

Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des anticorps monoclonaux

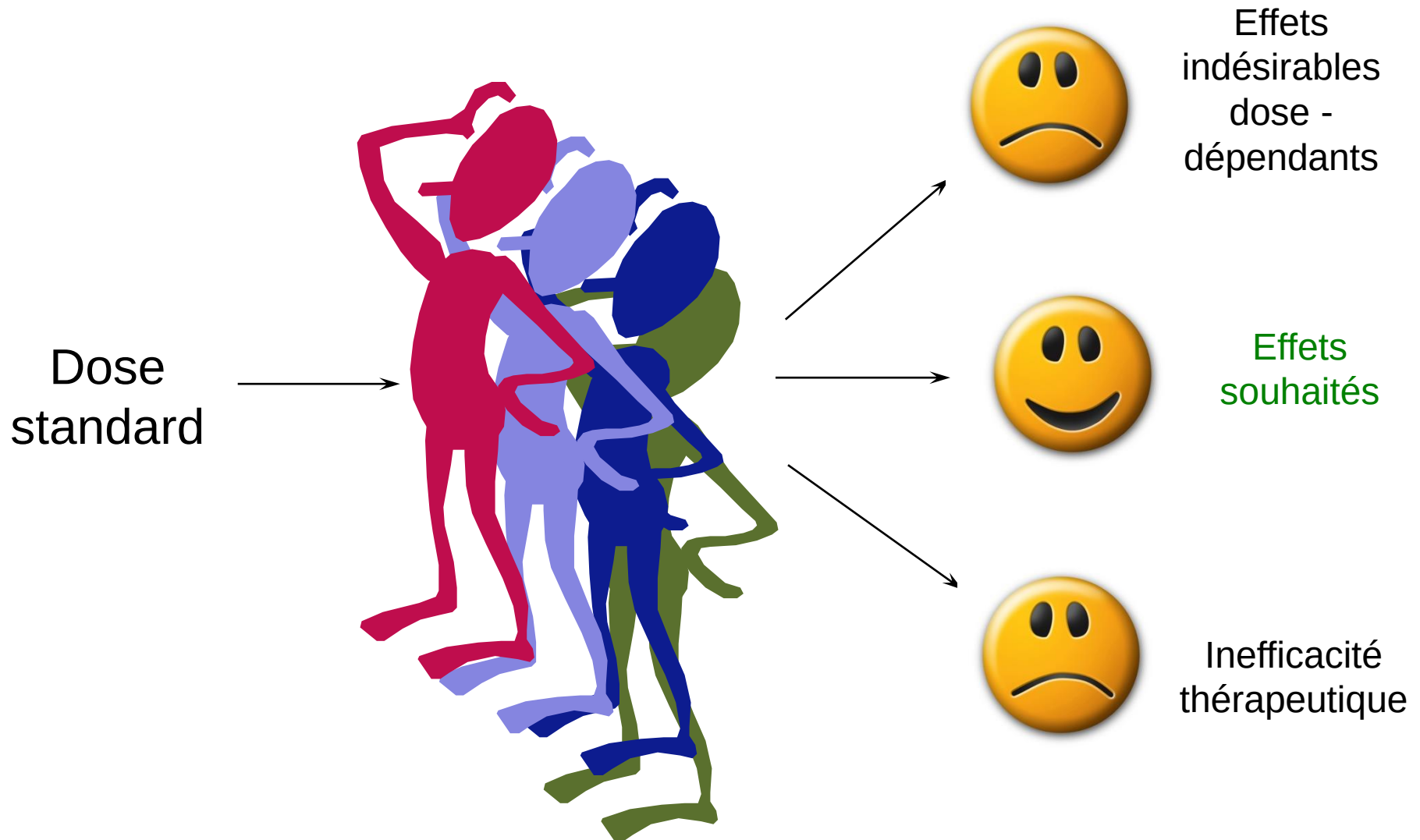
Gilles Paintaud

Service de Pharmacologie Médicale,
LBMR STP des AcMo,
Centre Pilote de suivi Biologique des
traitements par Anticorps (CePiBAC),
CHRU de Tours

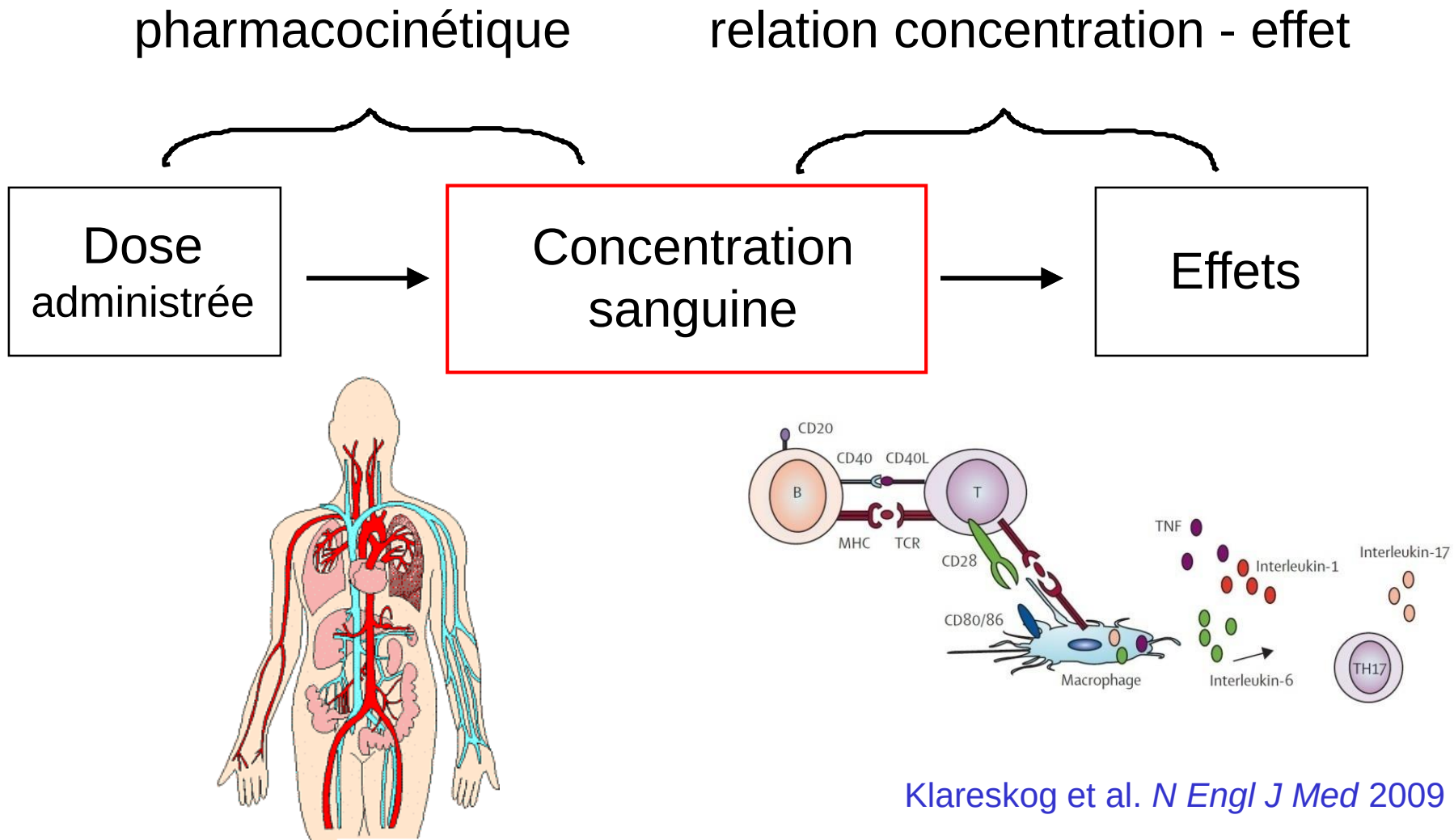
EA 4245 « Transplantation, Immunologie,
Inflammation »,
Université François Rabelais



