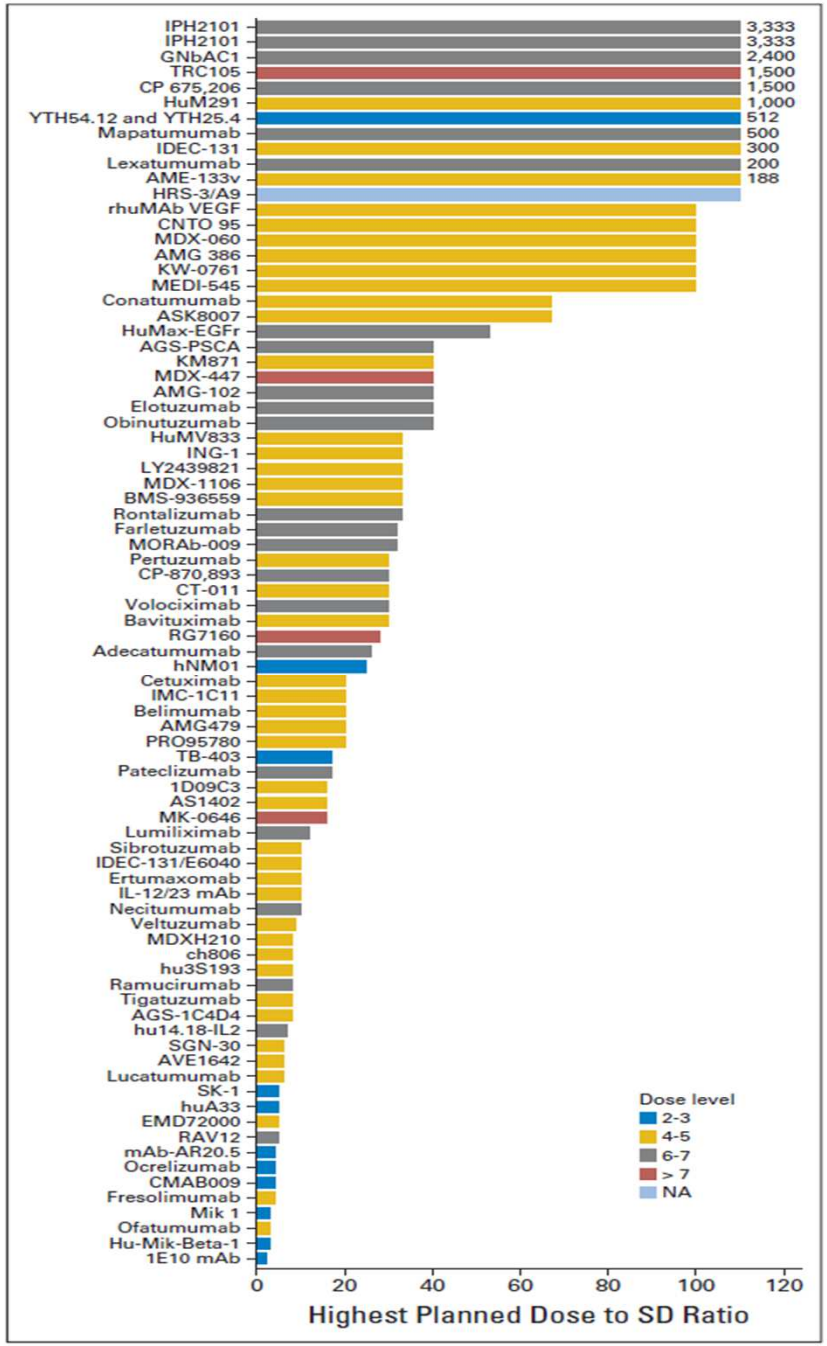
- FIHTs of mAbs are challenging because of lower risk of off-target toxic effects and then of acute toxicity associated with these drugs
- Few data are available on the actual characteristics of mAb FIHTs (preclinical data integration, study design and endpoints)

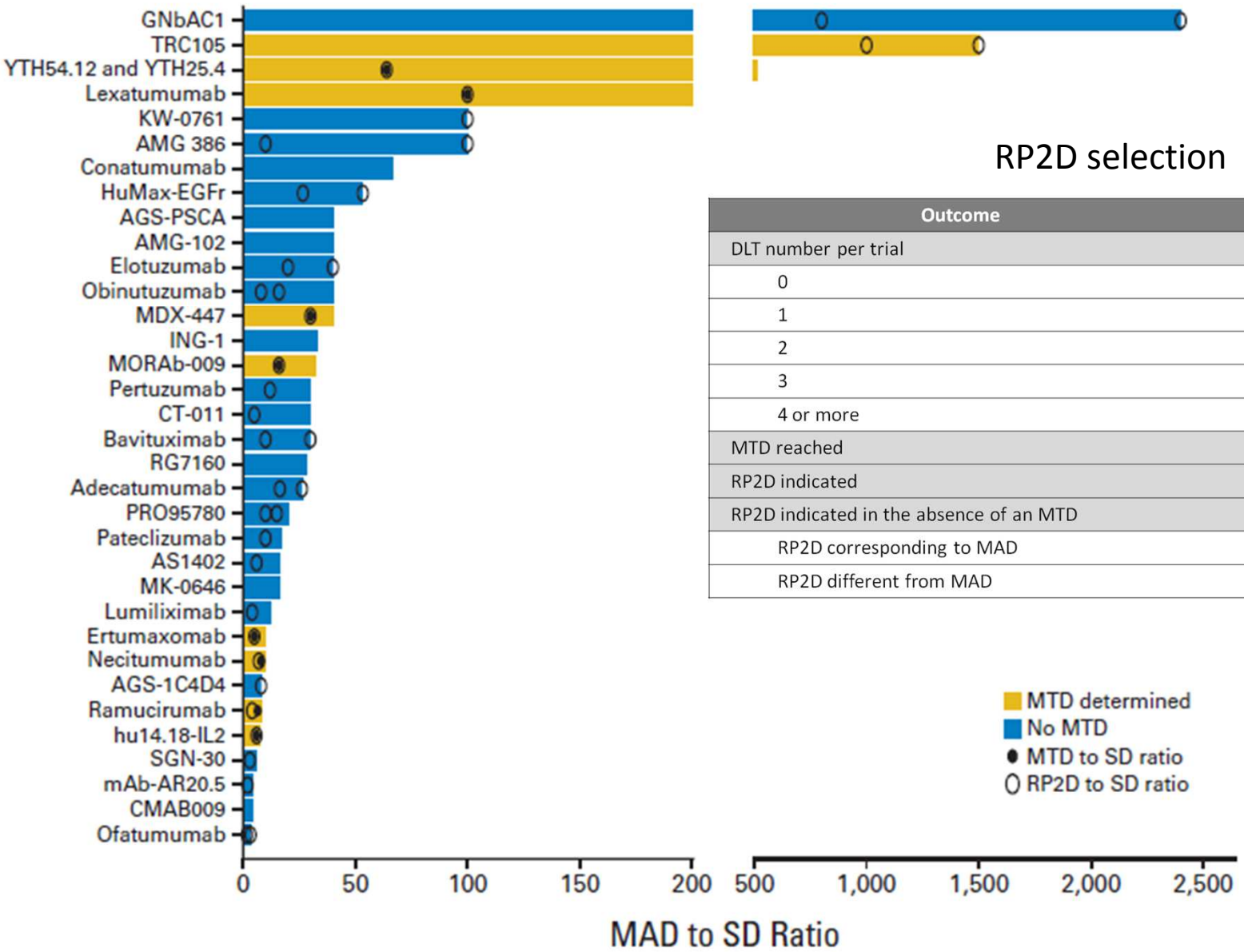
Aims

We examined in mAb FIHTs published between 2000 and 2013:

- the dose escalation design
- the frequency of severe toxicities and of DLT events and the determination of MTD
- how the RP2D was chosen

Characteristic	No. (%)
Disease type (n = 82)	
Solid cancers	47 (57)
Hematologic malignancies	20 (25)
Other diseases	15 (18)
Criteria for SD selection (n = 27)	
Preclinical toxicology studies	13 (48)
Preclinical PK and PD data	8 (30)
Both	6 (22)
Animal species used for SD selection (n = 17)	
Nonhuman primates	10 (58)
Rodents	3 (18)
Nonhuman primates and rodents	3 (18)
Rodents and rabbits	1 (6)
Schedule of administration (n = 82)	
Weekly	18 (22)
Every 2 weeks	11 (13)
Every 3 weeks	8 (10)
Other	45 (55)
Route of administration (n = 82)	
Intravenous	78 (96)
Subcutaneous	2 (2)
Both	2 (2)
Type of dose escalation design (n = 71)	
3 + 3	41 (58)
Other rule based	25 (35)
DMC advice based	5 (7)





RP2D selection

Outcome	No. (%)
DLT number per trial	
0	47 (57)
1	15 (18)
2	9 (11)
3	7 (9)
4 or more	4 (5)
MTD reached	13 (16)
RP2D indicated	34 (41)
RP2D indicated in the absence of an MTD	
RP2D corresponding to MAD	2 (2)
RP2D different from MAD	23 (28)

Conclusions…

- Trials testing mAbs in the FIH setting show wide heterogeneity of design
- Early development of mAbs is characterized by uncertainty about the MTD due to low toxicity of these compounds
- The RP2D was indicated without considering toxicity as the main selection criterion and based on considerations often questionable and not completely justified in published reports
- More efficient strategies are needed in the FIHT setting in order to guide the early clinical development of mAbs
- Correlative translational studies are an unmet need in this setting

PK du trastuzumab (cf RCP)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

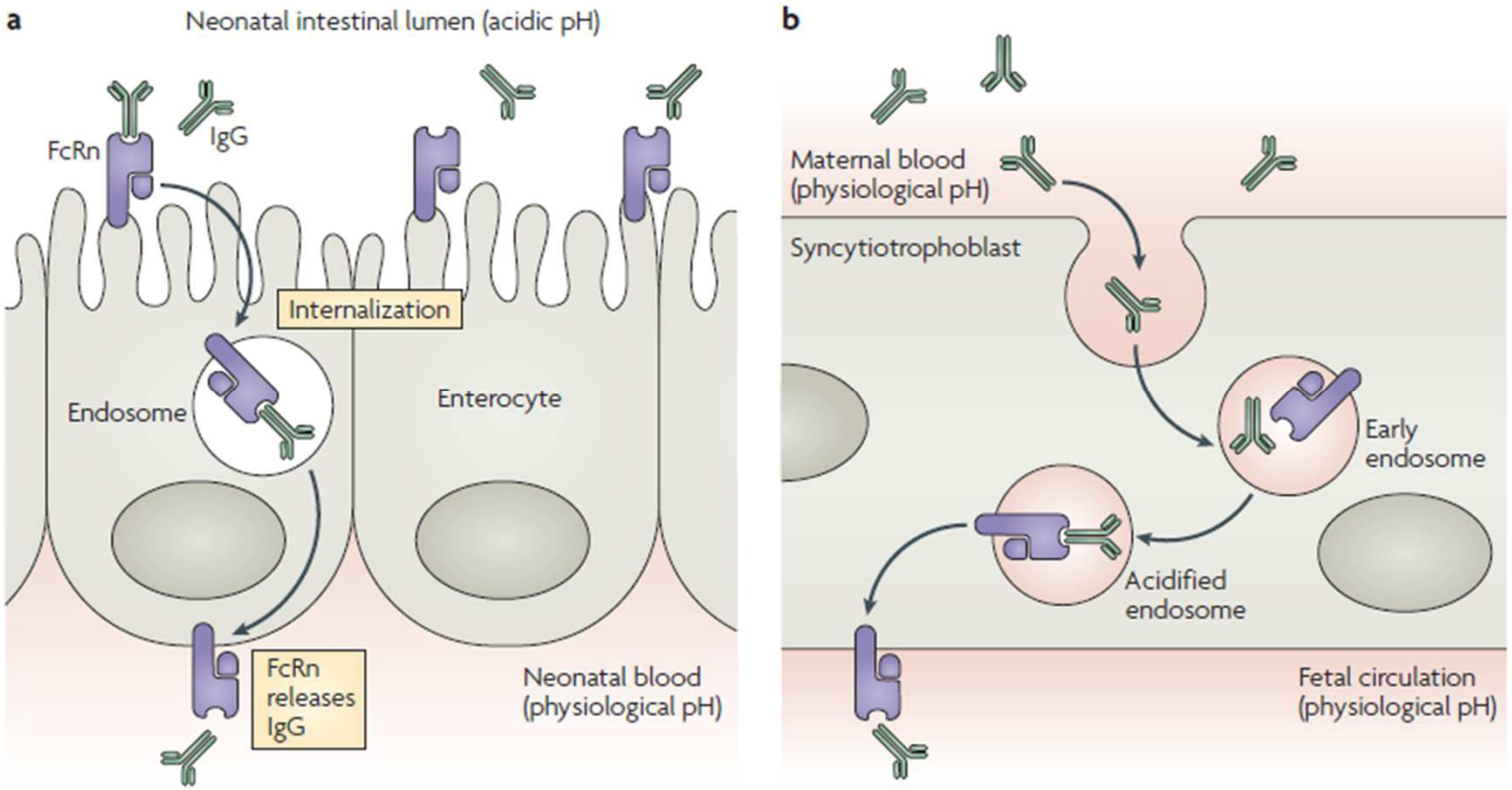
La pharmacocinétique du trastuzumab a été évaluée lors d'une analyse selon un modèle pharmacocinétique de population utilisant des données poolées issues de 1 582 sujets recevant Herceptin en intraveineux, incluant des patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce, d'un cancer gastrique avancé HER2 positifs ou d'autres types de tumeurs et des volontaires sains, dans 18 études cliniques de phase I, II et III. Un modèle à deux compartiments avec une élimination parallèle linéaire et non-linéaire à partir du compartiment central a décrit la courbe de concentration du trastuzumab en fonction du temps. En raison de l'élimination non-linéaire, la clairance totale a augmenté lorsque la concentration a diminué. Par conséquent, il n'a pas été possible de déduire une valeur constante de demi-vie du trastuzumab. Au sein d'un intervalle de doses, la $t_{1/2}$ diminue lorsque les concentrations diminuent (voir tableau 16). Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique et ceux atteints d'un cancer du sein précoce avaient des paramètres pharmacocinétiques similaires (par exemple, clairance (CL), volume du compartiment central (V_c)) et des expositions à l'état d'équilibre prédites par pharmacocinétique de population (C_{min}, C_{max} et ASC) similaires. La clairance linéaire était de 0,136 l/jour pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, de 0,112 l/jour pour les patients atteints d'un cancer du sein précoce et de 0,176 l/jour pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Les valeurs des paramètres d'élimination non-linéaire étaient de 8,81 mg/jour pour la vitesse d'élimination maximale (V_{max}) et de 8,92 µg/ml pour la constante de Michaelis-Menten (K_m) pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé. Le volume du compartiment central était de 2,62 l pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer du sein précoce et de 3,63 l pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Dans le modèle pharmacocinétique de

