

Newsletter MIAMIGO et CePiBac

Actualités sur les anticorps thérapeutiques monoclonaux (AcMo) :

Intérêt du dosage de leur concentration sanguine

Méthodes de mesure des concentrations d'AcMo disponibles au CePiBac

par G Paintaud

La plateforme CePiBac (Centre Pilote de suivi Biologique des traitements par Anticorps) réalise des analyses biologiques et pharmacométriques dans le cadre d'études de recherche clinique portant sur les AcMo et les protéines de fusion. Elle regroupe des activités spécifiques réalisées par les laboratoires de Pharmacologie-Toxicologie et d'Immunologie du CHU de Tours.

Plusieurs analyses sont réalisées par le CePiBac : 1/ la **mesure des concentrations** sanguines des AcMo ou de protéines de fusion chez les patients traités, 2/ la recherche d'**anticorps induits**, 3/ le **génotypage** des facteurs individuels influençant l'efficacité des AcMo, 4/ l'évaluation fonctionnelle des **réponses lymphocytaires** et 5/ l'analyse **PK et PK-PD** (pharmacocinétique et pharmacocinétique-pharmacodynamique) des AcMo.

Les anticorps ou protéines de fusion*, et leurs biosimilaires analysés au CePiBac :

adalimumab (Humira® et biosimilaires)	tocilizumab (Roactemra®)	éculizumab (Soliris®)
infliximab (Remicade® et biosimilaires)	panitumumab (Vectibix®)	nivolumab (Opdivo®)
bévacizumab (Avastin® et biosimilaires)	basiliximab (Simulect®)	Etanercept* (Enbrel®)
rituximab (Mabthera® et biosimilaires)	ramucirumab (Cyramza®)	
trastuzumab (Herceptin® et biosimilaires)	cétuximab (Erbix®)	

Influence de la masse antigénique sur la pharmacocinétique (PK) des anticorps thérapeutiques (AcMo)

par D Ternant

La PK des AcMo est très variable entre les patients (variabilité interindividuelle). Plusieurs **facteurs individuels expliquent cette variabilité** : un poids corporel élevé, la présence d'anticorps induits anti-AcMo et le sexe masculin sont associées à des concentrations d'AcMo plus faibles et donc un risque d'inefficacité si les doses ne sont pas ajustées en conséquence. Un facteur de variabilité PK fréquemment rapporté est la **masse antigénique**. La masse antigénique est la quantité totale d'antigène disponible pour être liée à l'AcMo (par exemple quantité totale de TNF se liant à l'anti-TNF). L'élimination des AcMo suit deux voies : une **élimination non-spécifique** (endogène) ayant lieu dans les lysosomes après endocytose, et une **élimination spécifique**, impliquant des mécanismes d'élimination après fixation de l'AcMo sur sa cible (complexes cible-anticorps). Puisque la liaison de l'anticorps sur sa cible est de forte affinité, l'élimination des complexes AcMo-cible est généralement plus rapide que leur dissociation. **Ainsi, une quantité de cible plus élevée est associée à des concentrations d'AcMo plus faibles**. Lorsque la masse antigénique est forte et que les complexes sont éliminés rapidement, une **PK non-linéaire** est souvent rapportée (40% des publications sur la pharmacocinétique des AcMo). Elle est décrite à l'aide de modèles particuliers, appelés TMDD (« *target-mediated drug disposition* »). Cette non-linéarité est associée à un défaut stœchiométrique de l'AcMo par rapport à la cible, et donc un **risque accru de non-réponse ou de rechute** de la maladie. Une PK apparemment linéaire indique une saturation de l'élimination spécifique et non une absence d'influence de la masse antigénique. **La masse antigénique peut être estimée** de façon plus ou moins spécifique, dans l'ordre décroissant de spécificité : quantité/concentration de la cible, biomarqueur corrélé à cette quantité (ex : volume tumoral), activité de la maladie. La quantification de l'influence de la masse antigénique, bien que difficile, est pourtant essentielle car elle permet la **détermination de la dose optimale à administrer** aux patients et ainsi une **saturation de la masse antigénique et donc une réponse optimale**.

Nouveaux anticorps monoclonaux ayant obtenu leur AMM depuis 2017

par A Legrand & T Bejan-Angoulvant

Sources : <http://www.ema.europa.eu/ema> & <http://www.has-sante.fr>

	AcMo (DCI)	Cible	Structure	Indication	SMR/ASMR
2017	Sarilumab	IL-6Ra	IgG1	Polyarthrite rhumatoïde	Important / V (après échec ≥ 1 ttt de fond)
	Inotuzumab ozogamicin	CD22	IgG4 ADC	Leucémie lymphoblastique	Faible / V (pour CD22+, Phi - en rechute)
	Brodalumab Guselkumab	IL-17RA IL-17A, IL-23	IgG2 IgG1	Psoriasis en plaques chronique sévère	Important / V (après 2 échec de ttt,)
	Avelumab	PD-L1	IgG1	Carcinome à cellules de Merkel	Important/IV (en ≥ 2eme ligne)
	Dupilumab	IL-4Rα	IgG4	Dermatite atopique de l'adulte	Important/III (si échec/contre-indication à la ciclosporine)
	Atezolizumab	PD-L1	IgG1 Fc silencieux	Cancer poumon (CBNPC) Cancer urothelial	Important/IV (pour CBNPC)
2018	Benralizumab	IL-5	IgG1 Fc renforcée	Asthme allergique avec hyperéosinophilie	Important/IV
	Burosumab	FGF23	IgG1	Hypophosphatémie liée à l'X	Important/IV (pour forme réfractaire)
	Emicizumab	factor IX/X	IgG4 bispécifique	Hémophilie A	Important/ II (si inhibiteur anti-F VIII de type fort répondeur)
	Gemtuzumab ozogamicine	CD33	IgG4 ADC	Leucémie Aigüe Myéloïde	Important/III
	Erenumab Galcanzumab	CGRP	IgG2 IgG4	Migraine	Modéré/V (erenumab) (pour migraine forte >8j/mois)
	Durvalumab	PD-L1	IgG1 Fc silencieux	Cancer poumon (CBNPC)	Important/III
	Caplacizumab	Domaine A1 F Willebrand	Nanobody VHH	Purpura thrombotique thrombocytopénique acquis	Important/IV
	Tildrakizumab	IL-23	IgG1	Mycosis fongoïde	
	Lanadelumab	pKal	IgG1 Fc silencieux	Œdème de Quinke héréditaire	Important/IV (en 2 nd intention)
Mogamulizumab	CCR4	IgG1 Fc renforcée	Syndrome de Sézary Mycosis fungoïde		
2019	Fremanezumab	CGRP	IgG2 Fc silencieux	Migraine	
	Risankizumab	IL-23	IgG1	Psoriasis	

Contacts :

Céline Desvignes (**CePiBac**)

☎ 02 47 47 39 61

✉ celine.desvignes@univ-tours.fr

Amélie Legrand (**MIAMIGO**)

☎ 02 47 47 47 47 / 7 00 80

✉ a.legrand@chu-tours.fr