Variabilité interindividuelle de la réponse aux anticorps monoclonaux thérapeutiques



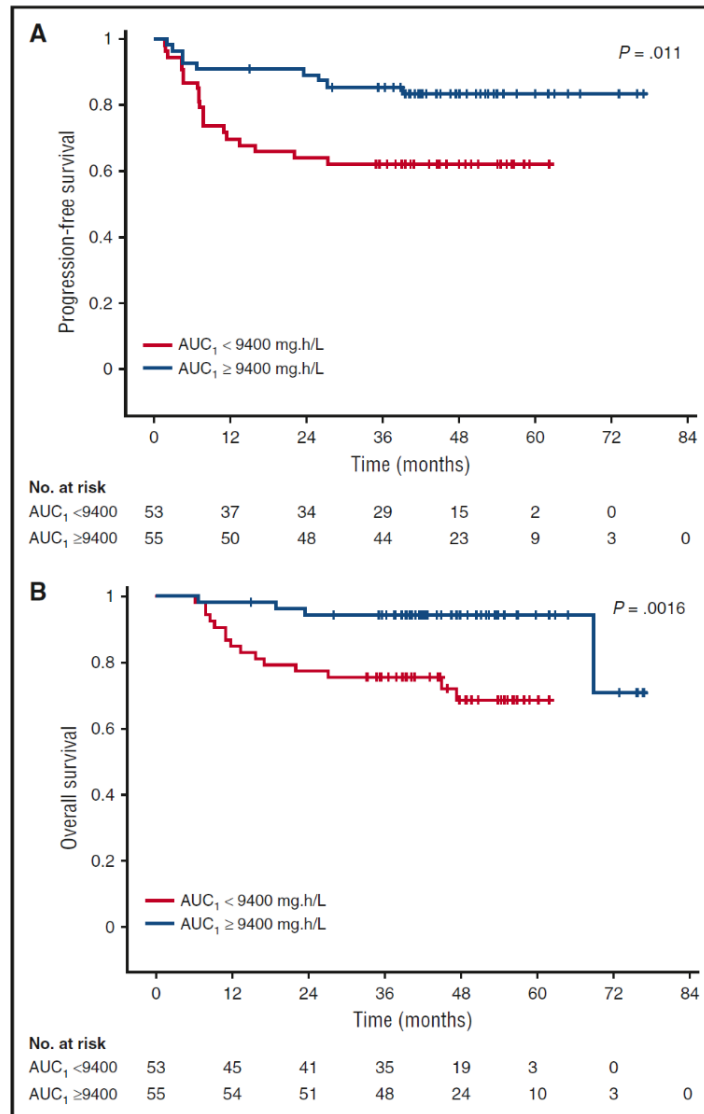
Relation dose – concentration – effet des anticorps monoclonaux



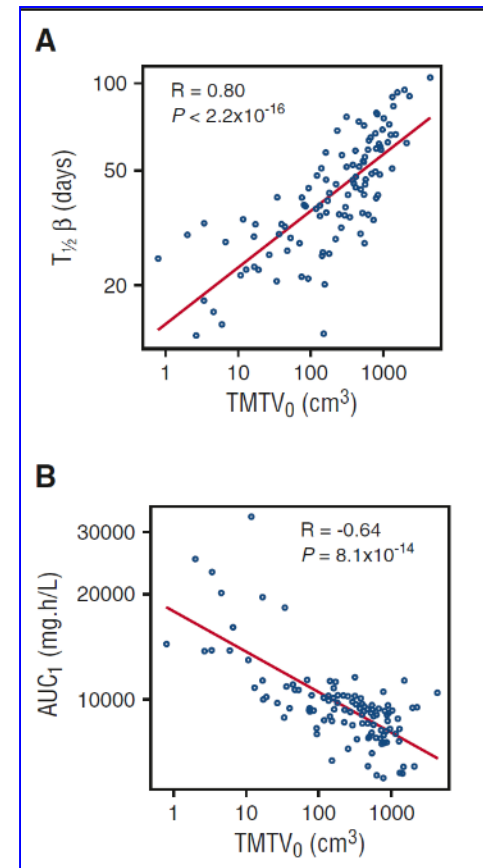
Utilisation des AcMo dans maladies auto-immunes et auto-inflammatoires rares

Pathologies	AMM	Hors AMM
Artérite de Takayasu	adalimumab, infliximab, etanercept, tocilizumab	
Arthrites juvéniles idiopathiques	adalimumab, canakinumab, tocilizumab	
Behçet		adalimumab, infliximab, etanercept, tocilizumab, ustekinumab
Fièvre Méditerranéenne Familiale	canakinumab	
Gougerot-Sjögren		belimumab, ianalumab, iscalimab, obinutuzumab, rituximab
Horton et Pseudo-Polyarthrite Rhizomélisque	tocilizumab	
Kawasaki		infliximab
Lupus systémique	anifrolumab, belimumab	
Maladie de Still de l'adulte	canakinumab, tocilizumab	
Myopathies inflammatoires		ravulizumab, rituximab
Panartérite Nœueuse		rituximab
Purpura Rhumatoïde (Vascularite à IgA)		rituximab, eculizumab
Sclérodermie systémique		rituximab, tocilizumab
Vascularites à ANCA	rituximab	infliximab
SAPHO		infliximab
Vascularite cryoglobulinémique		rituximab

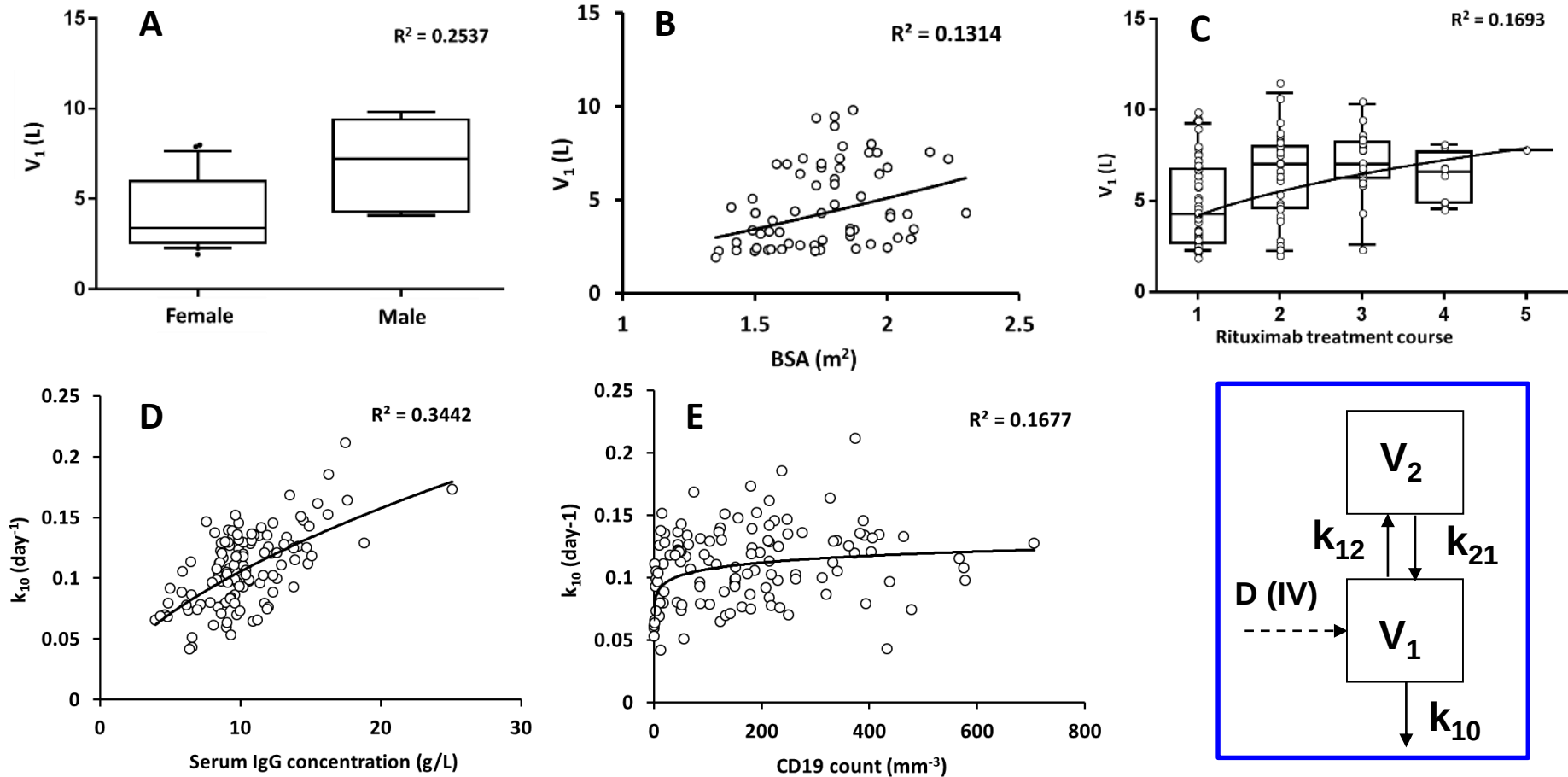
Influence de la concentration sanguine de rituximab sur la réponse : lymphome malin non Hodgkinien