IgGs maternal transfer

FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age

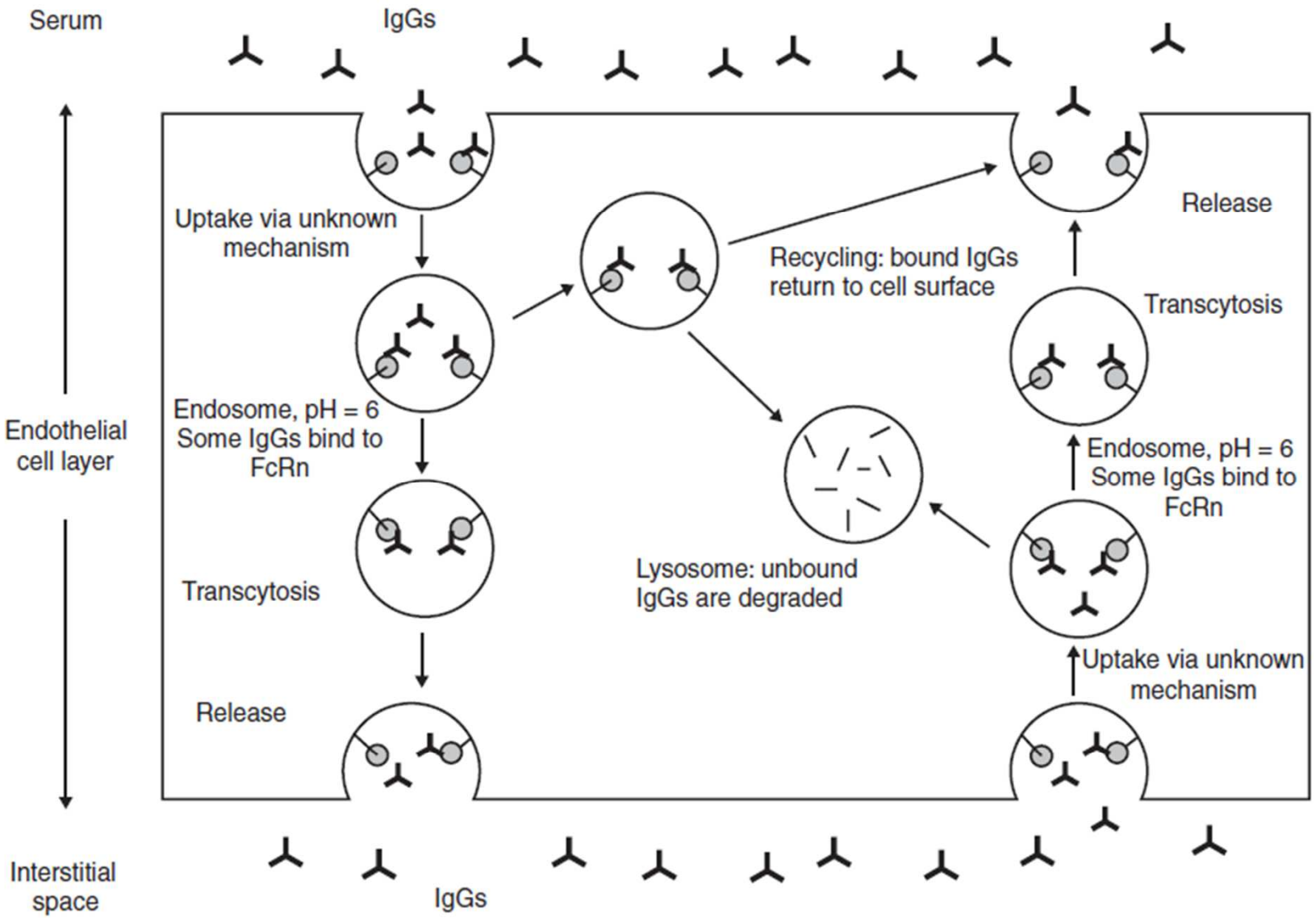
Derry C. Roopenian and Shreeram Akilesh‡*

NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY
VOLUME 7 | SEPTEMBER 2007 | 715



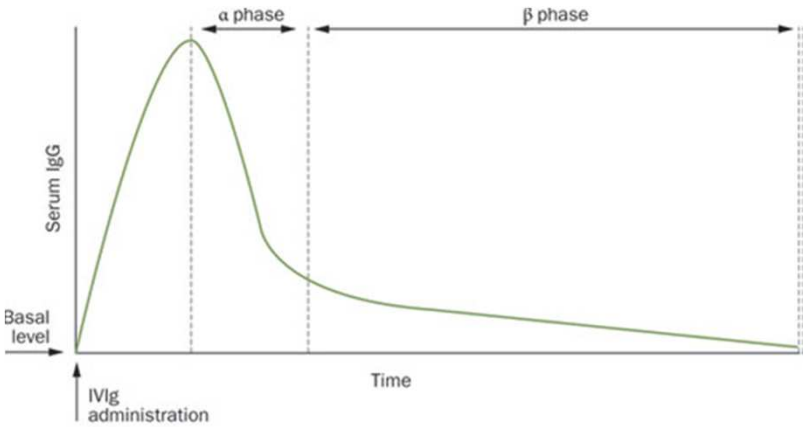
in rodents : neonatal

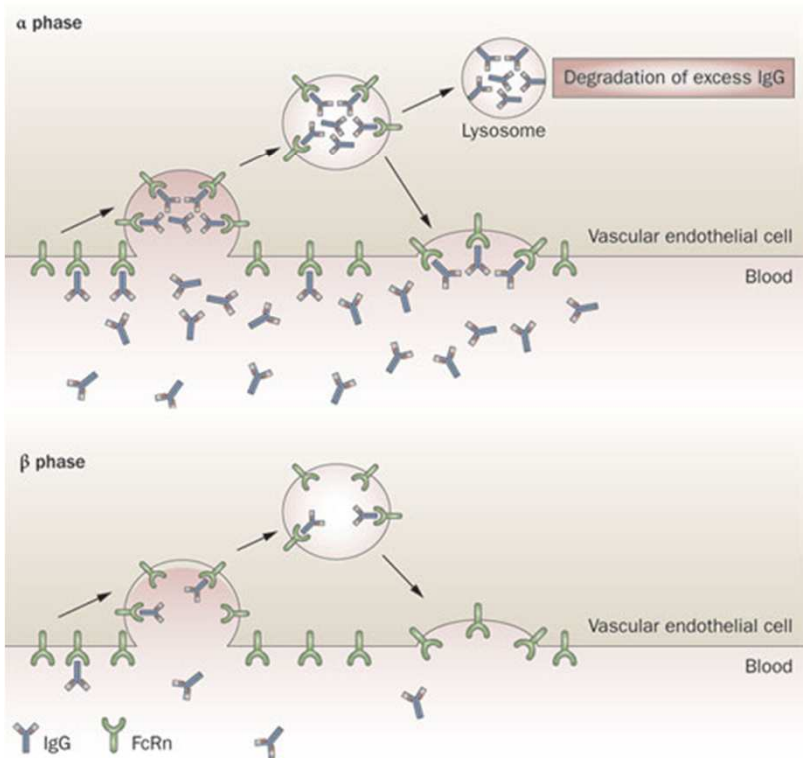
in humans : antenatal !

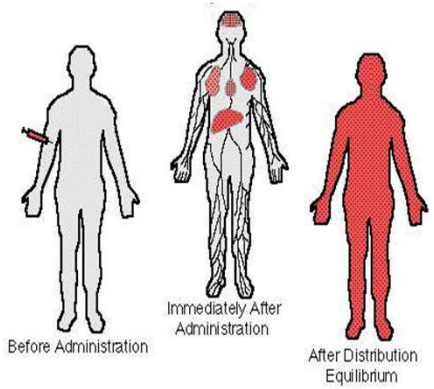


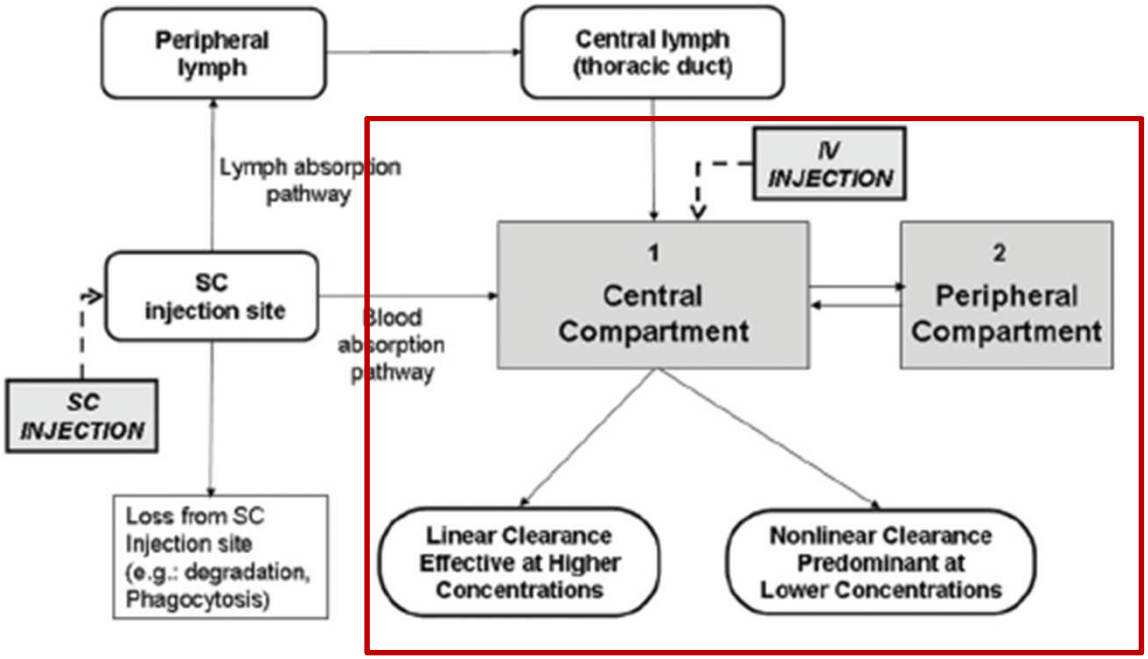
Expert Opin. Biol. Ther. (2005) 5(Suppl.1):S37-S47

Modélisation de la PK des moAbs



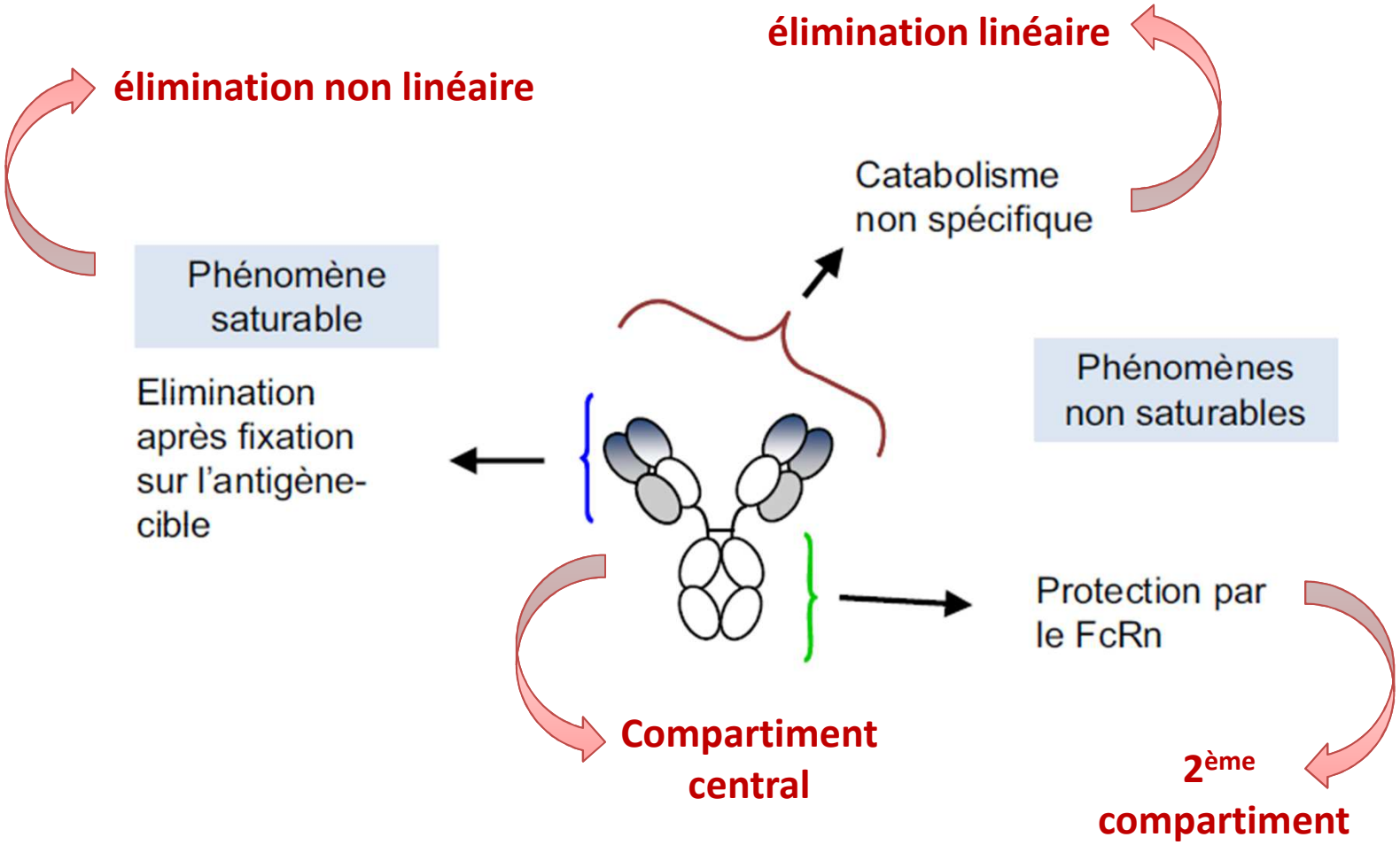






± covariables…

Elimination des moAbs : bilan



Demi-vies des moAbs

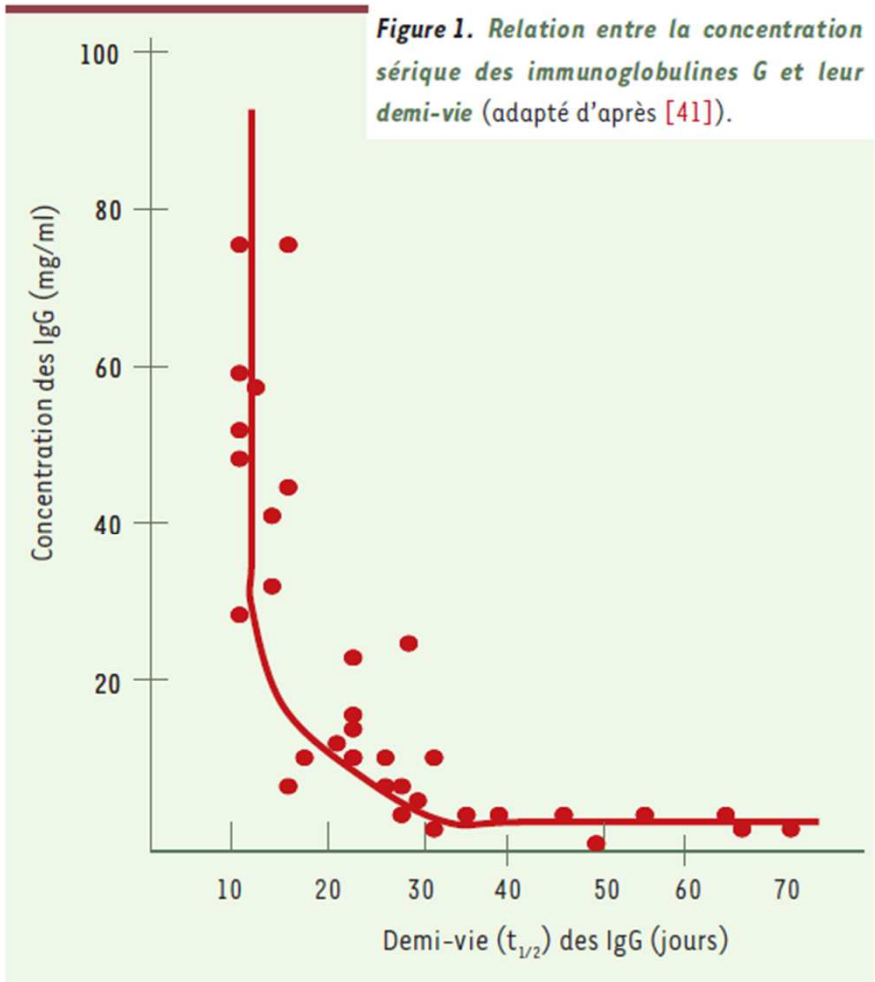


Figure 1. *Relation entre la concentration sérique des immunoglobulines G et leur demi-vie* (adapté d'après [41]).

Demi-vie d'élimination: ± 3 semaines.

↓

Mais PK non linéaire ! La demi-vie (donc la clairance) dépend de la dose !!!

↓

Élimination linéaire à forte dose
Elimination non linéaire à faible dose

↓

La clairance augmente avec la dose

≠ petites molécule chimiques qui saturent les enzymes et/ou les transporteurs

MEDECINE/SCIENCES *2009 ; 25 : 1057-62*

PK du trastuzumab (cf RCP)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques (suite…)

de 3,63 l pour les patients atteints d'un cancer gastrique avancé. Dans le modèle pharmacocinétique de population final, en plus du type de tumeur primitive, la masse corporelle, l'aspartate aminotransférase sérique et l'albumine sérique ont été identifiées comme des covariables statistiquement significatives affectant l'exposition au trastuzumab,. Cependant, l'importance de l'effet de ces covariables sur l'exposition au trastuzumab suggère que ces covariables ne sont pas susceptibles d'avoir un effet cliniquement significatif sur les concentrations de trastuzumab.

Les valeurs d'exposition prédites par pharmacocinétique de population (médiane et 5ème - 95ème percentiles) et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques aux concentrations cliniquement significatives (C_{max} et C_{min}) pour les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, d'un cancer du sein précoce et d'un cancer gastrique avancé, traités selon les schémas posologiques approuvés d'administration hebdomadaire ou toutes les trois semaines, sont présentées ci-dessous dans le tableau 14 (Cycle 1), le tableau 15 (état d'équilibre) et le tableau 16 (paramètres pharmacocinétiques).

