

Relation PK/PD des anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés en cancérologie

PK/PD relationships of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology

Aude Desnoyer^{1,3}, Julia Delahousse², Vianney Poinsignon², Nathalie Chaput^{1,3}, Sophie Broutin², Angelo Paci^{2,3}

¹ Laboratoire d'immuno-oncologie (LIO), Gustave Roussy, Villejuif, France

² Service de pharmacologie, Gustave Roussy, Villejuif, France

³ Faculté de pharmacie Paris Sud, Chatenay-Malabry, France

Résumé. Les anticorps monoclonaux utilisés en cancérologie, qu'ils soient de thérapie moléculaire ciblée, couplés à des cytotoxiques ou dirigés contre les checkpoints immunitaires, présentent une pharmacocinétique complexe essentiellement déterminée par leurs caractéristiques physico-chimiques. Des études démontrent l'existence de relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques pour nombre d'entre eux. Même si celles-ci mériteraient d'être plus nombreuses et d'être menées dès les phases cliniques précoces de manière prospective, elles indiquent la nécessité d'intégrer les données pharmacocinétiques des biothérapies dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer pour en optimiser l'utilisation

Mots clés : anticorps monoclonaux, pharmacocinétique, pharmacodynamie, cancérologie

Abstract. Monoclonal antibodies in oncology, used as targeted molecular therapy, coupled with cytotoxic or directed against immune checkpoints, present a complex pharmacokinetics essentially determined by their physico-chemical characteristic. Further, an increasing number of studies show the existence of pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for many of them. Although they should be more frequent and should be conducted prospectively in the early clinical phases, these studies point out the need to integrate pharmacokinetic data of these biologics in the therapeutic management of cancer patients to optimize their use.

Key words: monoclonal antibodies, pharmacokinetics, pharmacodynamics, cancer

Introduction

Ces dernières décennies ont vu émerger les thérapies moléculaires ciblées et en particulier les anticorps

monoclonaux thérapeutiques (AcM), changeant la prise en charge des patients atteints de cancers. Malgré des résultats prometteurs, certains patients résistent à ces traitements ou développent des toxicités importantes suite à leur instauration. Dans ce contexte, une meilleure compréhension du devenir de ces AcM dans l'organisme et l'identification de biomarqueurs prédictifs et pharmacodynamiques, en vue d'identifier les patients susceptibles de répondre et/ou de développer des toxicités, ou encore d'optimiser leur prise en charge, sont des enjeux majeurs. Au-delà de cet aspect primordial, la question du rapport coût-efficacité est également posée, puisque ces AcM représentent des dépenses importantes pour les systèmes

*Cet article a été repris de *Rev Immun Cancer* sous la référence : Desnoyer A, Delahousse J, Poinsignon V, Chaput N, Broutin S, Paci A. Relations PK/PD des anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés en cancérologie. *Rev Immun Cancer* 2018 ; 2 (3) : 97-118 avec l'accord de l'éditeur.

Pour citer cet article, indiquer la publication originale dans *Rev Immun Cancer*.

Correspondance : A. Paci
<angelo.paci@gustaveroussy.fr>

de santé. L'optimisation des traitements, tant sur le plan des soins que sur le plan économique, est donc essentielle et repose certes sur la prescription du bon médicament, au bon patient, mais aussi à la bonne dose et fréquence d'administration pendant toute la durée du traitement.

De nombreuses études visant à identifier des biomarqueurs prédictifs de la réponse aux AcM en cancérologie se sont concentrées sur l'analyse des cellules cancéreuses elles-mêmes. Notamment, par la recherche d'altérations génétiques ou encore par l'évaluation de l'expression de marqueurs au sein des tissus tumoraux. La disponibilité de biomarqueurs sanguins ou plasmatiques, permettant de mieux comprendre le mode d'action des AcM et d'offrir une facilité de prélèvement, reste cependant indispensable.

La variabilité inter-individuelle des réponses cliniques (efficacité et toxicité) observées avec les AcM est probablement due à plusieurs facteurs, dont le sexe, le poids, la génétique des patients, des facteurs liés à la tumeur, tels que la densité des cibles dans les tissus tumoraux ou dans le microenvironnement tumoral et l'étendue de la charge tumorale, mais aussi probablement à la dose, à la fréquence d'administration, à la quantité de principe actif atteignant la tumeur, et aux facteurs affectant l'exposition aux AcM.

En 2014, Widmer *et al.* publiaient une revue s'intéressant au suivi thérapeutique des thérapies ciblées en cancérologie [1]. Ce dossier s'attachera à présenter les nouvelles données relatives à l'étude de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie (PK/PD) des AcM utilisés en cancérologie publiées depuis cette date, à savoir les AcM dits de thérapie moléculaire ciblée (TCM), mais aussi leurs variants combinés à des cytotoxiques ou des toxines ; les *Antibody-drug conjugates* (ADC) et plus novateurs, les AcM d'immunothérapie (IT).