Dose : 4 injections de 375 mg/m² / 2 semaines

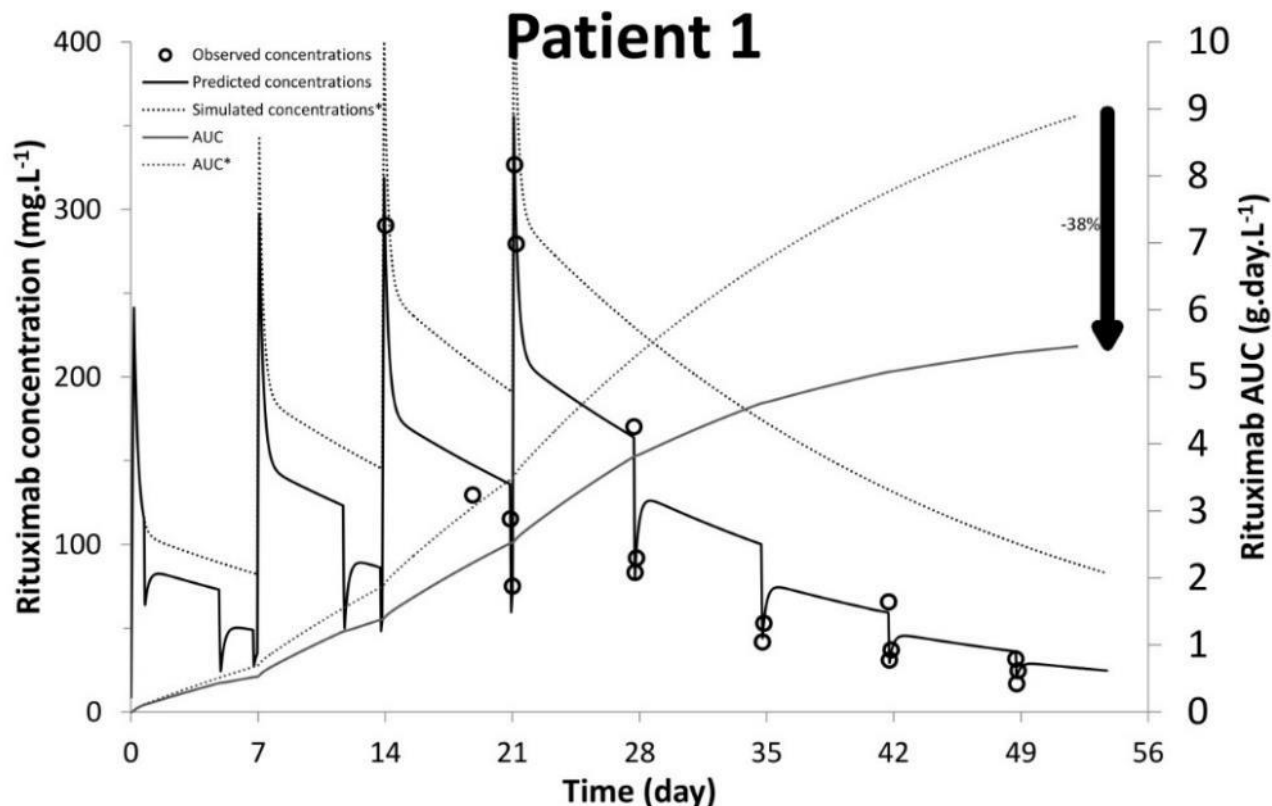


Facteurs de variabilité pharmacocinétique du rituximab : polyarthrite rhumatoïde



Facteurs de variabilité pharmacocinétique des Ac monoclonaux thérapeutiques

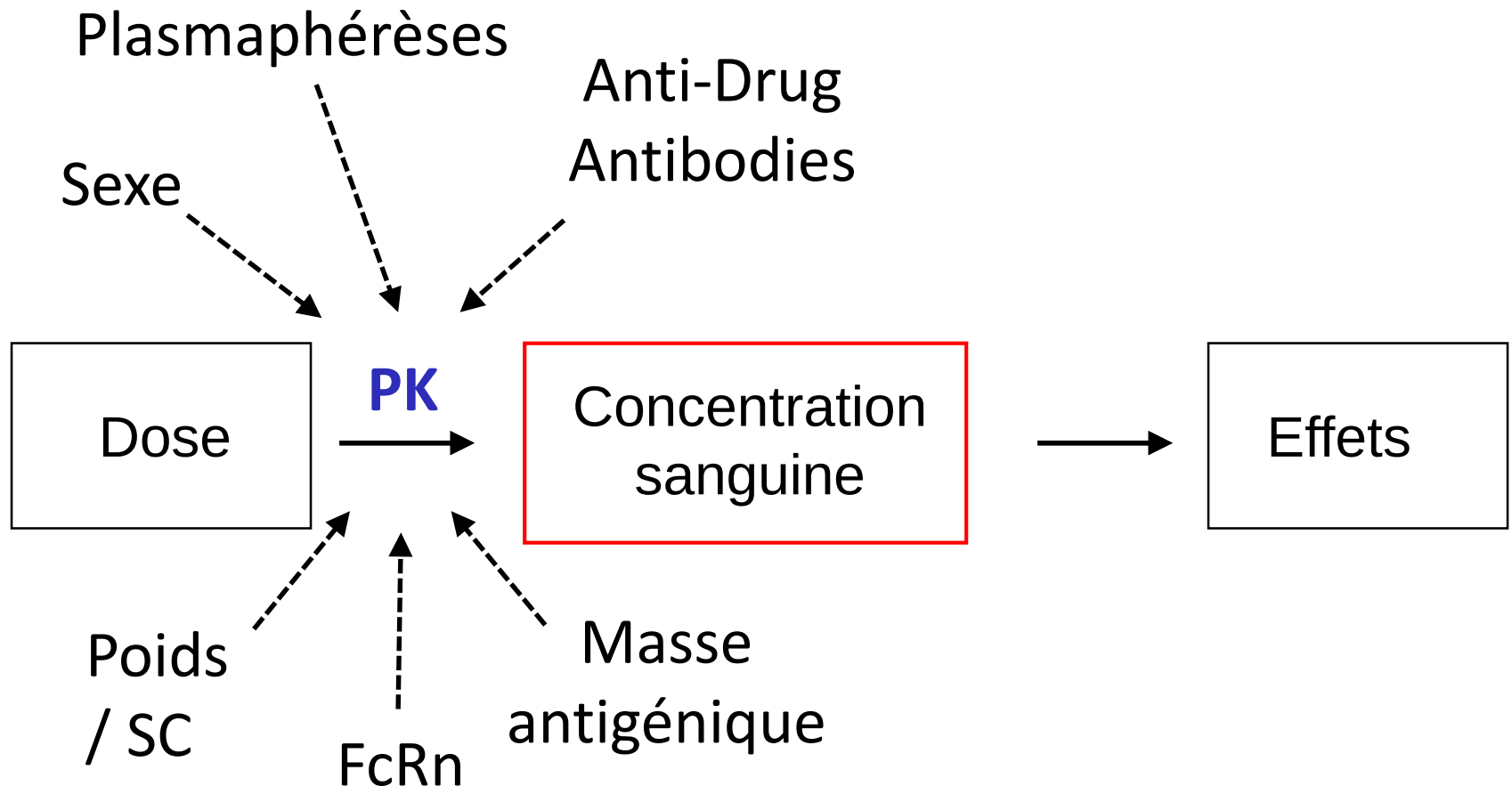
- Ce sont des immunoglobulines G (IgG)
- Donc éliminés par les plasmaphérèses