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	C_{min} (µg/ml)	C_{max} (µg/ml)	$ASC_{0\text{-}21\ jours}$ (µg.jour/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 – 280)	1376 (728 – 1998)
	Cancer du sein précoce	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 – 227)	1390 (1039 – 1895)
	Cancer gastrique avancé	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1109 (588 – 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	Cancer du sein métastatique	805	37,4 (8,7 – 58,9)	76,5 (49,4 – 114)	1073 (597 – 1584)
	Cancer du sein précoce	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 – 104)	1074 (783 – 1502)

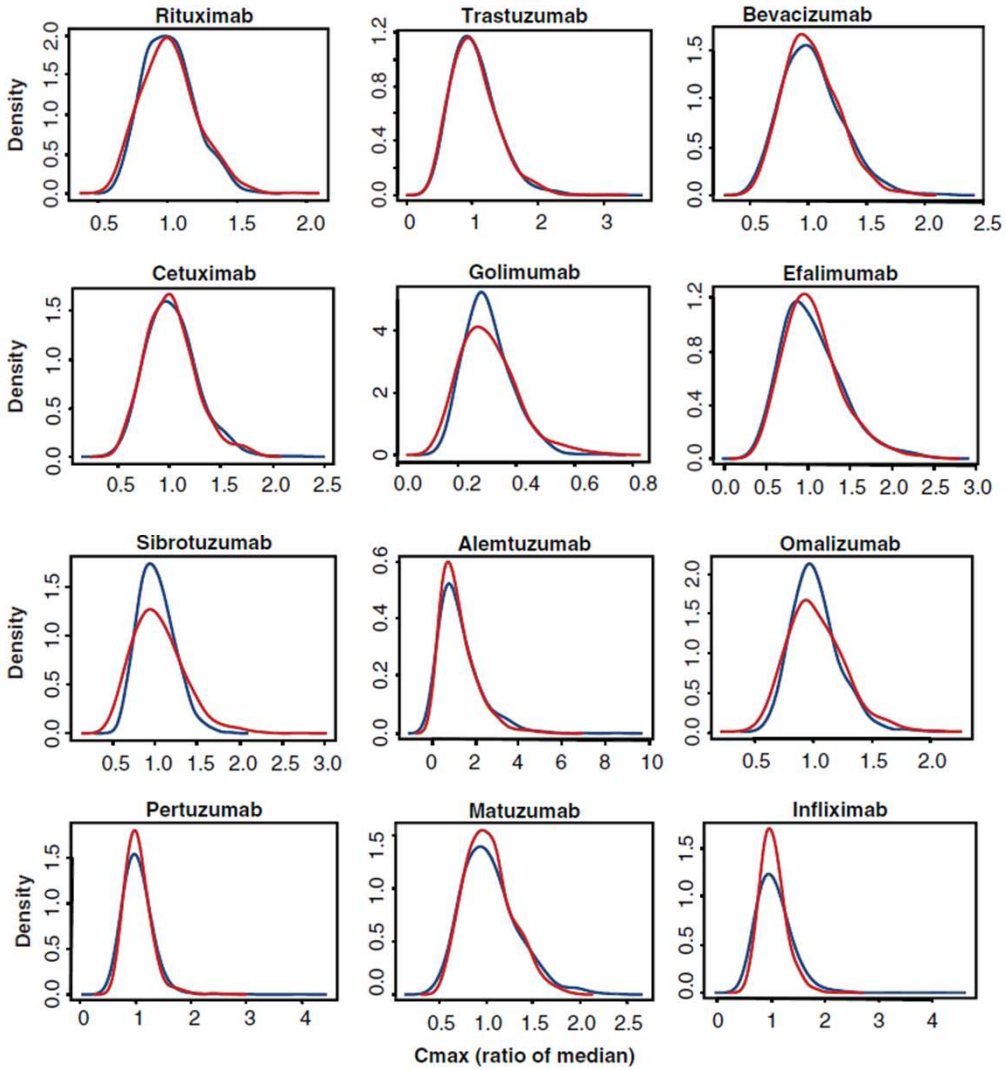
Fixed Dosing Versus Body Size–Based Dosing of Monoclonal Antibodies in Adult Clinical Trials

Journal of Clinical Pharmacology, 2009;49:1012-1024
© 2009 the American College of Clinical Pharmacology

Table I Food and Drug Administration (FDA)–Approved Monoclonal Therapeutics (excluding radioimmunotherapeutics) and Their Dosing Approaches for Adult Patients

mAb	Brand Name	Approval Date	Type	Target	Dosing Approach
Abciximab	ReoPro	1994	Chimeric	Glycoprotein Iib/IIIa	mg/kg
Adalimumab	Humira	2002	Human	TNFα	mg
Alemtuzumab	Campath	2001	Humanized	CD52	mg
Basiliximab	Simulect	1998	Chimeric	IL-2 receptor a	mg
Bevacizumab	Avastin	2004	Humanized	VEGF	mg/kg
Cetuximab	Erbitux	2004	Chimeric	EGFR	mg/m^2
Daclizumab	Zenapax	1997	Humanized	IL-2 receptor a	mg/kg
Eculizumab	Soliris	2007	Humanized	complement system protein C5	mg
Efalizumab	Raptiva	2002	Humanized	CD11a	mg/kg
Infliximab	Remicade	1998	Chimeric	TNFα	mg/kg
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT3	1986	Murine	CD3 receptor	mg
Gemtuzumab Ozogamicin	Mylotarg	2000	Humanized	CD33	mg/m^2
Natalizumab	Tysabri	2006	Humanized	VLA4 receptor	mg
Omalizumab	Xolair	2004	Humanized	IgE	mg, but stratified on IgE levels and body weight
Palivizumab	Synagis	1998	Humanized	F protein of RSV	mg/kg
Panitumumab	Vectibix	2006	Human	EGFR	mg/kg
Rituximab	Rituxan, Mabthera	1997	Chimeric	CD20	mg/m^2
Trastuzumab	Herceptin	1998	Humanized	ErbB2	mg/kg

Figure 4. Distribution of the simulated Cmax values of 1000 subjects following a single fixed (red line) and body weight/body surface area (BW/BSA)–based (blue line) dose.



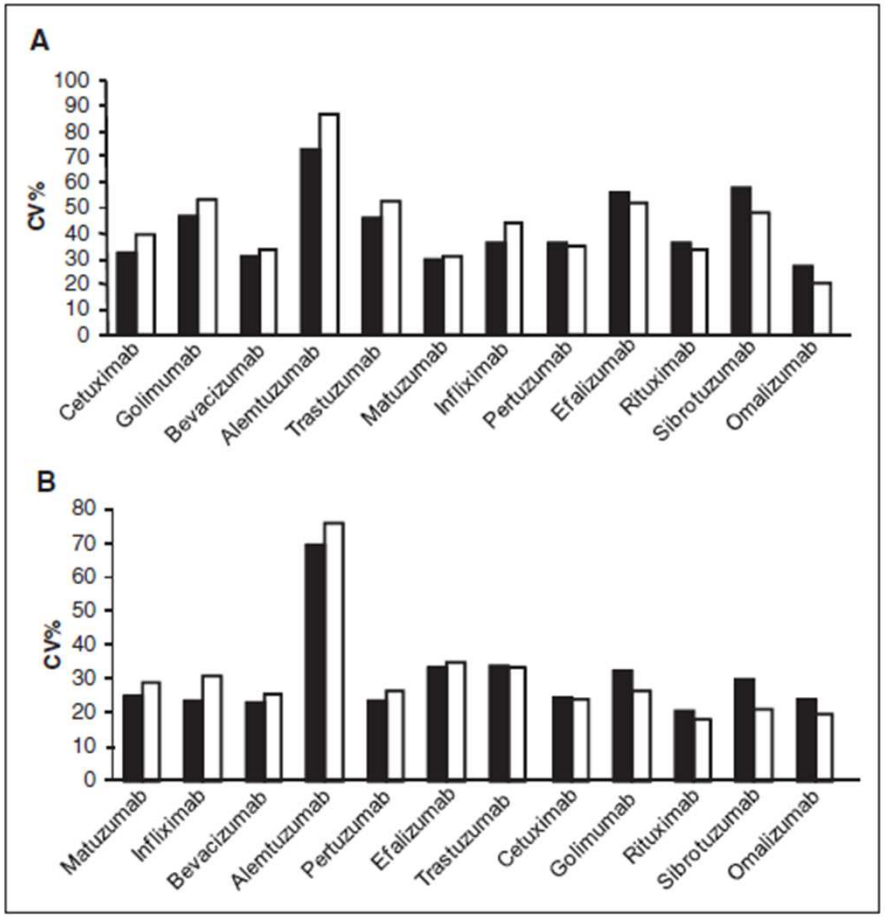
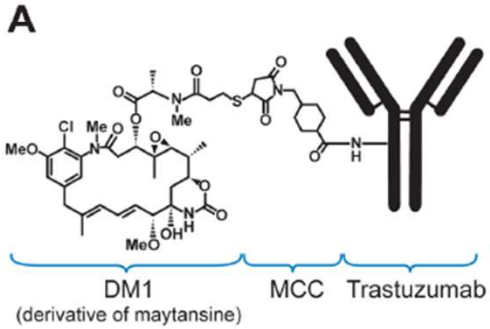


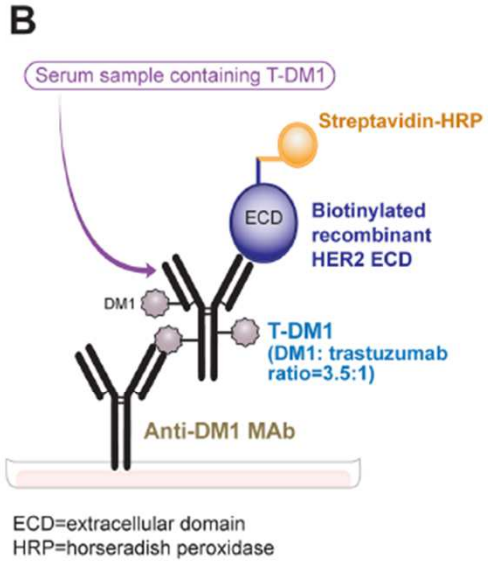
Figure 5. Comparison of the variability of simulated AUC (A) and Cmax (B) of 1000 subjects after receiving a single fixed (solid bar) and body weight/body surface area (BW/BSA)–based dose (open bar).

Clinical Implications of Pathophysiological and Demographic Covariates on the Population Pharmacokinetics of Trastuzumab Emtansine, a HER2-Targeted Antibody-Drug Conjugate, in Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

Journal of Clinical Pharmacology, 2012;52:691-703
© 2012 The Author(s)

Manish Gupta, PhD, FCP, Patricia M. LoRusso, DO, Bei Wang, MS, Joo-Hee Yi, Howard A. Burris III, MD, FACP, Muralidhar Beeram, MD, Shanu Modi, MD, Yu-Waye Chu, MD, Samuel Agresta, MD, MPH, Barbara Klencke, MD, Amita Joshi, PhD, and Sandhya Girish, PhD





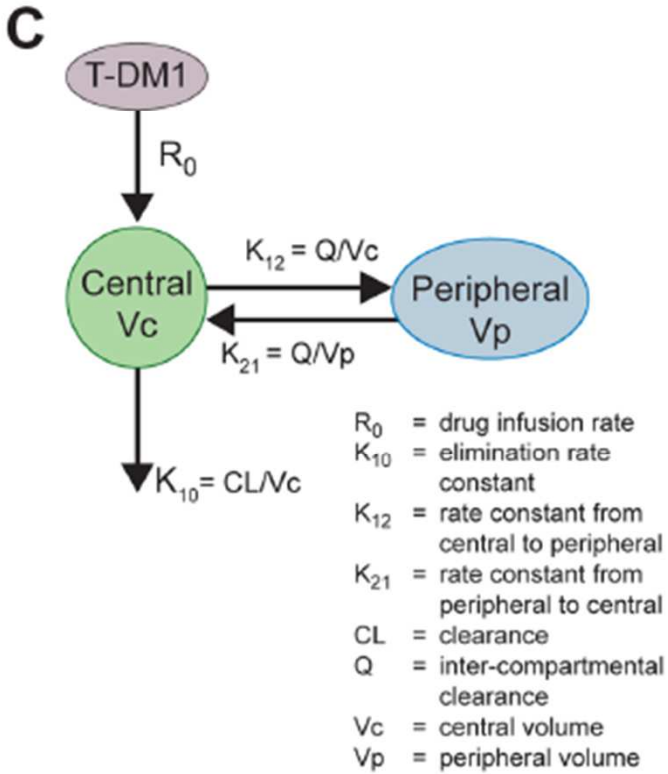


Table II Demographics and Pathophysiological Characteristics of Patients (n = 275) Assessed in the Population Pharmacokinetic Analysis

Baseline Characteristics	Mean ± SD
Age, y	54 ± 10
Weight, kg	72.1 ± 17.7
Height, cm	163 ± 7
BMI, kg/m^2	27.1 ± 6.2
Serum creatinine, µmol/L	75 ± 56
Creatinine clearance, mL/min	96 ± 34
Albumin, g/L	39 ± 5
Total protein, g/L	70.4 ± 7.3
Total bilirubin, µmol/L	8.1 ± 5.3
AST, IU/L	39 ± 28
ALT, IU/L	31 ± 21
Serum HER2 ECD expression, ng/mL	84.4 ± 125.8
Baseline trastuzumab, µg/mL	10.7 ± 19.7
Tumor burden, cm	9.3 ± 7.2

BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ECD, extracellular domain.

$$CL_i = 0.7 \cdot \left(\frac{\text{weight}}{70}\right)^{0.44} \cdot \left(\frac{\text{albumin}}{40}\right)^{-0.46} \cdot \left(\frac{\text{tumor burden}}{8}\right)^{0.06} \cdot \left(\frac{\text{AST}}{31}\right)^{0.10}$$

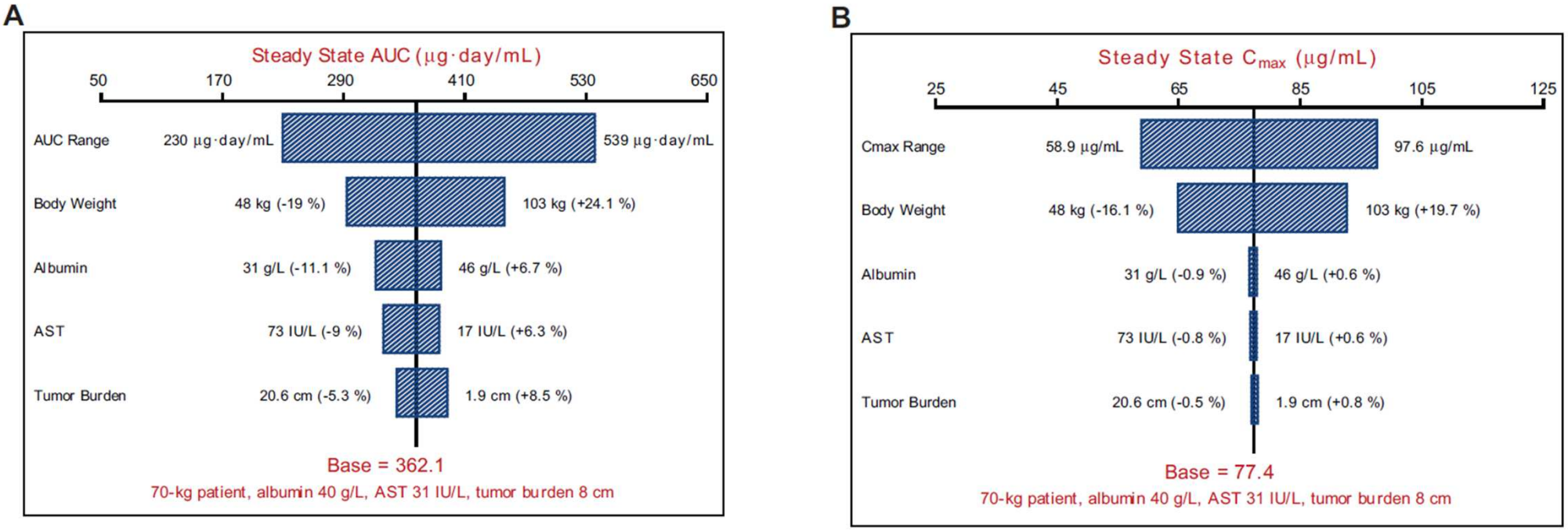


Figure 4. Sensitivity plots comparing the effect of covariates on the steady-state exposure of trastuzumab emtansine (T-DM1). (A) Area under the curve (AUC) and (B) C_{max} are shown for the 5th to 95th percentile range across the entire population. The solid vertical reference line is AUC or C_{max} in the typical patient after a steady-state intravenous infusion at a dose of 3.6 mg/kg q3w. The label at each end of the bar represents the covariate, which produces that AUC or C_{max}. The length of each bar describes the AUC or C_{max} changes for 5th and 95th percentile individuals with specified covariates, demonstrating the potential impact of that particular covariate on pharmacokinetics.