La PK des AcM est très différente de celle des molécules issues de la chimie, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKi) ou de l'extraction des substances naturelles, comme les taxanes ou les antibiotiques antitumoraux. Il est généralement admis que la variabilité PK entre patients observée avec les AcM est comparable ou légèrement inférieure (30-50 %) à celle observée avec les petites molécules (TKi). Néanmoins, ces composés présentent des PK et des relations PK-PD plus complexes que les petites molécules [2, 3].

Elle dépend de nombreux paramètres que nous pouvons classer en 3 grandes catégories :

- 1) Leurs propriétés physico-chimiques,
- 2) Leur structure et leur origine,
- 3) Les caractéristiques de reconnaissance et de liaison à la cible et/ou aux récepteurs.

La masse molaire des AcM est d'environ 150 kDa.
Celle des protéines de fusion est de 90 kDa.
Le volume de distribution (Vd) des AcM varie de 3 à 8 L.
Les AcM se distribuent quasi exclusivement dans les compartiments sanguin et lymphatique.
La demi-vie (t_{1/2}) des AcM varie de 3 à 28 jours.

La pharmacocinétique d'un ACM est fonction de ses propriétés physico-chimiques

La masse molaire et l'hydrophilie sont les principaux déterminants de la PK des biothérapies. En effet, ces deux éléments conditionnent le passage des membranes phospholipidiques constitutives de toute cellule vivante. La diffusion à travers cette double couche phospholipidique n'est pas possible pour la plupart des biothérapies. Leur passage nécessite un transport protéique permettant leur internalisation. De même, ces propriétés conditionnent le passage des barrières physiologiques que sont la barrière gastro-intestinale et la barrière hémato-encéphalique, notamment.

Ce sont ces propriétés, accompagnées de la fragilité vis-à-vis des sucs digestifs, qui font que ces biothérapies ne peuvent être administrées par voie orale et que leur résorption par les tissus sous-cutanés ou musculaires est limitée. Il n'y a donc pas de phase d'absorption (A) pour ces principes actifs, tout juste un peu de résorption autorisant quelques formes galéniques à être administrées en sous-cutané ou intramusculaire.

La pharmacocinétique d'un ACM est fonction de sa structure

La structure primaire d'une biothérapie détermine les propriétés physico-chimiques que nous venons de voir, mais également d'autres caractéristiques qui déterminent la distribution (D) de ces macromolécules. Elle détermine et définit le type d'immunoglobuline (Ig) pour les AcM ; IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4. Elle est le reflet de l'origine de la construction de ces AcM ; origine murine, humaine dans ses variantes chimériques ou humanisées. Elle détermine la distribution, via le fragment Fc ou via les fragments Fab, en se liant plus ou moins à des récepteurs : le récepteur au fragment cristallisable des IgG (Fc γ R) et/ou le récepteur néonatal (FcRn) lorsque le Fc est présent ou la cible *via* la région hypervariable Fab.

Les modifications adossées à cette structure primaire, telles que la glycosylation, la silylation ou encore la pegylation conditionnent également le catabolisme de ces macromolécules qui ne sont pas métabolisées comme le sont les molécules classiques, notamment par les enzymes

de phase I et de phase II de la plateforme métabolique hépatique principalement.

Cette structure primaire et ces modifications déterminent le point isoélectrique de ces macromolécules, ce qui conditionne là encore leur passage membranaire mais aussi leur fixation par le fragment Fc influençant également la phase d'élimination.

La pharmacocinétique d'un AcM est fonction de ses caractéristiques de reconnaissance et de liaison

La phase d'élimination est elle aussi particulière par rapport aux molécules classiques. Elle est très majoritairement conditionnée par la capacité de ces biothérapies à se lier à sa cible (reconnaissance) ou à des récepteurs du fragment Fc. La clairance ne s'effectue pas par la filtration glomérulaire, dont le seuil de taille moléculaire pour une diffusion passive est de 50 kDa, mais principalement par un catabolisme protéolytique via des enzymes et surtout par la liaison à sa cible ou aux FcR responsables de leur internalisation pour action ou catabolisme. La clairance est dite majoritairement d'*up-take* ou de captation cellulaire. Elle est donc saturable et spécifique rendant la PK non linéaire à faible dose. A plus forte dose, la clairance non spécifique et non saturable rend la PK linéaire, justifiant une dose de charge.

Dose en fonction des paramètres morphométriques ou dose fixe ?

Selon Bai *et al.*, la surface corporelle (SC) n'offre pas d'avantages par rapport à la dose fixe en termes de réduction de la variabilité de l'exposition [4]. Pourtant cette variabilité est rapportée entre 20 et 40 % dans la population étudiée de 2 519 patients ayant été traités par des AcM tels que le bevacizumab, le rituximab ou encore le trastuzumab. Les auteurs concluent à l'absence d'arguments en faveur d'une dose en fonction du poids ou de la SC, et ne sont pas en faveur d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) avec ajustement de posologie.