rituximab

Azzopardi et al.
Br J Clin Pharmacol 2013

Facteurs de variabilité PK des Ac monoclonaux thérapeutiques



Justification du Suivi Thérapeutique Pharmacologique d'un médicament

- Intérêt potentiel si :
 - Variabilité pharmacocinétique interindividuelle
 - Faible index thérapeutique
 - Le suivi de la réponse thérapeutique (clinique ou biologique) et des effets indésirables est difficile
 - La relation concentration-effet est connue (ou, à défaut, la concentration sanguine attendue est connue)

Justification du Suivi Thérapeutique Pharmacologique d'un anticorps monoclonal

- Intérêt potentiel si :
 - Variabilité pharmacocinétique interindividuelle
 - L'activité de la maladie influence la pharmacocinétique
 - Faible index thérapeutique
 - Le suivi de la réponse thérapeutique (clinique ou biologique) et des effets indésirables est difficile
 - L'ajustement posologique est difficile compte tenu de la longue demi-vie
 - La relation concentration-effet est connue (ou, à défaut, la concentration sanguine attendue)
 - La sous-exposition augmente le risque d'immunisation

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

**Arrêté du 15 juillet 2021 fixant la liste des laboratoires
de biologie médicale de référence**

NOR : SSAP2121661A

Le ministre des solidarités et de la santé,

Vu le code de la santé publique, notamment son article L. 6211-19 ;

Vu le décret n° 2016-1989 du

PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE

CHU
TOURS

Suivi thérapeutique pharmacologique des anticorps monoclonaux

Pharmacogénétique du traitement par le méthotrexate (SLC01B1 et MTHFR)

Seul LBMR avec ce libellé.

Influence de la concentration sanguine de **rituximab** sur la réponse : purpura thrombopénique thrombotique (PTT)

Efficacy of a rituximab regimen based on B cell depletion in thrombotic thrombocytopenic purpura with suboptimal response to standard treatment: Results of a phase II, multicenter noncomparative study

Ygal Benhamou,^{1,2,3} Gilles Paintaud,⁴ Elie Azoulay,^{3,5,6} Pascale Poullin,^{3,7} Lionel Galicier,^{3,6,8} Céline Desvignes,⁴ Jean-Luc Baudel,^{3,9,10} Julie Peltier,¹¹ Jean-Paul Mira,^{3,12,13} Frédéric Pène,^{3,12,13} Claire Presne,^{3,14} Samir Saheb,^{3,15} Christophe Deligny,¹⁶ Alexandra Rousseau,^{10,17} Frédéric Féger,^{10,18} Agnès Veyradier,^{3,6,19} and Paul Coppo,^{3,20,21*}
French Reference Center for Thrombotic Microangiopathies

- Patients répondant mal aux échanges plasmatiques ont reçu 2 perf. de rituximab 375 mg/m² dans les 4 jours, et une 3ème dose à J15 si les lymphocytes B étaient encore détectables
- Les patients qui ont eu besoin d'une 3ème perf. à J15 avaient des concentrations de rituximab plus faibles que ceux qui n'ont eu besoin que de 2 perf.
- « Ouvrir la perspective d'une optimisation thérapeutique individualisée basée sur le Suivi Thérapeutique Pharmacologique ».

Influence de la concentration sanguine de rituximab sur la réponse : Vascularites à ANCA

Non-Linear Rituximab Pharmacokinetics and Complex Relationship between Rituximab Concentrations and Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) in ANCA-Associated Vasculitis: The RAVE Trial Revisited

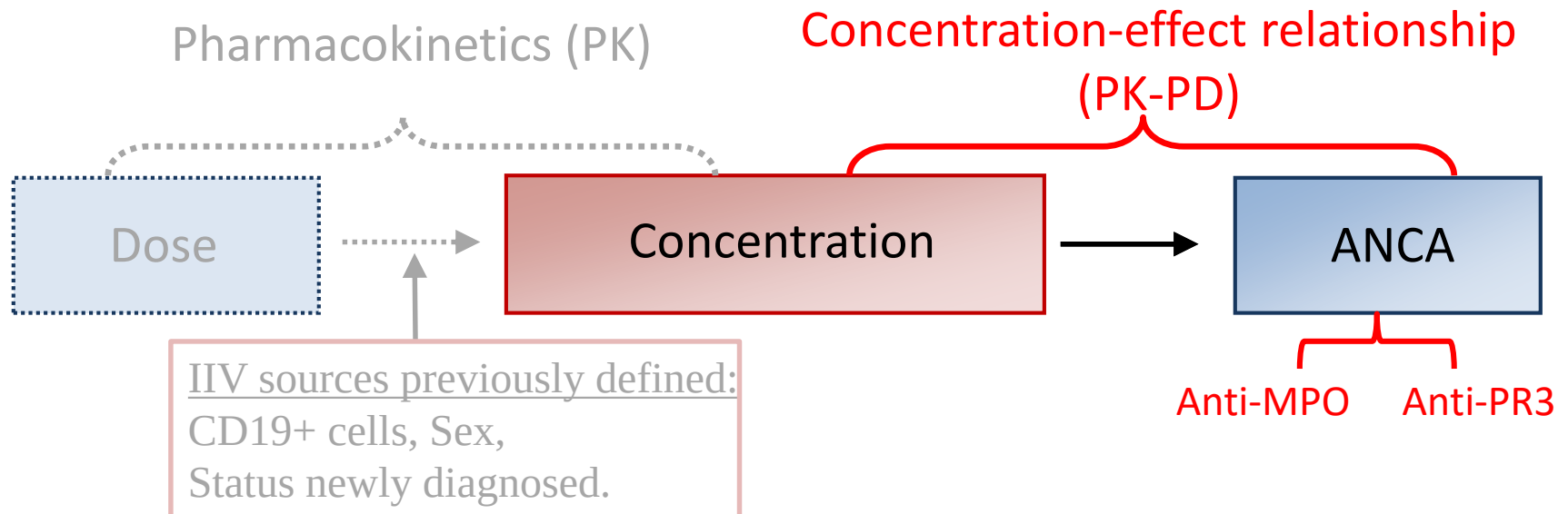
Amina Bensalem¹ · Denis Mulleman^{1,2} · Gilles Paintaud^{1,3} · Nicolas Azzopardi^{1,4} · Valérie Gouilleux-Gruart
Divi Cornec^{5,7,8} · Ulrich Specks⁵ · David Ternant^{1,3,9} 