mAbs 5:4, 614–619; July/August 2013; © 2013 Landes Bioscience

Influence of *FCGRT* gene polymorphisms on pharmacokinetics of therapeutic antibodies

Christophe Passot,[1] Nicolas Azzopardi,[1] Sylvaine Renault,[2] Nadine Baroukh,[1] Christophe Arnoult,[1] Marc Ohresser,[1] Michèle Boisdron-Celle,[3,4] Erick Gamelin,[3] Hervé Watier,[1,5] Gilles Paintaud[1,6] and Valérie Gouilleux-Gruart[1,5,*]

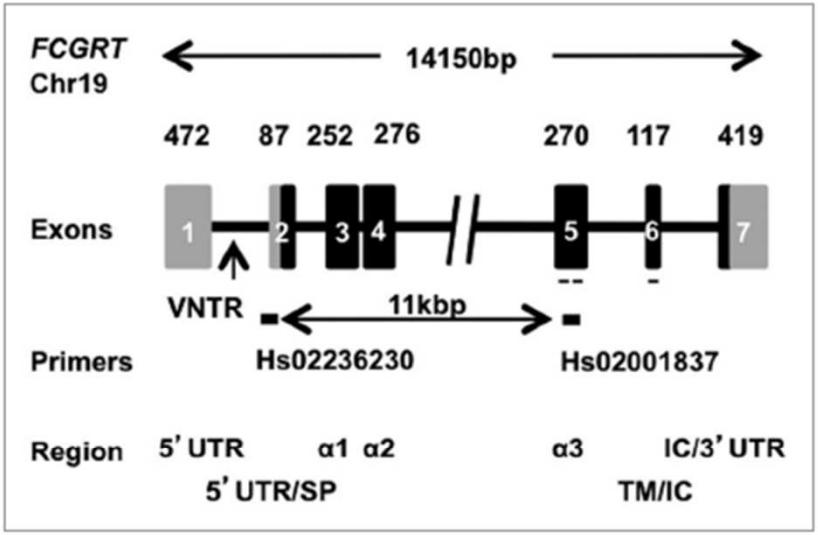


Figure 2. Schematic representation of human *FCGRT* gene. Chromosome (chr) localization: chr19. Coding and non-coding regions are represented by gray or black boxes respectively. Hs02236230 and Hs02001837 primers used in PCR assays are represented by a black line and probe used in Southern-blot is represented by a dashed line. Exons are identified by box numbers and length in nucleotides. 5' or 3'UTR: 5' or 3' untranslated region, SP: signal peptide, α: α domain 1, 2 and 3; TM: transmembrane region; IC: intracytoplasmic region.

Table 1. Genotypes of *FCGRT* promoter VNTR in healthy individuals and cetuximab treated patients

VNTR genotype	Healthy individuals n (%)	Cetuximab treated patients n (%)
VNTR2/VNTR2	2 (1.0)	0 (0)
VNTR2/VNTR3	32 (16.2)	13 (13.8)
VNTR3/VNTR3	160 (80.8)	78 (83.0)
VNTR3/VNTR4	3 (1.5)	3 (3.2)
VNTR3/VNTR6	1 (0.5)	0 (0)

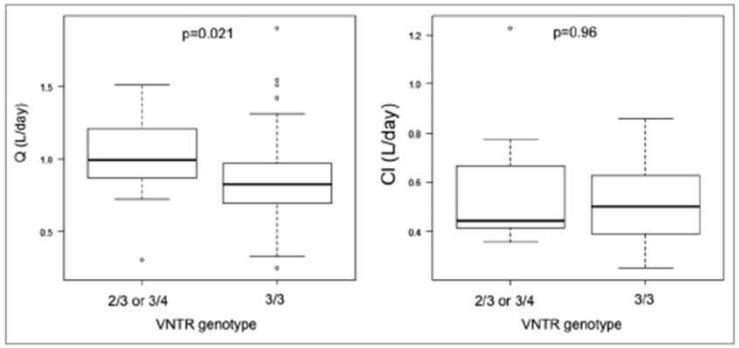


Figure 1. Comparison of cetuximab distribution (Q) and elimination (Cl) clearances according to patients VNTR genotype. Box-plot representation in the two genotypes of distribution clearance (Q) in (**A**) and elimination clearance (Cl) in (**B**). Medians, first and third quartiles and 5 and 95 percentiles are represented. Isolated circles are extreme values.

PK du trastuzumab (cf RCP)

5.2 Propriétés pharmacocinétiques (suite…)

Schéma posologique	Type de tumeur primitive	N	$C_{min,équ*}$ (µg/ml)	$C_{max,équ**}$ (µg/ml)	$ASC_{équ,\ 0\text{-}21\ j}$ (µg.jour/ml)	Temps pour atteindre l'équilibre*** (semaines)
8 mg/kg + 6 mg/kg toutes les trois semaines	Cancer du sein métastatique	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 – 266)	1736 (618 – 2756)	12
	Cancer du sein précoce	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 – 247)	1927 (1332 – 2771)	15
	Cancer gastrique avancé	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 – 251)	1338 (557 – 2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg hebdomadaire	Cancer du sein métastatique	805	63,1 (11,7 – 107)	107 (54,2 – 164)	1710 (581 – 2715)	12
	Cancer du sein précoce	390	72,6 (46 – 109)	115 (82,6 – 160)	1893 (1309 – 2734)	14

* $C_{min,équ} = C_{min}$ à l'état d'équilibre
** $C_{max,équ} = C_{max}$ à l'état d'équilibre
*** temps pour atteindre 90 % de l'état d'équilibre

Modélisation/simulation de la PK du rituximab

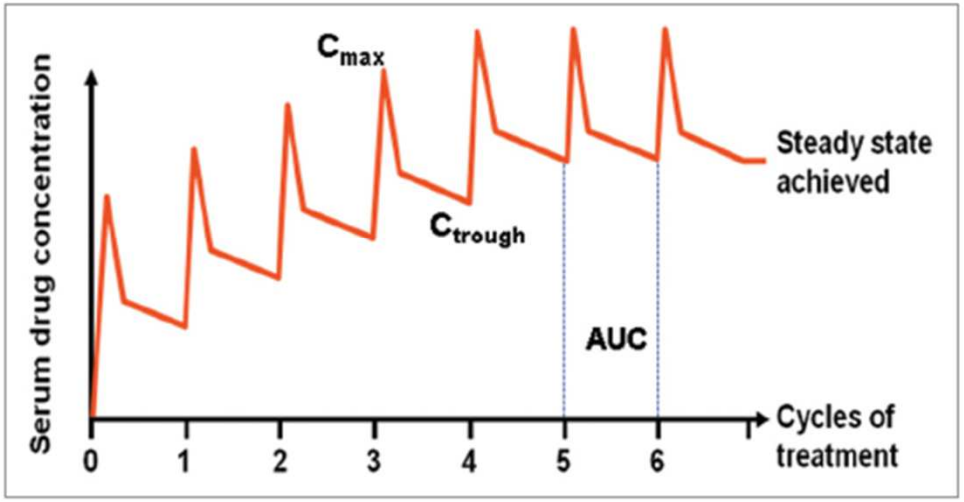


Figure 6. Model of RTX PK after multiple dosing. C_{max}, C_{trough}, AUC and steady-state, reached after about 5 cycles, are shown.

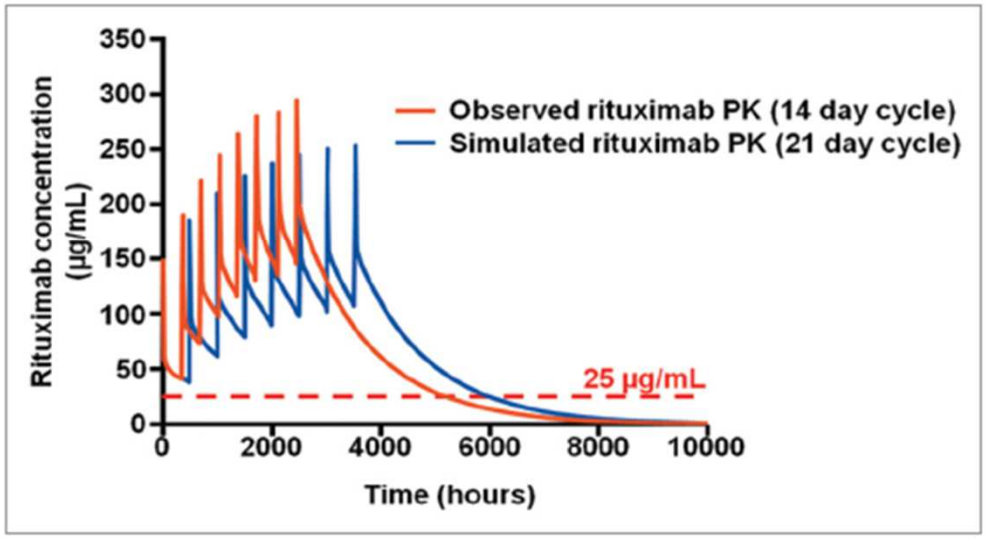


Figure 7. Model of RTX PK with 21 d vs. 14 d cycles. The model shows that RTX levels >25 µg/ml are maintained for a longer period of time when RTX is administered every 21 d (red) rather than every 14 d (blue). Adapted from reference 55.

mAbs 5:5, 826–837; September/October 2013; © 2013 Landes Bioscience

Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics

Josée Golay[1,*], Gianpietro Semenzato[2], Alessandro Rambaldi[3], Robin Foà[3], Gianluca Gaidano[4], Enrica Gamba[5], Fabrizio Pane[6], Antonello Pinto[7], Giorgina Specchia[8], Francesco Zaja[9], and Mario Regazzi[10]

Tumor burden influences exposure and response to rituximab: pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling using a syngeneic bioluminescent murine model expressing human CD20

David Daydé,[1,2] David Ternant,[1,2] Marc Ohresser,[1,2] Stéphanie Lerondel,[3] Sabrina Pesnel,[3] Hervé Watier,[1,2,4] Alain Le Pape,[3,5] Pierre Bardos,[1,2,4] Gilles Paintaud,[1,2,6] and Guillaume Cartron[7,8]

BLOOD, 16 APRIL 2009 • VOLUME 113, NUMBER 16

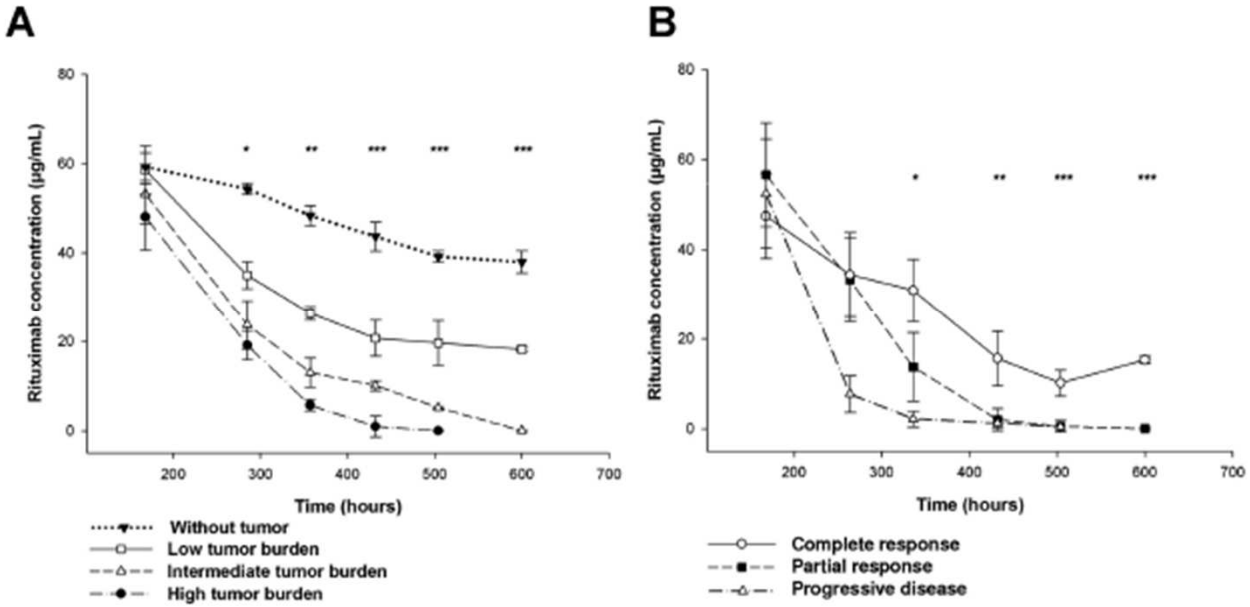
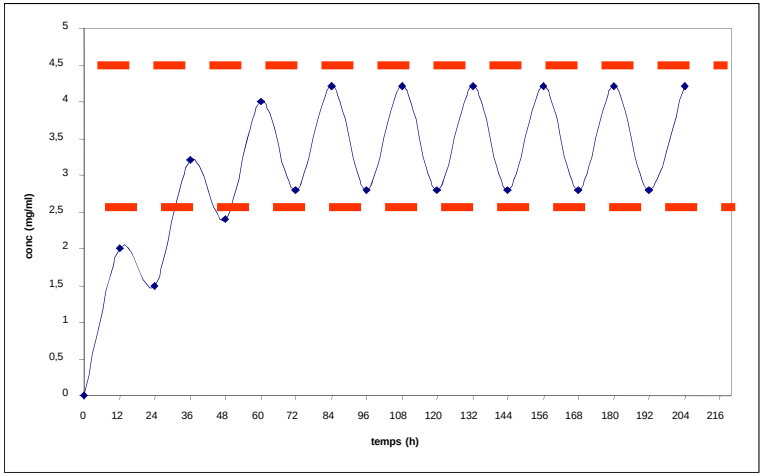
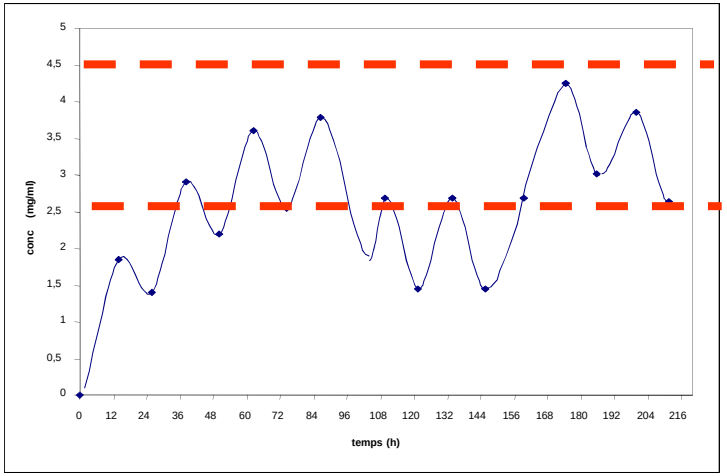


Figure 4. Rituximab exposure is influenced by tumor burden and influences response to treatment and survival. (A) Mice without tumor had significantly higher rituximab concentrations than mice with tumor (▼). Mice with low tumor burden ($< 0.15 \times 10^6$ AU) (□) had significantly higher rituximab concentrations than those with intermediate (from 0.15×10^6 to 3×10^6 AU) (△) or high ($> 3 \times 10^6$ AU) tumor burden (●) (*$P < .05$, **$P < .01$, ***$P < .001$). (B) Mice in CR (○) had significantly higher rituximab concentrations compared with mice in PR (■) or in PD (△). *$P < .05$, **$P < .01$, ***$P < .001$.

Stationnarité / Non stationnarité PK





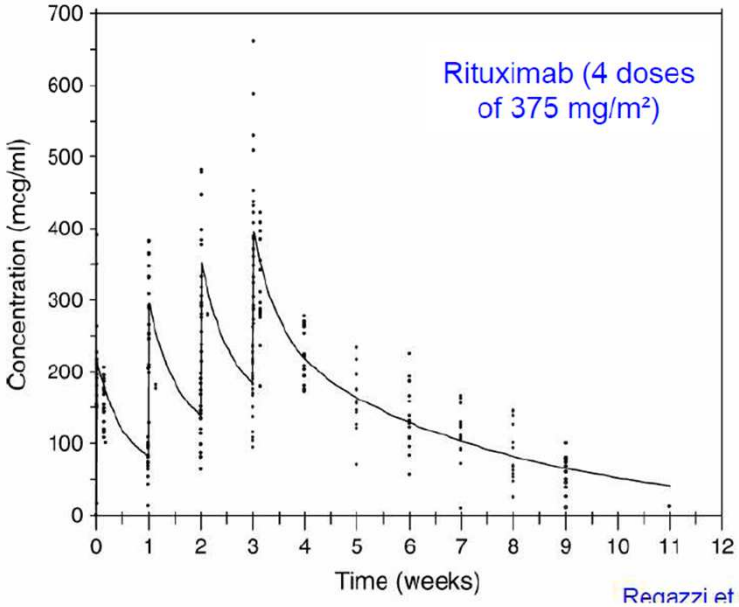
Risque sortie zone thérapeutique!

MoABs & TDM / support PK

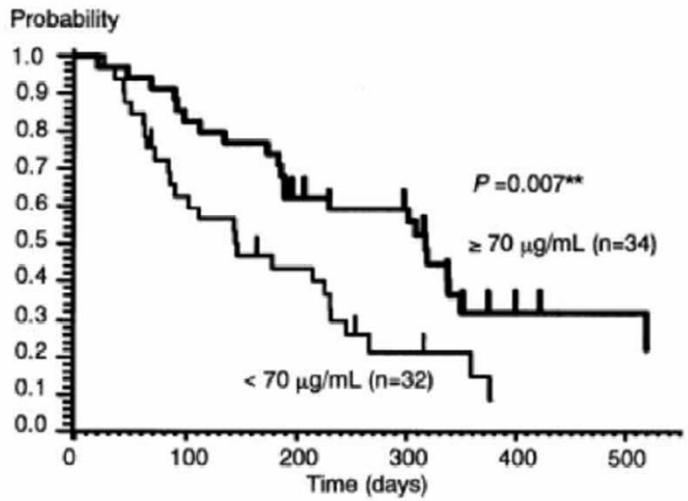
- ❑ Peu d'interactions médicamenteuses.
- ❑ Tocitizumab: action sur R-IL6: répercussion sur expression des CYP1A2, 2C9, 2C19, 3A4!
- ❑ Interactions PK ciclosporine/basiliximab et MTX/infliximab.
- ❑ Relations exposition/réponse décrites (ex: rituximab) ⇨ suivre et ajuster les niveaux d'exposition?
- ❑ Cmin doivent assurer >90% de saturation de la cible!
- ❑ Difficultés analytiques (Elisa? LC-MS/MS? FACs?)
- ❑ Techniques de dosage propriétés des firmes biotech + big-pharma!

Intérêt du STP du rituximab

Inter-individual variability in mAb pharmacokinetics



Serum concentration of mAbs influences clinical response: rituximab



Rituximab
375 mg/m² / week x 4
C_{min} after 3rd infusion

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

Igarashi et al., *Ann Oncol* 2002

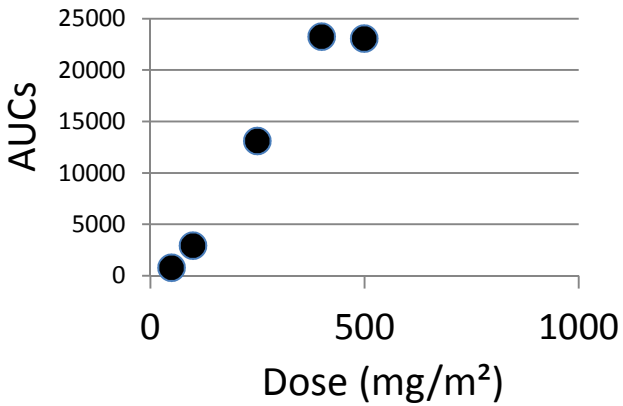
Dias : E. Chatelut

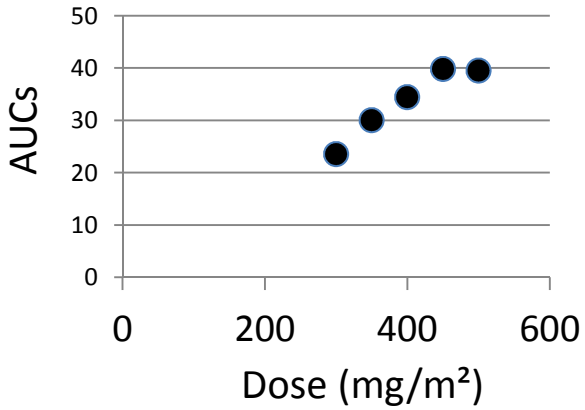
Linéarité PK du cetuximab ?

Table 7. Single-dose pharmacokinetic parameters for cetuximab.

Cetuximab dose (mg/m²)	C_{max} (mg/ml)	AUC (mg.h /ml)	Half-life (h)	Clearance (l/h)
50	21.8	748	24.9	0.127
100	49.7	2909	41.2	0.08
250	149	13,072	74.6	0.038
400	221	23,217	90.6	0.039
500	230	23,029	94.7	0.05

*(Adapted with permission from Prous Science and Harding J, Burtness B: **Cetuximab: An epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody.** Drugs of Today (2005) **41**(2):107-127. © 2005 Prous Science.)*





Cutsem et al., JCO 2012
EVEREST study

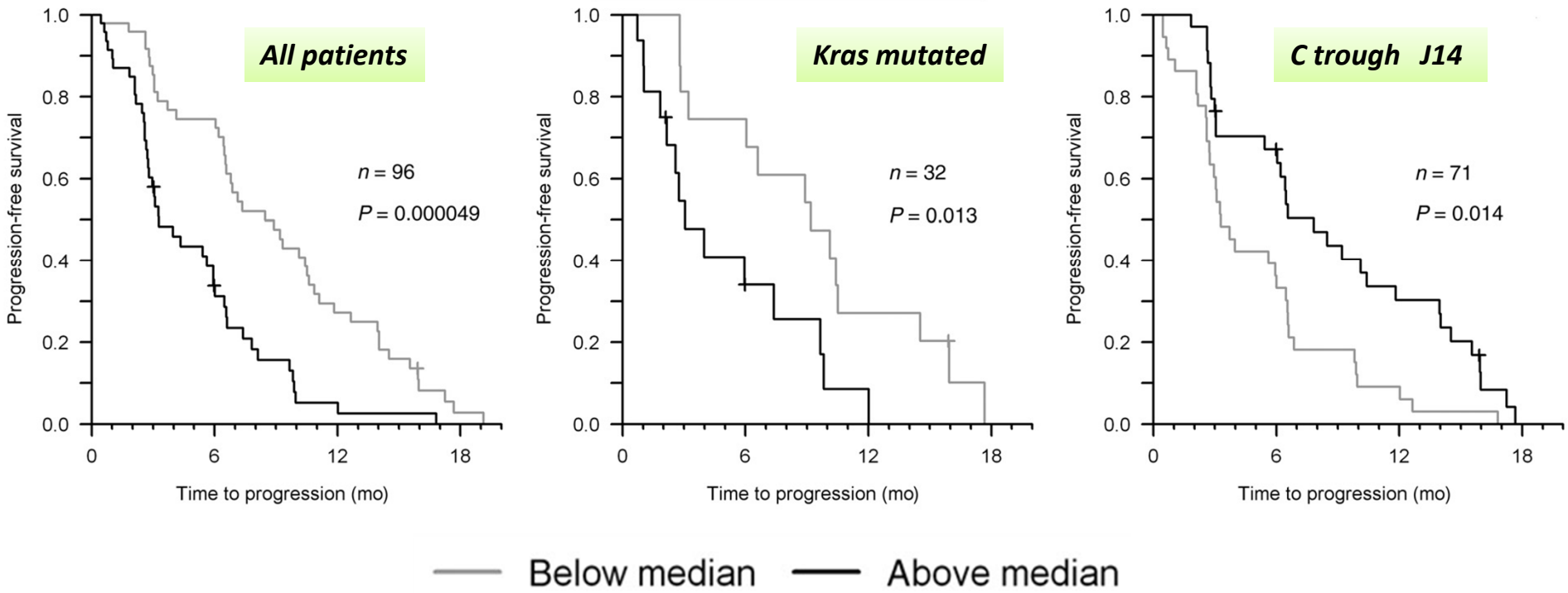
Therapeutic drug monitoring of cetuximab

Cetuximab Pharmacokinetics Influences Progression-Free Survival of Metastatic Colorectal Cancer Patients

Clin Cancer Res; 17(19) October 1, 2011

Nicolas Azzopardi[1,2], Thierry Lecomte[1,2,3], David Ternant[1,2,4], Michelle Boisdron-Celle[6], Friedrich Piller[7], Alain Morel[6], Valérie Gouilleux-Gruart[1,2,5], Céline Vignault-Desvignes[1,2,4], Hervé Watier[1,2,5], Erick Gamelin[6], and Gilles Paintaud[1,2,4]

96 patients 400 mg/m²



Clearance and C trough are predictive for clinical outcome

BIOPHARMACEUTICS & DRUG DISPOSITION
Biopharm. Drug Dispos. (2015)
Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) **DOI**: 10.1002/bdd.1952

Invited Review

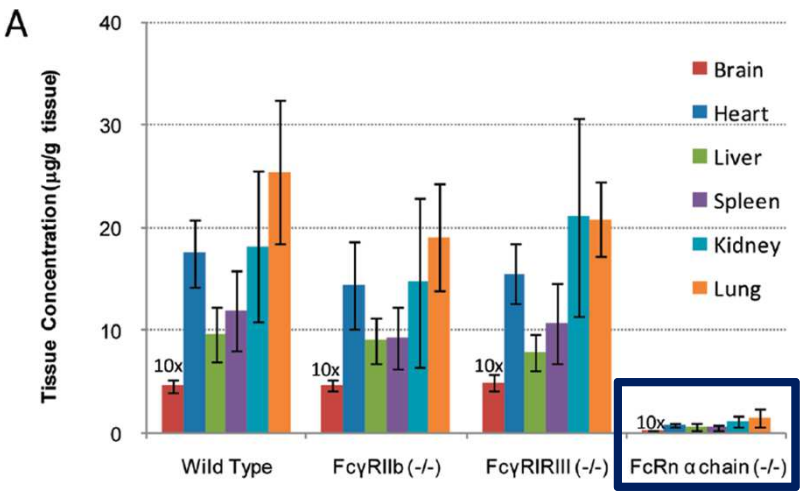
Projecting human pharmacokinetics of monoclonal antibodies from nonclinical data: comparative evaluation of prediction approaches in early drug development

Jing Wang[a,b,†], Suhasini Iyer[c,d,‡], Paul J. Fielder[c], John D. Davis[c,e,‡], and Rong Deng[c,*]
[a]*Global DMPK, Takeda California, San Diego, CA, USA*
[b]*Tesaro, Inc., Waltham, MA, USA*
[c]*Genentech Research and Early Development, Genentech Inc., South San Francisco, CA, USA*
[d]*AbbVie Biotherapeutics, Redwood City, CA, USA*
[e]*Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY, USA*

ABSTRACT: Currently, more than 350 monoclonal antibodies (mAbs) and mAb derivatives are under development as therapeutics. The prediction of mAb pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD) plays a key role in starting dose selection for first-in-human (FIH) studies. This article presents a brief overview of the biology and mechanisms of absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) for mAbs. In addition, a detailed review of mAb human PK/PD prediction from nonclinical data is provided, including allometry for mAbs with linear or nonlinear PK, species-invariant time method, physiologically based PK (PBPK) modeling and target-mediated drug disposition (TMDD) model, bioavailability projection and immunogenicity impact on PK prediction. Finally, from an industry perspective a decision tree of mAb human PK projection is proposed to facilitate drug development. Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

Key words: monoclonal antibody; pharmacokinetics; allometry scaling; target-mediated drug disposition; species-invariant time method

mAb biodistribution in preclinical models



Duan et al., Anal Chem 2012

FcRn-/- hFcRn (line 276) transgenic mice

- Commercially available
- PK equivalent to Cynomolgus
- Far less expansive
- Less ethic constraints

PK/PD scaling approach in mAb development

Méthode empiriques basées sur l'allométrie

$$Y = a \times M^b$$

Selon le poids (BW)

$$CL = a \times BW^b \quad (2)$$

$$Log(CL) = Log(a) + b \times Log(BW) \quad (3)$$

$$CL_{human} = CL_{cyno} \times \left(\frac{BW_{human}}{BW_{cyno}}\right)^{0.85} \quad (4)$$

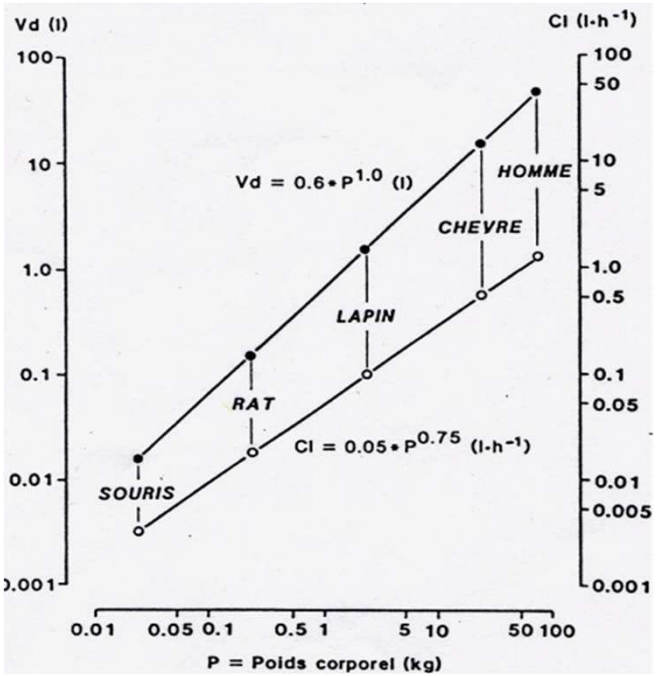
+ poids du cerveau et durée de vie

$$MLP \times CL = a \times BW^b \quad (4)$$

$$Log(MLP \times CL) = Log(a) + b \times Log(BW) \quad (5)$$

$$BrW \times CL = a \times BW^b \quad (6)$$

$$Log(BrW \times CL) = Log(a) + b \times Log(BW) \quad (7)$$



+ durée tt, dose

$$Time_{human} = Time_{cyno} \times \left(\frac{BW_{human}}{BW_{cyno}}\right)^{1-b} \quad (8)$$

$$Concentration_{human} = Concentration_{cyno} \times \frac{Dose_{human}}{Dose_{cyno}} \quad (9)$$

PK/PD scaling approach in mAb development

Méthode mécanistiques basées sur des modèles

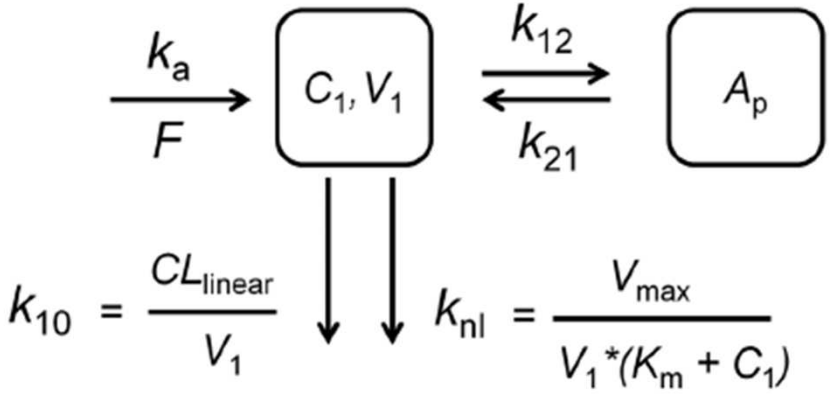


Figure 1. Two-compartmental model with parallel linear and nonlinear elimination described by Michaelis-Menten equation k_a, absorption rate constant; F, bioavailability; k_{12}, transfer rate constant from central to peripheral compartment; k_{21}, transfer rate constant from peripheral to central compartment; C_1, mAb concentration in central compartment (i.e. serum); V_1, volume of distribution in central compartment; A_p, amount of mAb in peripheral compartment; V_{max}, maximum rate of nonlinear elimination; K_m, Michaelis-Menten constant; CL_{linear}, clearance of the linear elimination pathway; k_{10}, elimination rate constant for the linear elimination pathway; k_{nl}, elimination rate constant for the nonlinear elimination pathway