- Etude RAVE : patients avec AAV sévère, comparaison :
 - rituximab (n = 99, 4 perf. hebdo. 375 mg/m²)
 - cyclophosphamide (3 à 6 mois) suivi par azathioprine (n = 98)
- Le rituximab était similaire au cyclophosphamide pour l'induction de la rémission et peut être supérieur dans la maladie récurrente
- Grande variabilité interindividuelle de l'exposition, évaluée par l'AUC, mais elle n'était pas associée à la réponse clinique
- Etude PK-PD : analyse de la relation concentration-effet du rituximab chez 92 patients avec biomarqueurs :
 - ANCA anti-myélopéroxydase (MPO-ANCA)
 - anti-protéinase 3 (PR3-ANCA)

Objectifs

Etude du rituximab dans les vascularites à ANCA

Etude de la relation entre la concentration de rituximab et la réponse (concentration d'ANCA)



Results 1

- Final pharmacodynamic (PD) model is:

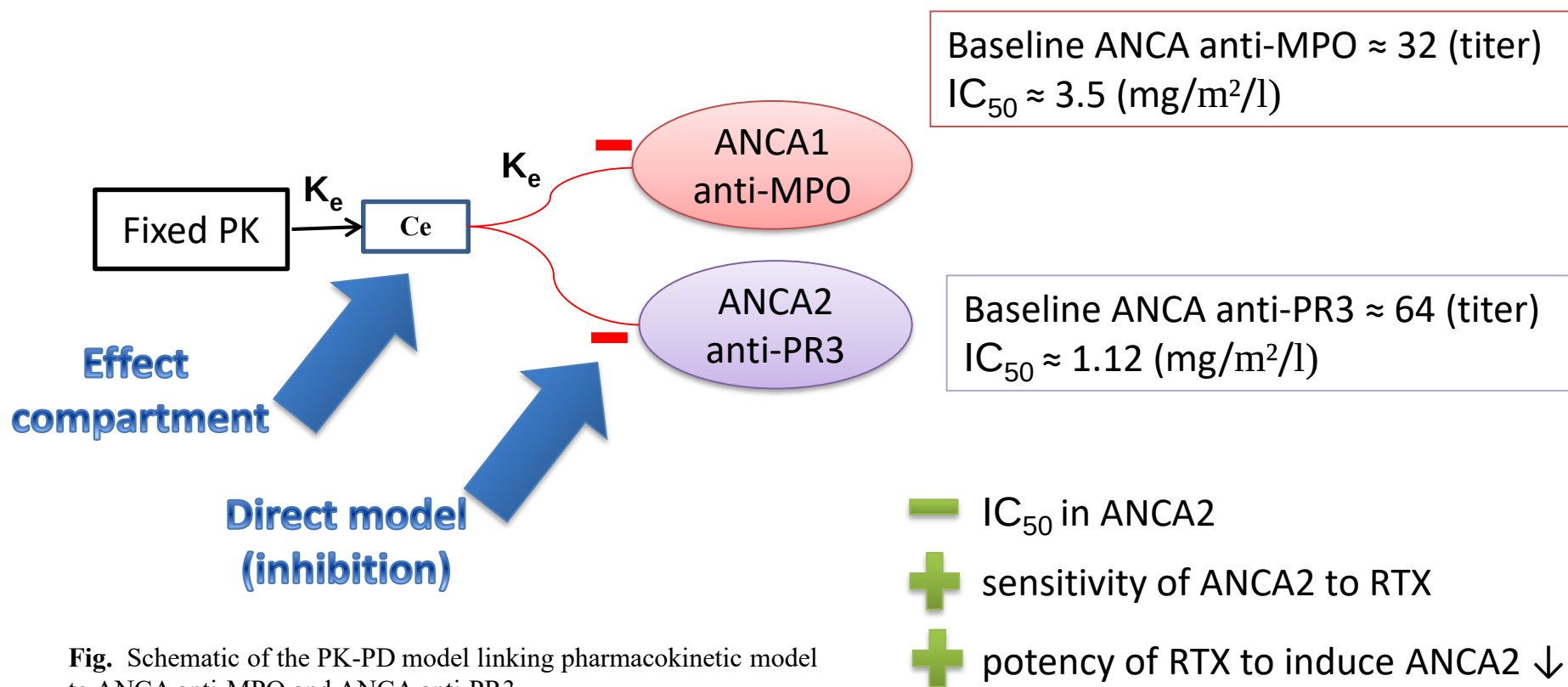


Fig. Schematic of the PK-PD model linking pharmacokinetic model to ANCA anti-MPO and ANCA anti-PR3.

Results 2

- Final pharmacodynamic (PD) model is:

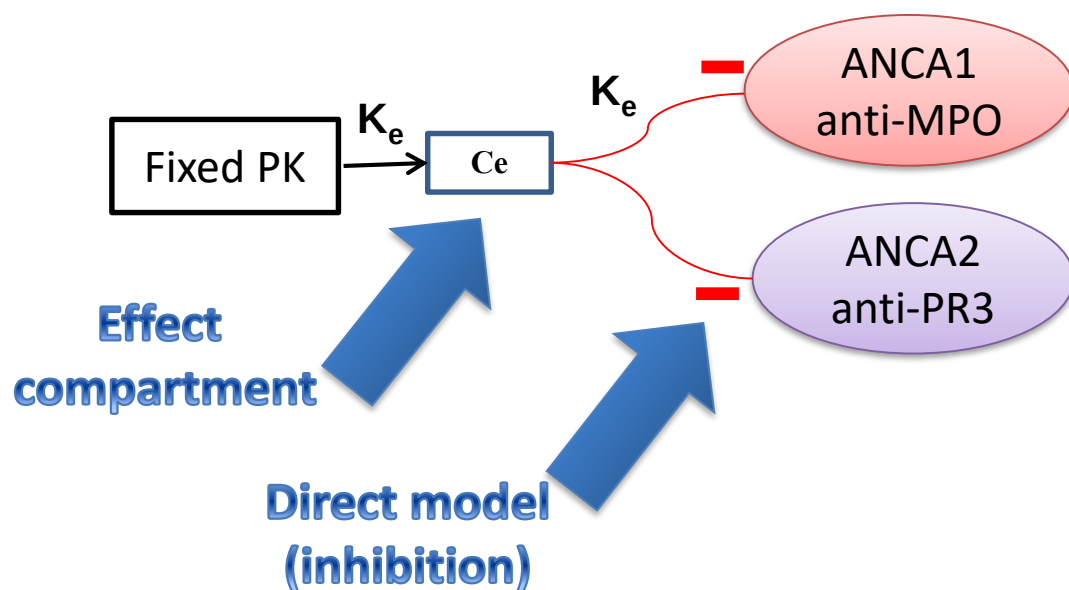


Fig. Schematic of the PK-PD model linking pharmacokinetic model to ANCA anti-MPO and ANCA anti-PR3.