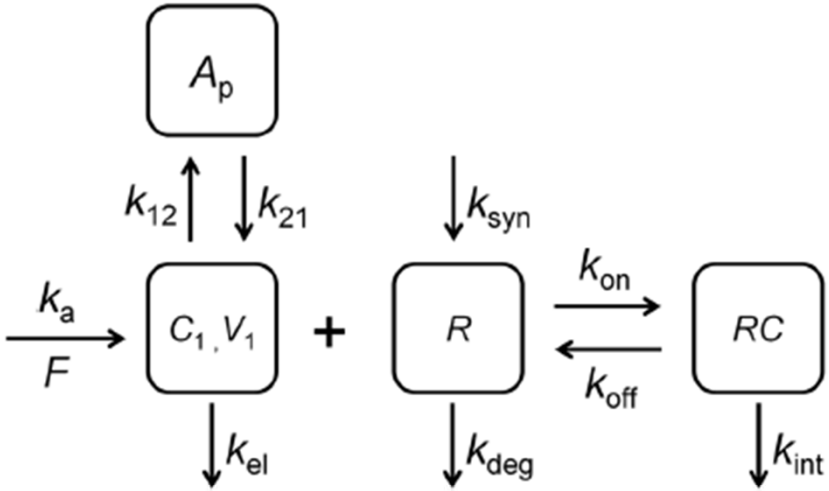
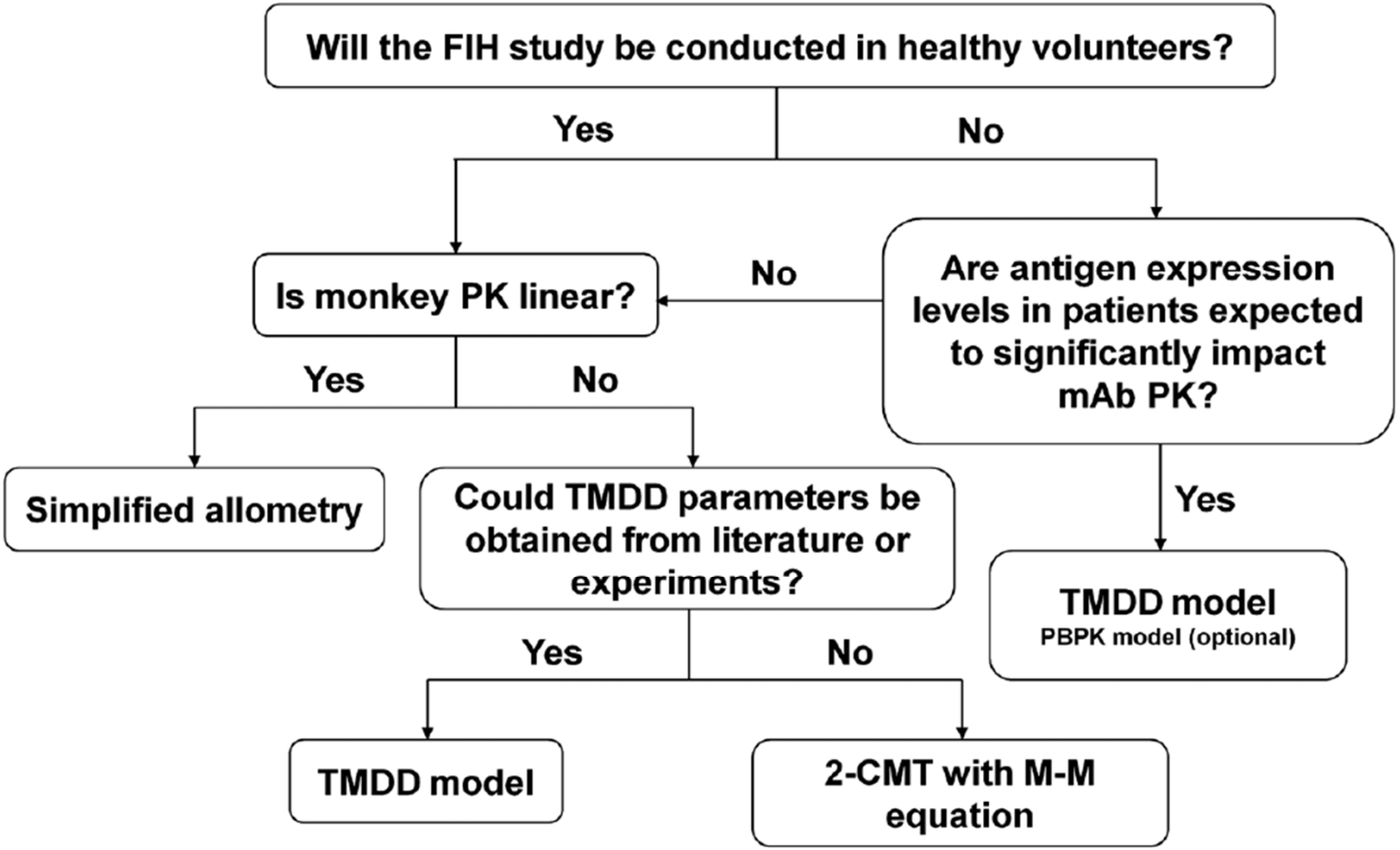
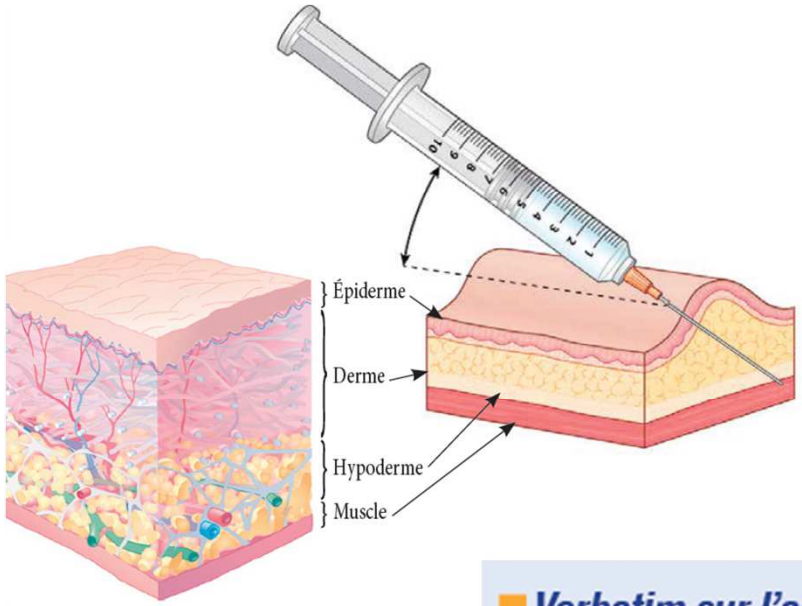


Figure 2. Target-mediated drug disposition model. k_a, absorption rate constant; F, bioavailability; k_{12}, transfer rate constant from central to peripheral compartment; k_{21}, transfer rate constant from peripheral to central compartment; k_{syn}, zero-order target synthesis rate; k_{on}, association rate constant; k_{off}, dissociation rate constant; k_{deg}, receptor turnover rate constant; k_{int}, receptor–drug complex internalization rate constant; C_1, drug concentration in central compartment (i.e. serum); V_1, volume of distribution in central compartment; A_p, amount of drug in peripheral compartment; R, free receptor concentration; RC, concentration of receptor–drug complex

PK/PD scaling approach in mAb development



Administration SC des mAbs



Voie SC = constante d'absorption = t_{lag}

Verbatim sur l'administration sous-cutanée des biothérapies

- « *L'injection s'est toujours bien passée, très rapide et indolore.* » Mme M., patiente à Grenoble
- « *Psychologiquement ça fait moins penser à la maladie, ça ne dure pas longtemps, et je retourne directement au travail, c'est important pour le moral.* » Mme DC., patiente à Paris
- « *C'est moins douloureux qu'utiliser la chambre implantable.* » Martine M., infirmière à Bobigny
- « *La chambre implantable est moins agréable, un peu douloureux, et il faut ensuite garder un pansement quelques heures.* » Mme S., patiente à Paris
- « *Beaucoup d'amélioration, très rapide, on n'attend pas.* » Mme S., patiente à Paris
- « *C'est un gain de temps pour le personnel soignant et pour les patients, 15 à 20 minutes au global pour une forme sous-cutanée pour plus de 2 heures pour une administration IV.* » Pr X. Pivot, CHU de Besançon
- « *Tout le temps de l'injection se passe avec l'infirmière. On a le temps de discuter.* » Mme G., patiente à Besançon

Pharmacocinétique de l'Herceptin IV

Table 5 Summary of Observed C_{trough} (µg/mL) at Pre-dose Cycle 8 by Body Weight Quartiles for Both Herceptin IV and Herceptin SC Arms (PKPP1)

Treatment Arm	Weight Category (kg)	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Herceptin IV	≤ 59	58	44.1	15.0	40.3	14.2	90.7
	> 59, ≤ 68	71	62.0	36.8	51.0	23.8	222
	> 68, ≤ 79	52	61.3	27.6	55.8	17.4	179
	> 79	54	63.4	31.9	59.8	20.3	157
Herceptin SC	≤ 59	58	92.6	39.9	84.6	44.9	312
	> 59, ≤ 68	54	90.1	54.3	79.0	16.6	400
	> 68, ≤ 79	55	72.6	30.6	67.2	6.04	168
	> 79	67	62.5	41.5	55.8	16.5	246

Source: BO22227 Update CSR [26]

Pharmacocinétique de l'Herceptin IV

Table 6 Summary of Observed $AUC_{0\text{-}21days}$ (µg/mL•day) Values Following the Dose at Cycle 7 (up to Pre-dose Cycle 8) by Body Weight Quartiles for Both Herceptin IV and Herceptin SC Arms (PKPP1)

Treatment Arm	Weight Category (kg)	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Herceptin IV	≤ 59	58	1808	515	1690	758	3900
	> 59, ≤ 68	71	2043	631	1940	1130	5480
	> 68, ≤ 79	52	2137	460	2040	1380	3340
	> 79	54	2260	668	2225	1080	3860
Herceptin SC	≤ 59	58	2726	944	2530	1330	7240
	> 59, ≤ 68	54	2456	784	2380	842	4430
	> 68, ≤ 79	55	2101	672	1970	593	4060
	> 79	66	1852	814	1680	628	5310

Source: BO22227 Update CSR [26]

Pharmacocinétique de l'Herceptin IV

Table 8 Summary of Observed C_{trough} at Pre-dose Cycle 8 by pCR Response (Efficacy Per-Protocol Population)

C_{trough} pre-dose Cycle 8	pCR Response					
	Overall		pCR Responder		pCR Non-responder	
	IV n = 220	SC 216	IV n = 89	SC n = 93	IV n = 131	SC n = 123
Mean	57.524	78.259	58.272	80.081	57.02	76.88
SD	30.3921	44.2038	34.8459	39.0159	27.082	47.866
Median	49.800	70.750	50.300	75.100	49.60	67.40
Min-Max	14.20-220.0	6.04-400.00	14.20-222.0	6.04-312.00	17.4-179.0	16.5-400.0

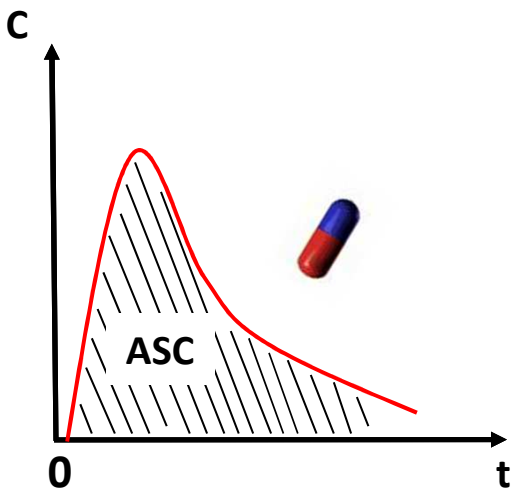
n represents number of patients contributing to summary statistics.

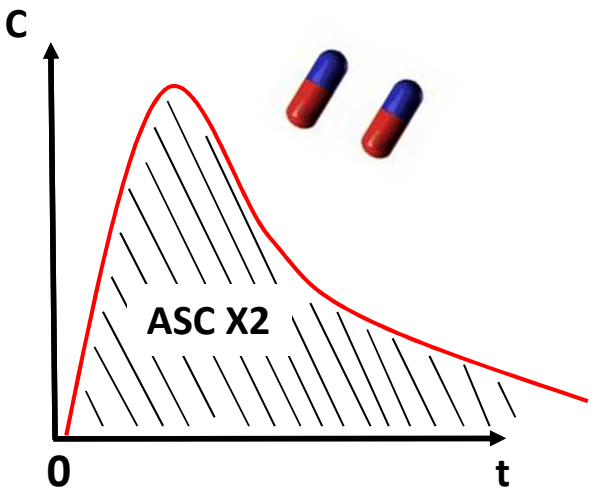
* Observed Ctrough at Pre-dose Cycle 8 for patients in the PKPP1 population only

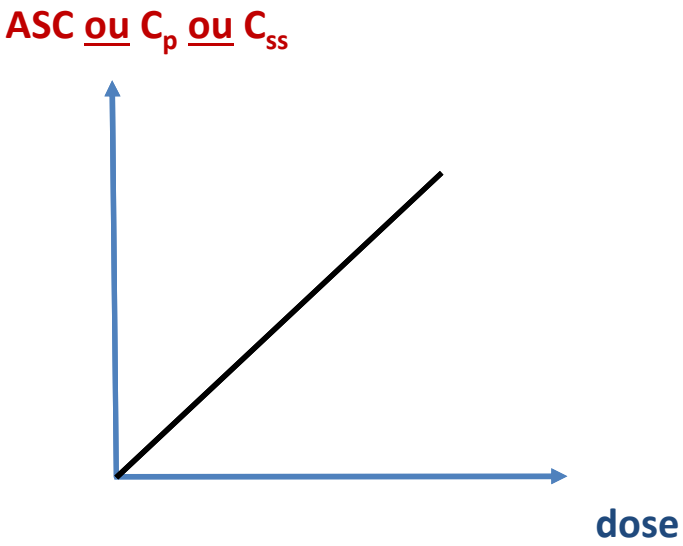
Source: BO22227 Update CSR, Section 6.4.1.1 [26]

Qq slides pour des explications complémentaires…..

Linéarité pharmacocinétique : le cas général !





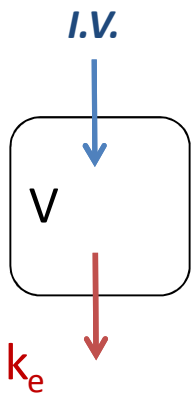


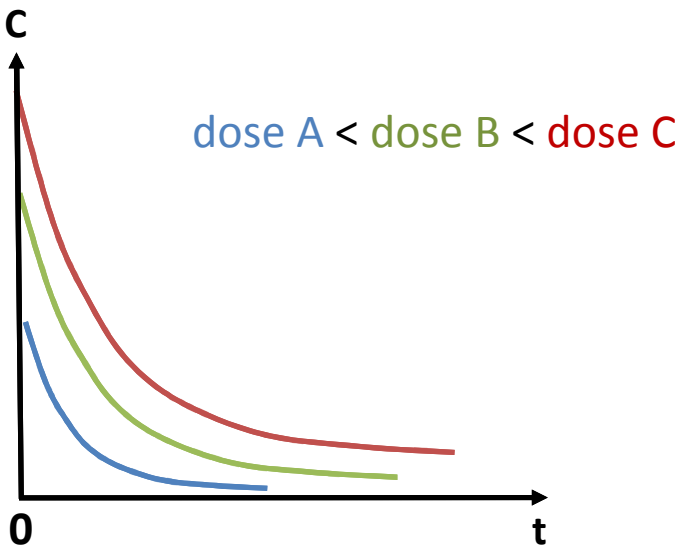
- ❑ A **doses thérapeutiques** la majorité des médicaments ont une pharmacocinétique linéaire
- ❑ Les paramètres PK (biodisponibilité, clairances etc…) **ne dépendent pas de la dose**

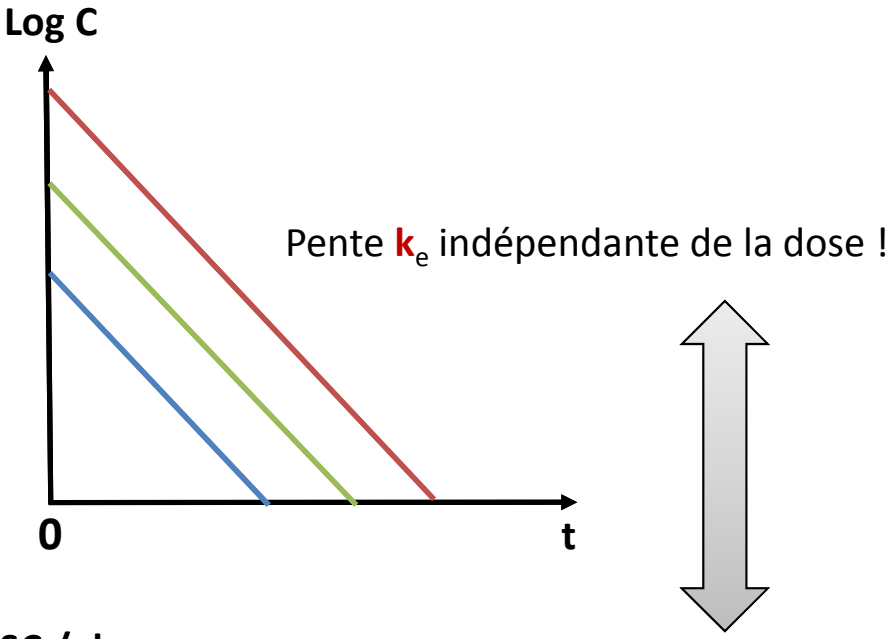
Malheureusement la PK est parfois non linéaire !

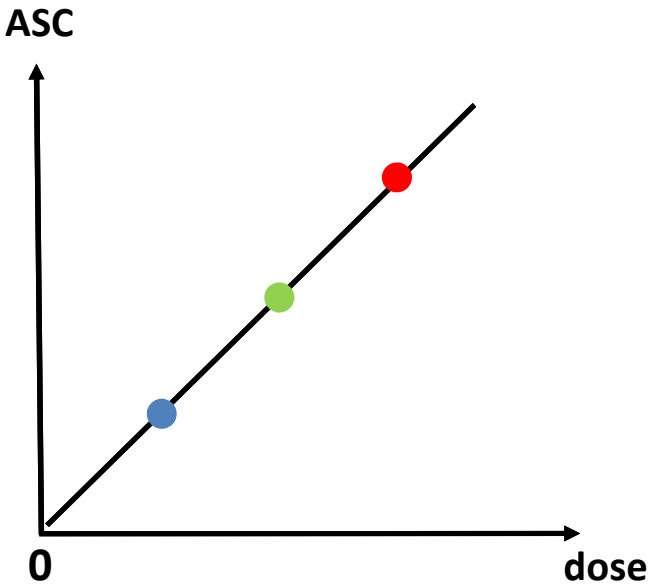
- ❑Pour certains (rares) médicaments (anciens)
- ❑A doses supra-thérapeutiques (toxiques), toxicocinétique ≠ pharmacocinétique
- ❑Phénomènes de saturation de l'absorption, du métabolisme ou de l'élimination

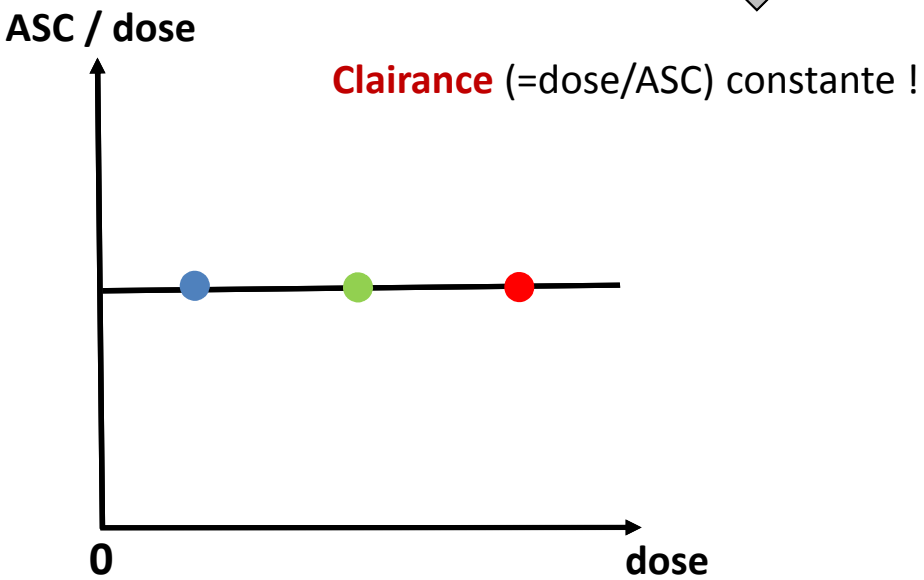
Linéarité pharmacocinétique : le cas général !



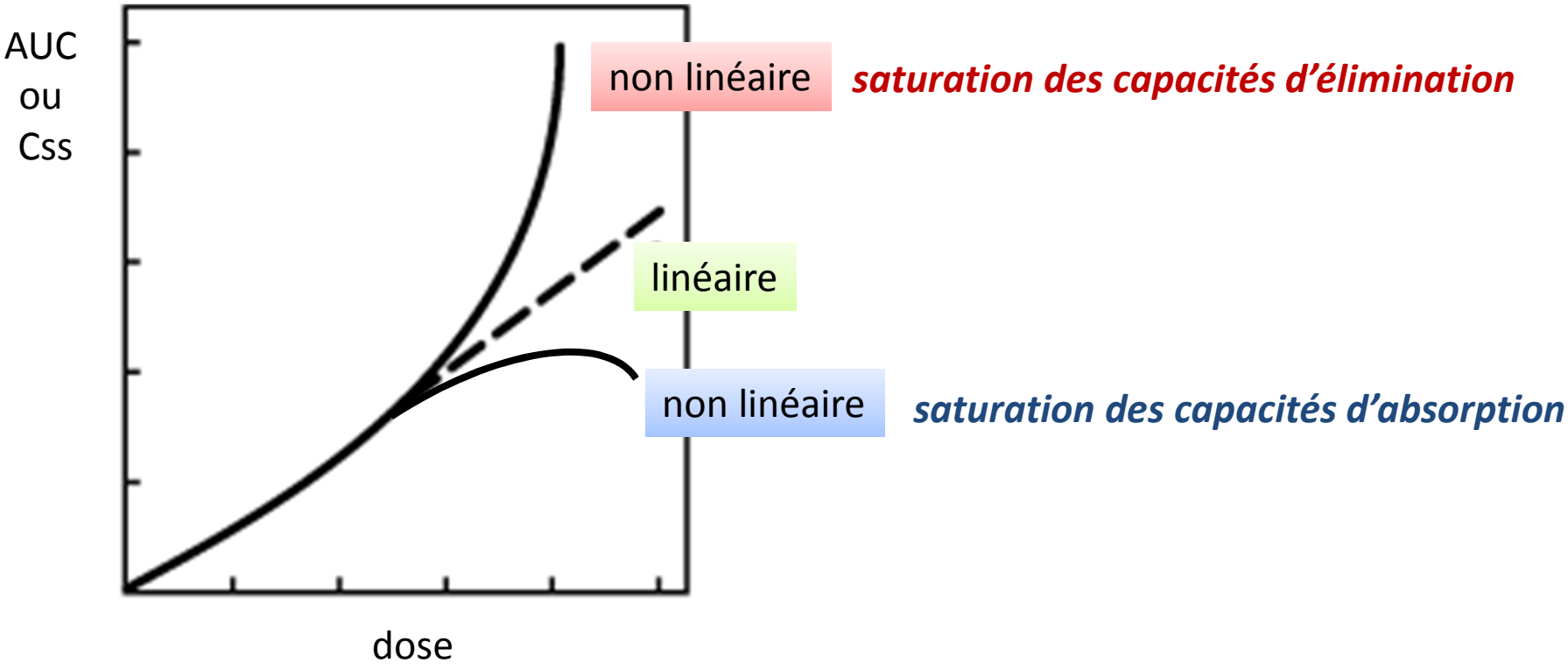






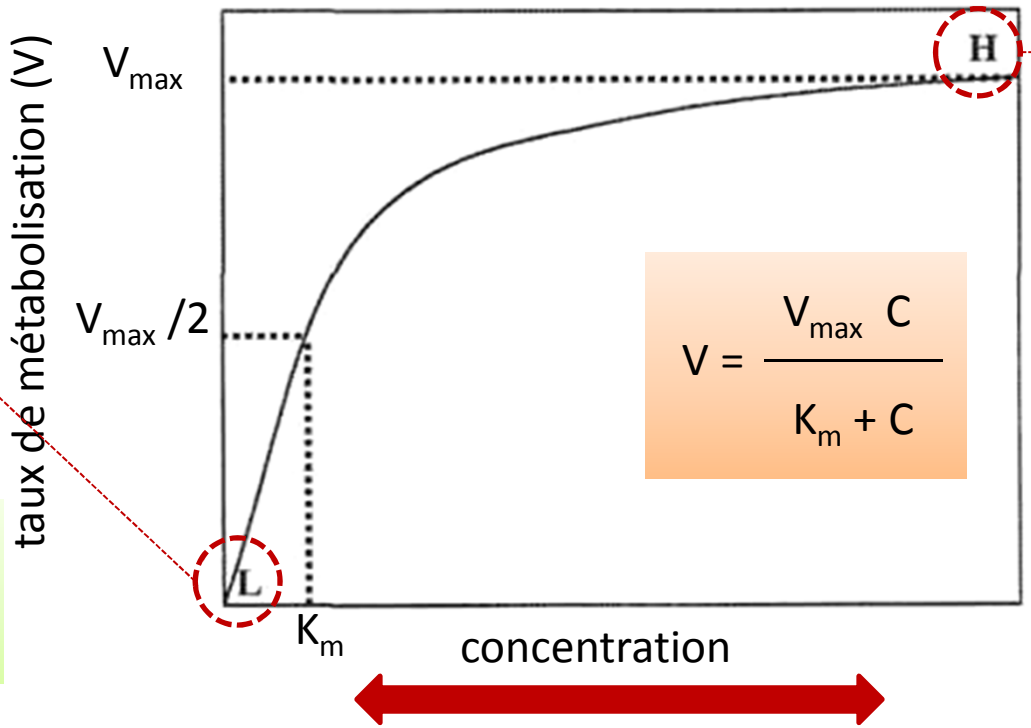


Pharmacocinétique *linéaire* ***vs*** *non-linéaire*



Cinétique de Michaelis-Menten

Enzyme (E) + drogue (D) → ED → E + métabolite



$$V = \frac{V_{max}\ C}{K_m + C}$$

$C << K_m$

$$V \approx \frac{V_{max}}{K_m} .C$$

Cinétique d'ordre 1

Cinétique non linéaire
K_m , V_{max} ?

$C >> K_m$

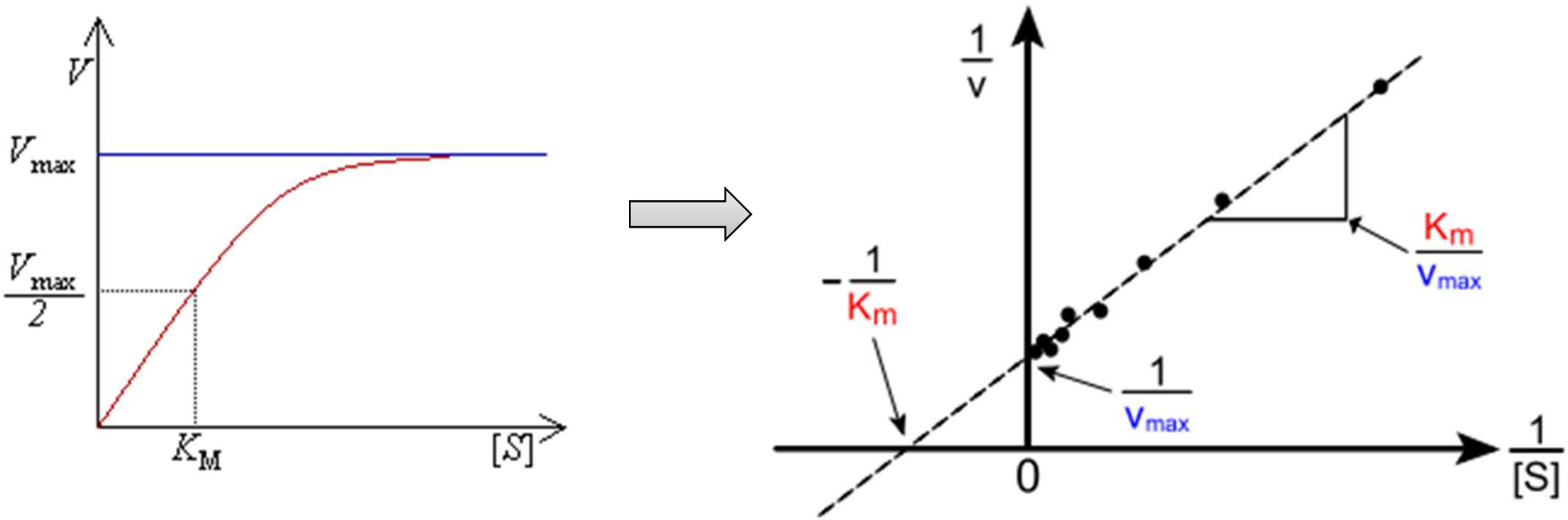
$$V \approx \frac{V_{max}\ C}{C} = V_{max}$$

Élimination constante
<u>indépendante</u> de la concentration

Cinétique d'ordre 0

Cinétique de Michaelis-Menten : détermination du Km et du Vmax

Méthode des inverses = linéarisation de Lineweawer-burk



Appliqué à la pharmacocinétique :

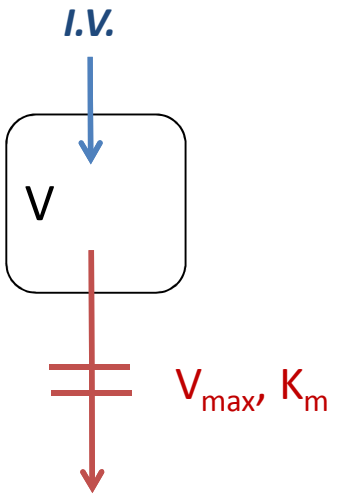
V = taux de métabolisation = taux de décroissance de la concentration (ou quantité) plasmatique en mdt

[S] = concentration en substrat = concentration plasmatique du mdt

K_m = constante de Michaelis = concentration correspondant à $0{,}5V_{max}$, unités = **mg/l**

V_{max} = taux théorique maximal de décroissance des concentrations plasmatiques, **unités = mg/l/h ou mg/h**

Modèle un compartiment à élimination non linéaire



Elimination (rénale ou métabolique) non linéaire

$$\frac{dCp}{dt} = -\frac{Vm \bullet Cp}{Km + Cp}$$

*En concentration (Vm en **mg/l/h**)*

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{Vm \bullet Cp}{Km + Cp}$$

*En quantité (Vm en **mg/h**)*

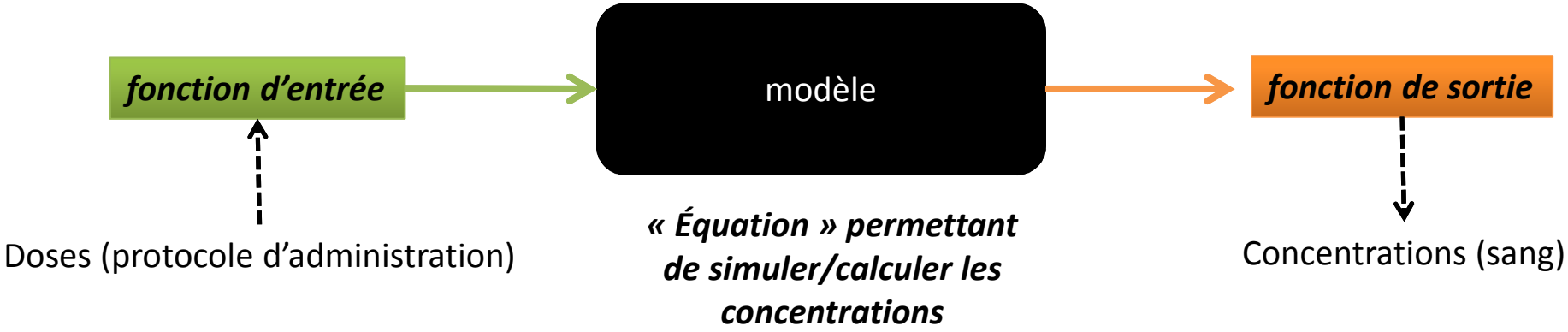
$$CL = \frac{dX/dt}{Cp} = -\frac{Vm \bullet Cp}{Km + Cp} \bullet \frac{1}{Cp} = -\frac{Vm}{\underbrace{Km + Cp}_{mg/l}}$$

(en l/h)

- ❑ La clairance n'est pas constante
- ❑ La clairance dépend de la concentration : elle diminue quand la concentration augmente

Pharmacocinétique : apport de la modélisation

Modèle
« Expression mathématique décrivant la réponse d 'un système pour une entrée donnée »