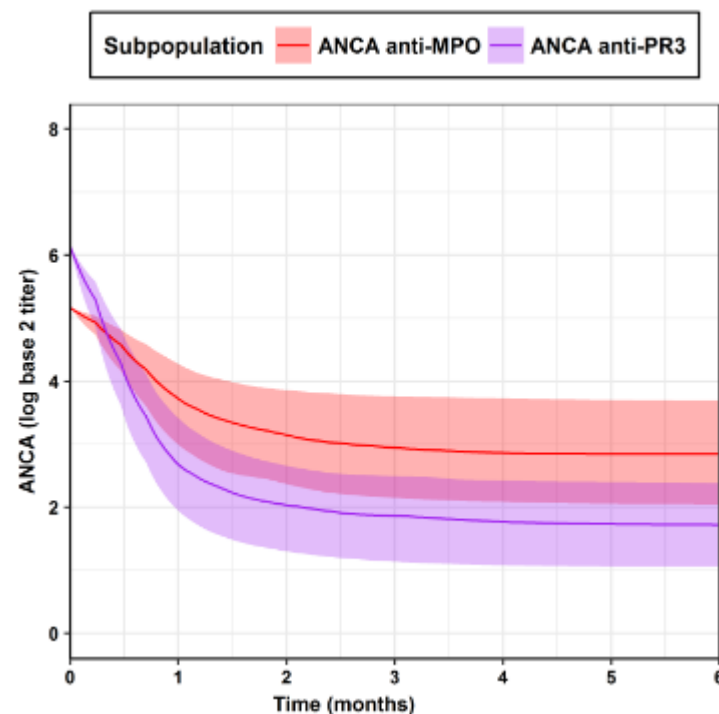


Fig. Simulation of ANCA-Time profiles in patients with ANCA anti-MPO (red line) and ANCA anti-PR3 (purple line)

Full Length |  Full Access

Association between plasma rituximab concentration and the risk of major relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides during rituximab maintenance therapy

Nihel Khoudour PharmD, Florence Delestre MD, Fabienne Jabot–Hanin PhD, Anne Jouinot MD, PhD, Juliette Nectoux PharmD, PhD, Franck Letouneur PhD, Brigitte Izac PhD, Michel Vidal PharmD, PhD, Loïc Guillevin MD, PhD, Xavier Puéchal MD, PhD, Pierre Charles MD, Benjamin Terrier MD, PhD, Benoit Blanchet PharmD, PhD 

First published: 03 May 2023 | <https://doi.org/10.1002/art.42556>

Etude ancillaire de l'étude MAINRITSAN2

Publication de Khoudour et al. : M&M

- Etude MAINRITSAN2 (*Ann Rheum Dis* 2018)
 - 162 patients avec vascularite à ANCA
 - En rémission après une induction par corticoïdes et cyclophosphamide, rituximab ou methotrexate
 - Posologie de rituximab selon randomisation :
 - Fixe : perf. de 500 mg à J0, J14, M6, M12 et M18
 - Personnalisée : perf. de 500 mg À J0 puis si réapparition lymphocytes B CD19+ ou réascension des ANCA
 - Résultats :
 - Les taux de rechute ne différaient pas significativement entre les deux schémas thérapeutiques
 - Les patients du bras personnalisé ont reçu moins de perfusions de rituximab

Publication de Khoudour et al. : Résultats

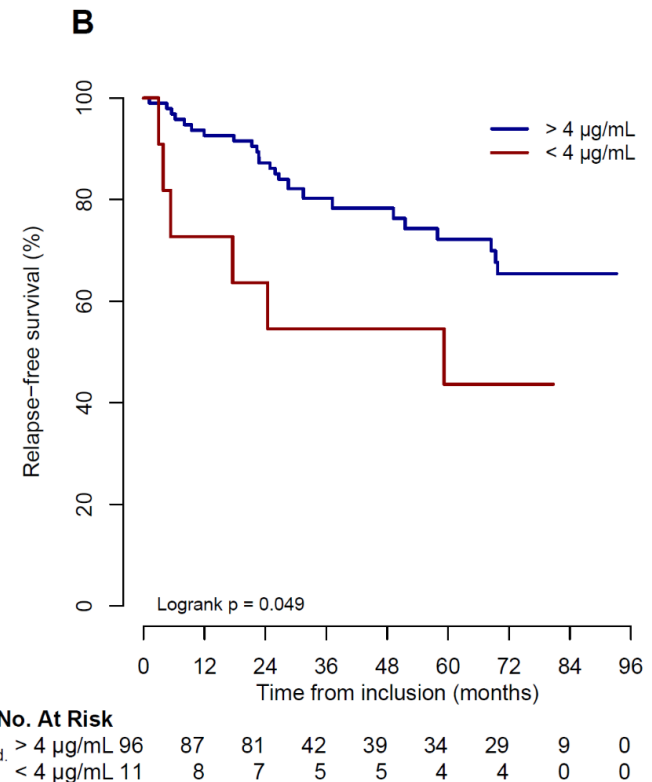
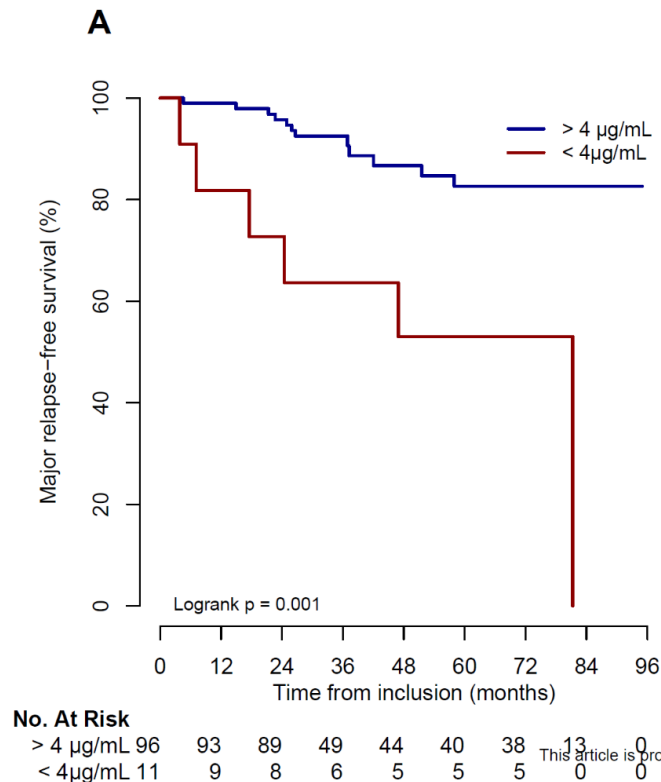
- 135 patients
- Proportion patients sous-exposés à 3 mois (CM3 < 4 µg/mL, 1^{er} décile) du groupe « poso. fixe » = 2,0 % vs groupe « poso. perso. » = 18,0 % (p = 0,02)
- CM3 < 4 µg/mL = facteur de risque indépendant de rechute majeure à 28 mois (M28) : OR = 6,56 ; IC 95 % 1,26–34,09 ; p = 0,025
- La déplétion en lympho B CD19+ n'était pas associée à la concentration de rituximab

Table 2. Logistic regression analysis of risk factors for major relapses

	N	No	Yes	OR	95CI	p-value
Multivariate analysis						
Sex						
Male vs female				0.55	0.13-2.33	0.42
ENT involvement**						
Yes vs no				4.66	0.88-24.61	0.07
ANCA status*						
Positive vs negative				1.09	0.22-5.38	0.92
Dosing regimen RTX arm						
Fixed-schedule vs Individually-tailored				0.65	0.14-3.04	0.58
RTX plasma concentration (µg/mL) at M3						
<4 vs >4.0				6.56	1.26-34.09	0.025

Publication de Khoudour et al. : Résultats

- Analyse de survie a également identifié CM3 < 4 µg/mL comme un facteur de risque indépendant de rechute majeure (HR = 4,81 ; IC à 95 % 1,56–14,82 ; p = 0,006) et de rechute (HR = 2,70 ; IC à 95 % 1,02–7,15 ; p = 0,046).



Etudes comparatives randomisées sur STP **infliximab** + recherche ADA dans les maladies immuno-inflammatoires (PR, SA, Rhum pso, RCH, Crohn, Pso), 2021

JAMA | Original Investigation

Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During **Infliximab Induction** on Disease Remission in Patients With Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases A Randomized Clinical Trial

Silje Watterdal Syversen, MD, PhD; Guro Løvik Goll, MD, PhD; Kristin Kaasen Jørgensen, MD, PhD; Øystein Sandanger, MD, PhD; Joseph Sexton, PhD; Inge Christoffer Olsen, PhD; Johanna Elin Gehin, MD; David John Warren, PhD; Marthe Kirkesæther Brun, MD; Rolf Anton Klaasen, PhD; Lars Normann Karlsen, MD; Geir Noraberg, MD; Camilla Zettel, MD; Maud Kristine Aga Ljoså, MD; Anne Julsrud Haugen, MD, PhD; Rune Johan Njålla, MD; Trude Jannecke Bruun, MD; Kathrine Aglen Seeberg, MD; Brigitte Michelsen, MD, PhD; Eldri Kveine Strand, MD; Svanaug Skorpe, MD; Ingrid Marianne Blomgren, MD; Yngvill Hovde Bragnes, MD; Christian Kvikne Dotterud, MD, PhD; Turid Thune, MD; Carl Magnus Ystrøm, MD; Roald Torp, MD; Pawel Mielnik, MD, PhD; Cato Mørk, MD, PhD; Tore K. Kvien, MD, PhD; Jørgen Jahnsen, MD, PhD; Nils Bolstad, MD, PhD; Espen A. Haavardsholm, MD, PhD

JAMA | Original Investigation

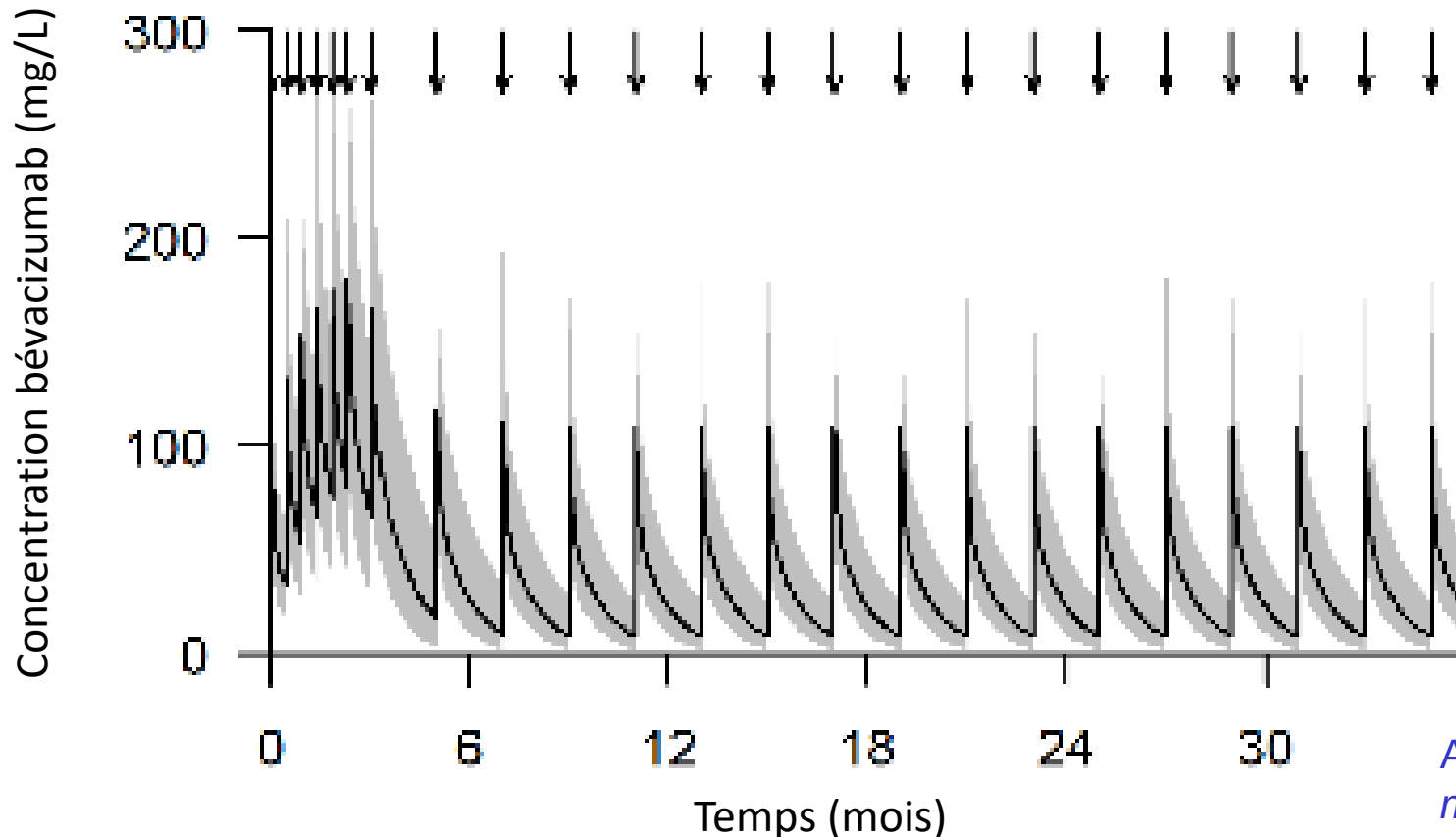
Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During **Infliximab Maintenance** on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases A Randomized Clinical Trial

Silje Watterdal Syversen, MD, PhD; Kristin Kaasen Jørgensen, MD, PhD; Guro Løvik Goll, MD, PhD; Marthe Kirkesæther Brun, MD; Øystein Sandanger, MD, PhD; Kristin Hammersbøen Bjørlykke, MD; Joseph Sexton, PhD; Inge Christoffer Olsen, PhD; Johanna Elin Gehin, MD; David John Warren, PhD; Rolf Anton Klaasen, PhD; Geir Noraberg, MD; Trude Jannecke Bruun, MD; Christian Kvikne Dotterud, MD, PhD; Maud Kristine Aga Ljoså, MD; Anne Julsrud Haugen, MD, PhD; Rune Johan Njålla, MD; Camilla Zettel, MD; Carl Magnus Ystrøm, MD; Yngvill Hovde Bragnes, MD; Svanaug Skorpe, MD; Turid Thune, MD; Kathrine Aglen Seeberg, MD; Brigitte Michelsen, MD, PhD; Ingrid Marianne Blomgren, MD; Eldri Kveine Strand, MD; Pawel Mielnik, MD, PhD; Roald Torp, MD; Cato Mørk, MD, PhD; Tore K. Kvien, MD, PhD; Jørgen Jahnsen, MD, PhD; Nils Bolstad, MD, PhD; Espen A. Haavardsholm, MD, PhD

- Proactive therapeutic drug monitoring did not significantly improve clinical remission rates over 30 weeks.
- Proactive TDM was more effective in sustaining disease control without disease worsening.