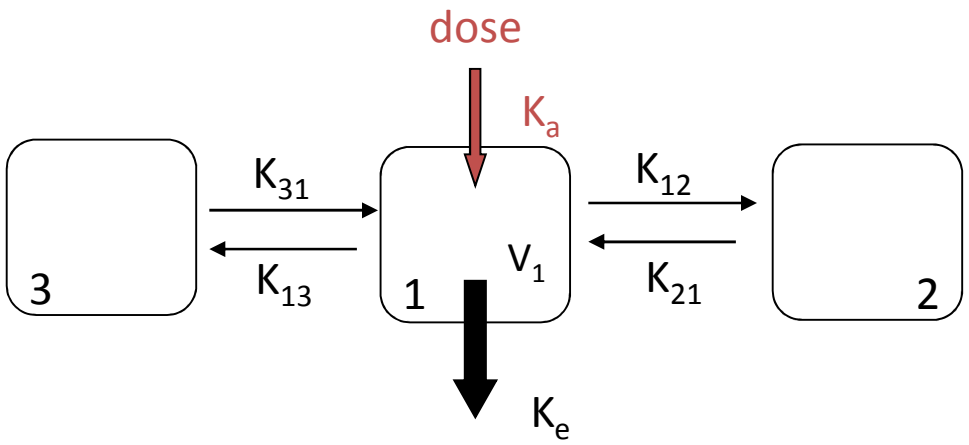


Un bon modèle doit permettre de :

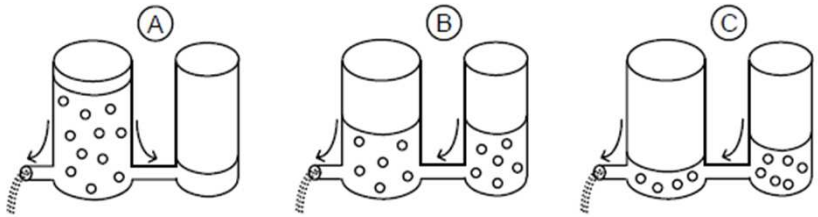
- ❑ **décrire** les observations
- ❑ **expliquer** les mécanismes de transfert et d'élimination
- ❑ **calculer** les posologies nécessaires pour atteindre les concentrations cibles puis de **simuler/prédire** ces traitements individualisés (ajustés)

Modélisation pharmacocinétique : approche compartimentale

« Systèmes mamillaires ouverts »



Analogie « hydraulique »

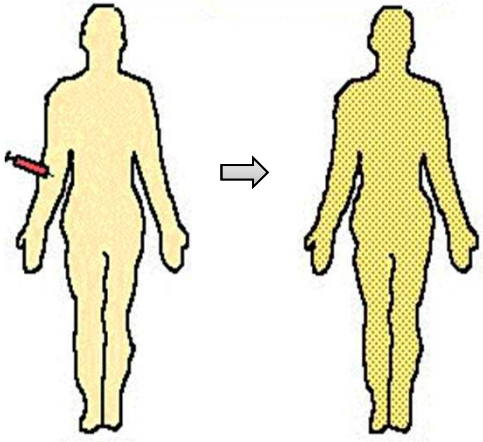


- **Succession de compartiments** dans lesquels le médicament se distribue et diffuse de l'un à l 'autre
- **Simplification de la physiologie :**
  - •Compartiment central: sang et tissus richement vascularisés: échanges instantanés.
  - •Compartiments périphériques: échanges plus lents (superficiel: muscle, profond: os)
- **Compartiments fictifs :** pas de réalité anatomique
- Modèle mono, bi ou tri-compartimental

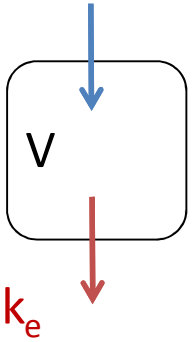
Les observations ne se font que dans le compartiment central !

Modèle à 1 compartiment IV

Diffusion homogène dans tout l'organisme



Dose instantanée (I.V.)



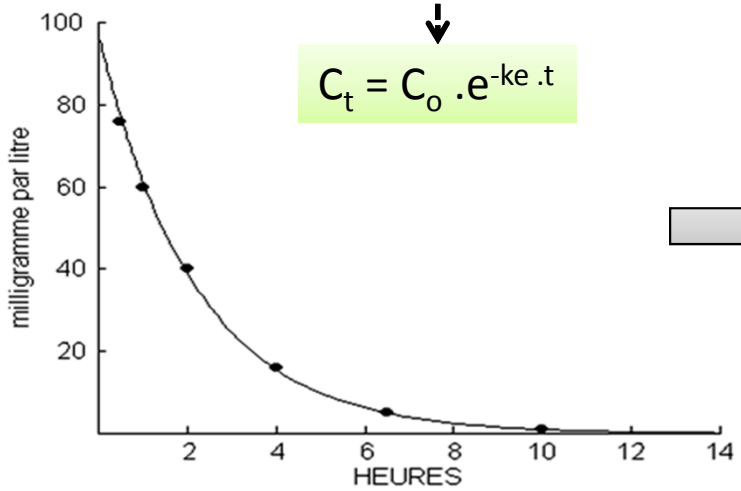
$$\frac{dQ}{dt} = -k_e\, Q^n$$

$$Q_t = Q_o \,.e^{-ke\,.t}$$

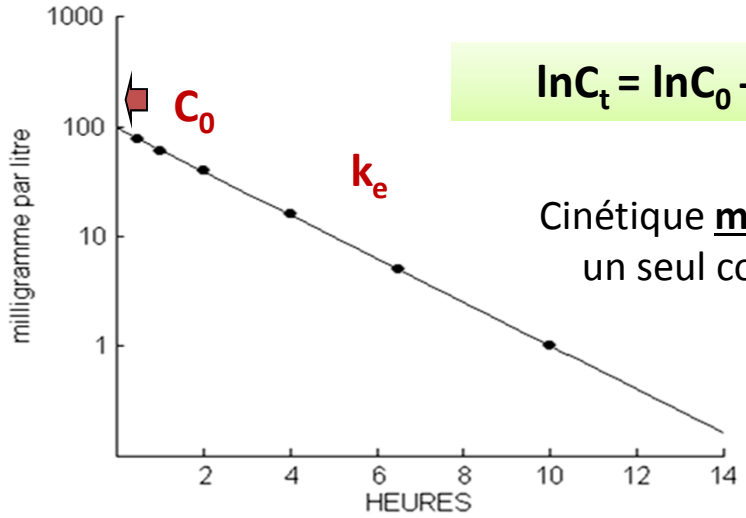
- Q quantité de substance contenue dans le compartiment à l'instant t
- k_e constante d'élimination
- vitesse élimination ordre 1 (n=1)

volume constant

$$C_t = C_o \,.e^{-ke\,.t}$$



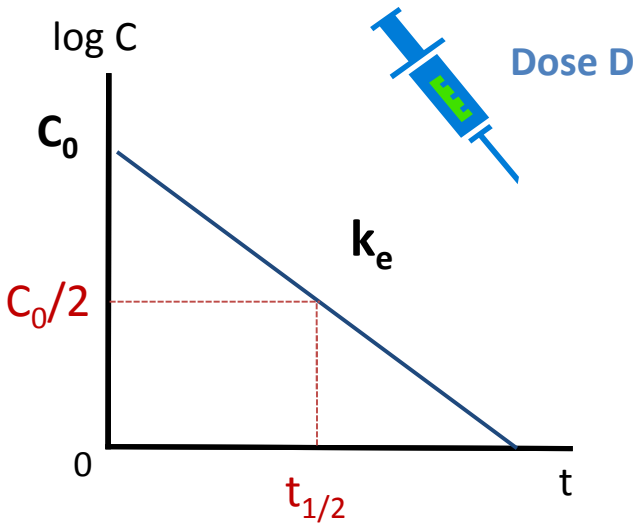
$$\ln C_t = \ln C_0 - k_e t$$



Cinétique **mono**phasique = un seul compartiment

C_0 *concentration plasmatique extrapolée au temps 0*

Modèle à 1 compartiment IV



Calcul des principaux paramètres PK :

- Volume de distribution (Vd)
- Aire sous courbe (ASC)
- Demi-vie ($t_{1/2}$)
- Clairance totale (Cl)

} **Voir aussi chapitre sur les clairances**

$$Vd = \frac{Dose}{C_0}$$

$$ASC_{0\rightarrow\infty} = \frac{C_0}{k_e}$$

Demi-vie

$$C = 1/2C_0 \; ; \; C/C_0 = e^{-ket} = 1/2$$

$$\ln C/C_0 = \ln 1/2 = -\ln 2 = -k_e t_{1/2}$$

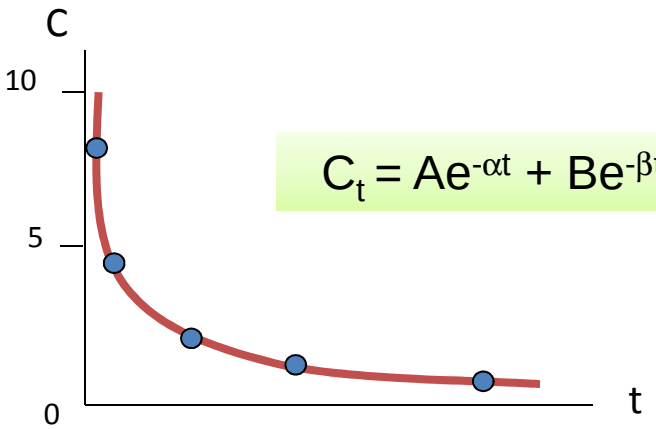
$$\mathbf{t_{1/2} = \ln 2/k_e = 0{,}693/k_e}$$

Clairance totale

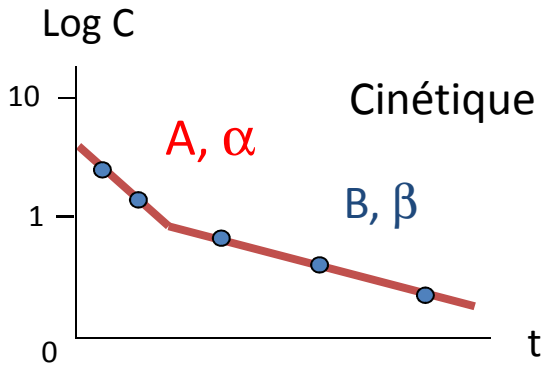
$$Cl = \frac{D}{ASC}$$

$$Cl = Vd \times k_e$$

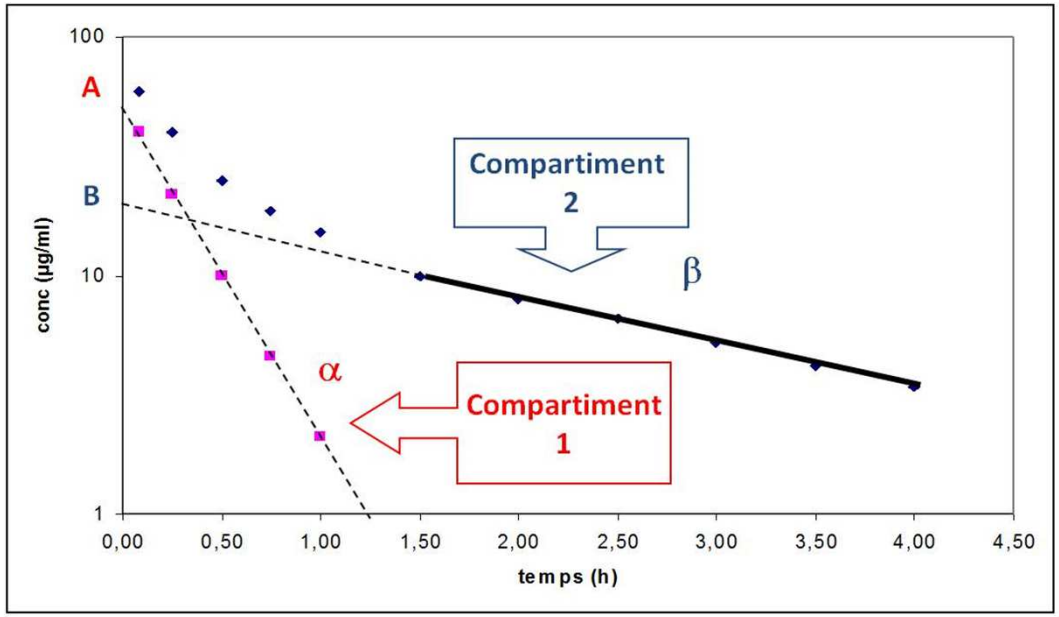
Modèle à deux compartiments



$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$



Cinétique **bi**phasique



$$Vd = \frac{D}{A + B}$$

$$ASC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

$$Cl = \frac{D}{\frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}}$$

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

mAbs 5:5, 826–837; September/October 2013; © 2013 Landes Bioscience

Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics

Josée Golay[1,*], Gianpietro Semenzato[2], Alessandro Rambaldi[1], Robin Foà[3], Gianluca Gaidano[4], Enrica Gamba[5], Fabrizio Pane[6], Antonello Pinto[7], Giorgina Specchia[8], Francesco Zaja[9], and Mario Regazzi[10]

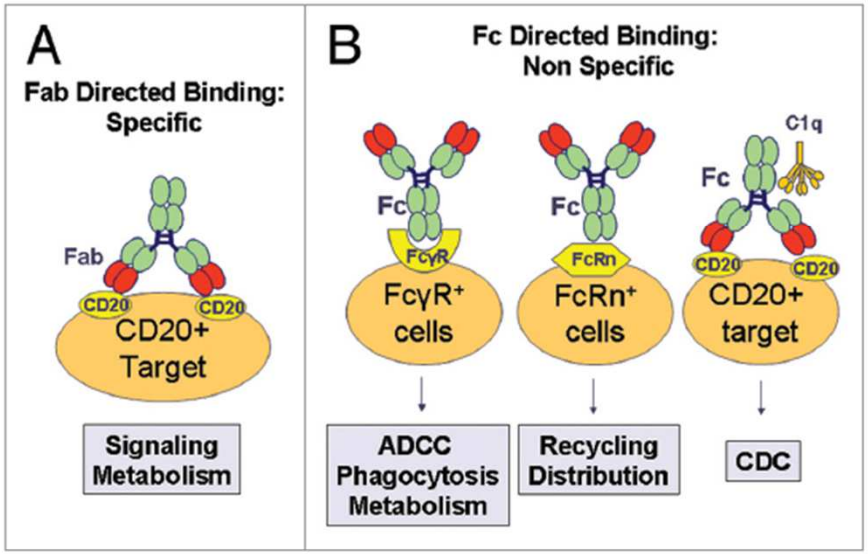


Figure 2. Major types of binding of RTX that affect PK and PD. (**A**) Specific binding to CD20 target takes place via Fab, leads to intracellular signaling and mAb metabolism. CD20 binding is saturable. (**B**) Non-specific binding of RTX includes binding to (1) FcγRs which leads to activation of immune cells (ADCC, phagocytosis) and mAb metabolism, (2) FcRn, which is non saturable and plays a major role antibody PK, and (3) C1q which activates CDC.

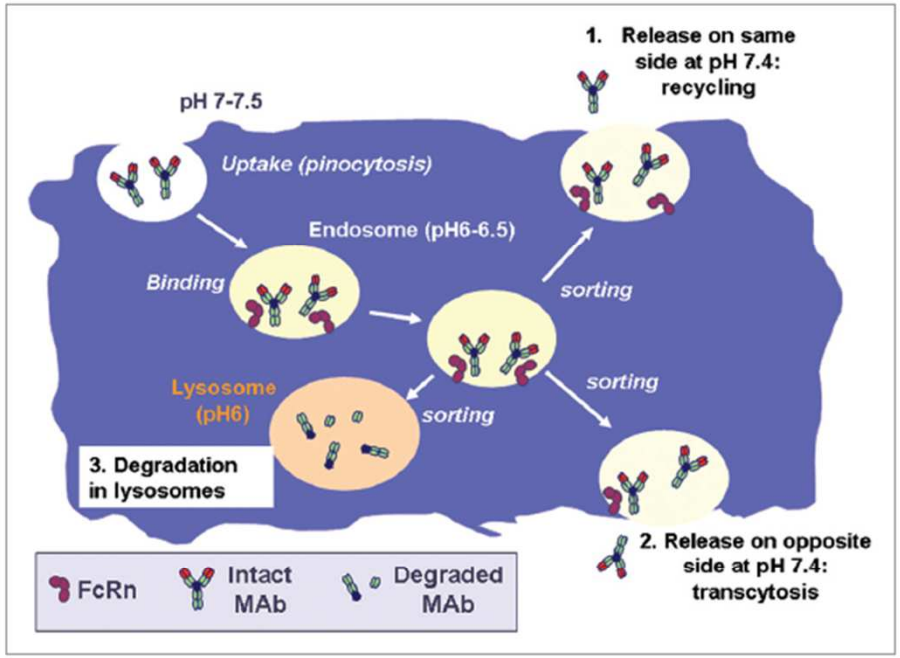


Figure 3. Interaction between IgG and FcRn. The mechanism by which IgG is taken up by cells (pinocytosis), binds inside the cell to FcRn in the acidic endosomes and is either recycled to the cell surface, trans-cytosed across the cell or degraded in lysosomes is shown.