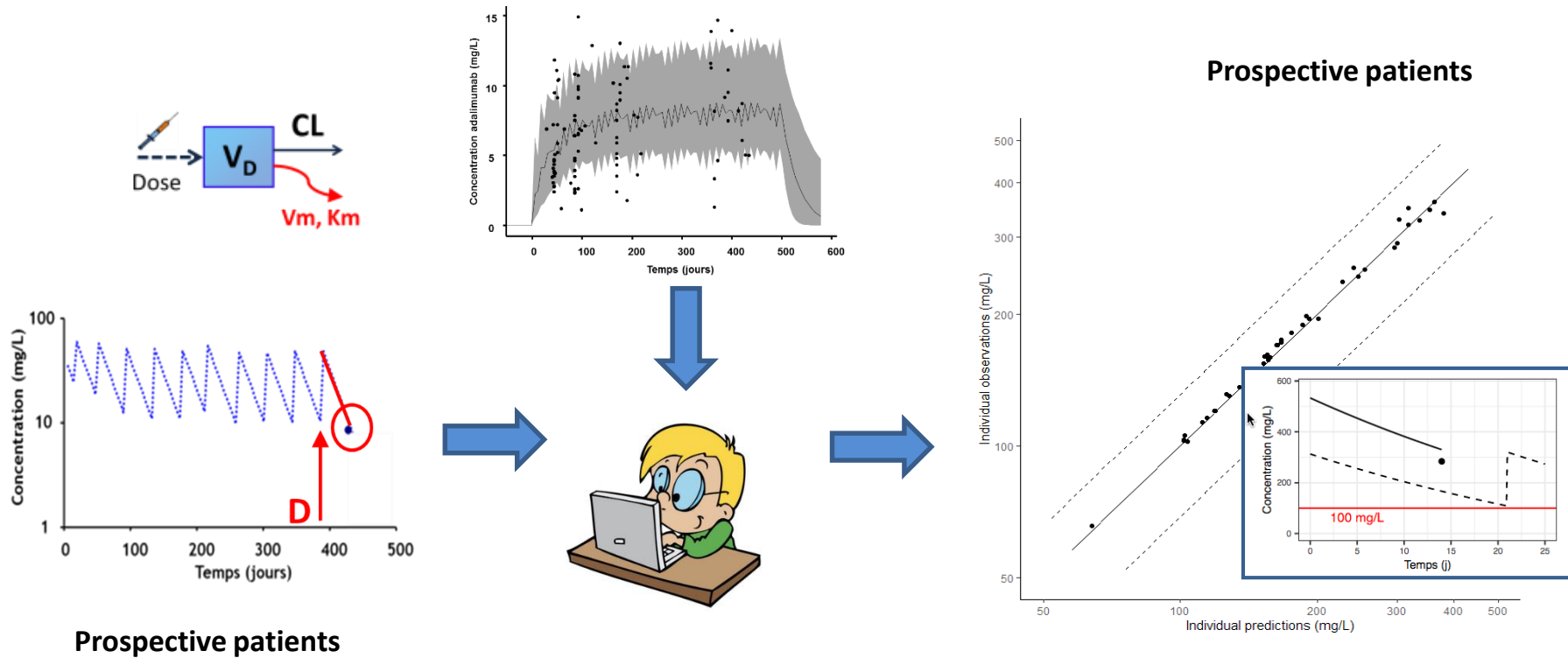
Interprétation d'une concentration sanguine

- Exemple : analyse pharmacocinétique du bévacizumab dans la maladie de Rendu-Osler (collab. Sophie Dupuis-Girod, HCL) puis simulation des concentrations avec 6 injections hebdomadaires de 5 mg/kg suivies d'une maintenance de 5 mg/kg tous les 2 mois.



Analyse Bayésienne pour prédiction concentrations

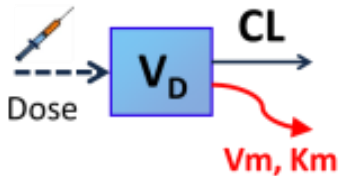
- Compromis entre information *a priori* (cohorte référence) vs. nouveaux patients



Développement interface optimisation posologique

- Optimisation fréquence administration pour $C = 150$ mg/L

Olivier Le Tilly (AHU)



```
RStudio
File Edit Code View Plots Session Build Debug Profile Tools Help
Go to file/function Addins Project: (None)
ur1 x Table x Code_ecu_markdown.Rmd x Table2 x rscript.R x test_jb.R x ilham x
\vspace{-1em}
106
107
108 ## Concentration mesurée
109
110 Eculizumab sérique = "r C_mes" mg/L **
111
112 *une concentration résiduelle ≥ 100 mg/L est associée à une diminution du
113 complément hémolytique 50 (CH50) à moins de 10% de la valeur normale
114 (Jodele et al, Biol Blood Marrow Transplant, 2016).*
115
116 \vspace{-1em}
117 {r eval=ifelse(Visite=="",FALSE,TRUE), echo=FALSE, message=FALSE,
118 warning=FALSE, fig.height=2, fig.width=5.5,fig.align = "right",
119 collapse=T, results='asis'}
120 cat("## Proposition d'adaptation posologique")
121 Max.sim <- 200 #jours (pour le plot)
122 Max.admin <- 90 #jours (pour les admin)
123
124 out1 <- list(name= c("Cc","timec100","timec150"), time=seq(0,Max.sim,
125 hv=0.1))
126
127 Le script R sert à définir la valeur de projet_ID_Monolix et biologiste. Retirer les commentaires ci-dessous pour entrer en
128
129 Type 'license()' or 'licence()' for distribution details.
130
131 R is a collaborative project with many contributors.
132 Type 'contributors()' for more information and
133 'citation()' on how to cite R or R packages in publications.
134
135 Type 'demo()' for some demos, 'help()' for on-line help, or
136 'help.start()' for an HTML browser interface to help.
137 Type 'q()' to quit R.
138
139 [workspace loaded from C:/Users/21001280t/Desktop/Model_ecu/.RData]
140
141 > |
```



Protocole EspacECU - espacement personnalisé de l'écuzumab

Visite à M0

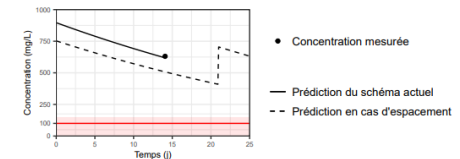
Poids = 56 kg
Dose de la dernière injection = 1200 mg
Délai écoulé entre le prélèvement et la dernière injection = 14 jours

Concentration mesurée

Eculizumab sérique = 630.67 mg/L

Une concentration résiduelle ≥ 100 mg/L est associée à une diminution du complément hémolytique 50 (CH50) à moins de 10% de la valeur normale (Jodele et al, Biol Blood Marrow Transplant, 2016).

Proposition d'adaptation posologique



Concentration prédite à M+3 en cas d'espacement d'une semaine : 376 mg/L.

→ La concentration mesurée est élevée. L'écuzumab peut être administré tous les 21 jours à la dose de 1200 mg.

Validé par Olivier LE TILLY

Concentration mesurée par technique ELISA, modélisation pharmacocinétique réalisée à l'aide des logiciels Monolix2019R2 et R version 4.0.5. Par précaution, un espacement des administrations n'est proposé que si le modèle prédit une concentration > 150 mg/L.

Conclusion

- Les concentrations sanguines d'AcMo sont variables selon les patients et sont associés à la réponse thérapeutique.
- Le STP, prenant en compte l'historique des injections, éventuellement avec analyse bayésienne, permet de conseiller un ajustement posologique.
- Le CHU de Tours
 - est LBMR pour le STP des AcMo
 - a une plateforme d'étude de la pharmacocinétique des AcMo en recherche clinique (le CePiBAc)
 - pourrait être listé sur <https://www.fai2r.org/>
- Plus d'info sur <https://www.pharmacomabs.fr>