Pourtant, plusieurs travaux démontrent l'existence d'une relation PK/PD pour plusieurs AcM. Comme le suggèrent Mould *et al.*, à l'instar de ce qui est fait en matière de STP pour les AcM indiqués dans les pathologies inflammatoires, le STP des AcM utilisés en oncologie devrait être considéré [5].

Outre les principes basés sur la chimie des Ac et plus généralement des biothérapies rappelés plus haut, plusieurs paramètres influençant la PK des AcM ont été suggérés : le poids, le sexe, le taux d'albumine, l'immunisation, les cibles solubles circulantes et la cible du médicament dont l'expression est corrélée à la masse

antigénique et même tumorale lorsqu'on parle de cancer [6].

Nous allons, dans la suite de ce travail, illustrer ces principes et particularités des AcM ; les TMC, les ADC et enfin, les AcM d'IT, dont l'essor est plus récent.

Les anticorps de thérapie moléculaire ciblée

Les anti-CD20 Rituximab (Mabthera[®], Rixathon[®], Truxima[®])

Le rituximab est une Ig monoclonale chimérique de type IgG1 dirigée contre le CD20, un marqueur spécifique des lymphocytes B. Il a été le premier anticorps anticancéreux approuvé par la *Food and drug administration* (FDA) en 1997 et par l'Agence européenne du médicament (EMA) en 1998 et est indiqué en oncologie dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) ainsi que des lymphomes diffus et folliculaires non hodgkiniens (LNH). Le rituximab est administré par voie IV à des posologies de 375 mg/m² puis 500 mg/m² dans la LLC (total de 6 cycles) ou de 375 mg/m² dans les LNH (total de 8 cycles). Une administration SC est également possible à la dose fixe de 1 400 mg.

Dans les LNH, la clairance spécifique et le Vd du compartiment central ont été estimés respectivement à 24,6 mL/h et 2,7 L. La demi-vie médiane d'élimination terminale a été quant à elle évaluée à 22 jours (valeurs extrêmes 6,1 à 52 jours). La PK du rituximab, après administration par voie IV, a été décrite par un modèle PK ouvert à 2 compartiments avec élimination du premier ordre. Elle est non linéaire chez l'homme, avec un impact de la liaison antigène-anticorps : son élimination est importante après la 1^{re} administration et diminue au cours du temps avec la diminution d'expression de la cible antigénique [7].

L'existence d'une relation PK-PD pour le rituximab a été rapportée dès 1998 et confirmée depuis dans de nombreuses études. Berinstein *et al.* ont tout d'abord montré une relation entre les taux sériques de rituximab et la réponse anti-tumorale dans le traitement des lymphomes récurrents chez 166 patients [8]. Ainsi à chaque temps, le taux sérique médian du rituximab était plus élevé chez les répondeurs que chez les non-répondeurs. Cette différence s'est avérée significative dès la deuxième injection et trois mois après la dernière administration les taux sériques médians chez les répondeurs étaient de 25,4 µg/mL, versus 5,9 µg/mL chez les non-répondeurs (p = 0,001).

En 2002, Higarashi *et al.* ont établi une corrélation statistiquement significative entre la survie sans progression (SSP) et les taux sériques de rituximab chez 66 patients atteints d'un lymphome (≥ 70 µg/mL, p = 0,007),

mais sans différence entre les répondeurs et les non-répondeurs [9].

En 2004, une étude japonaise a montré, sur un faible nombre de patients ($n = 12$) atteints d'un lymphome agressif à cellules B, que les taux sériques et l'aire sous la courbe (AUC) de rituximab étaient plus élevés chez les patients répondeurs ($59,7 \pm 11,4 \mu\text{g/mL}$ et $608\ 585 \pm 147\ 373 \mu\text{g.h/mL}$) que chez les non-répondeurs ($43,0 \pm 6,4 \mu\text{g/mL}$ et $383\ 053 \pm 176\ 903 \mu\text{g.h/mL}$) ($p < 0,05$) [10].

Plus récemment, Jager *et al.* ont rapporté les résultats PK d'une étude de phase II évaluant le rituximab en traitement d'entretien de LNH ($n = 17$ patients) et mettant en évidence une grande variabilité interindividuelle des taux sériques de rituximab liée au sexe, à l'infiltration initiale de la moelle osseuse (marqueur de la charge tumorale), ainsi qu'à la qualité et à la durée de la réponse clinique. Dans l'ensemble, l'AUC médiane chez les hommes représentait 81 % des valeurs observées chez les femmes. Plusieurs études avaient déjà démontré que le sexe masculin est un mauvais facteur de pronostic dans le lymphome folliculaire ainsi que dans le lymphome diffus à grandes cellules B. Cette différence a été ultérieurement corrélée avec une meilleure SSP chez les femmes dans l'étude RICOVER-60 et a été confirmée dans l'étude CORAL [7]. Les données rapportées par Jager *et al.* montrent par ailleurs qu'au 6^e cycle d'entretien, les patients en rechute avaient une concentration sérique $< 25 \mu\text{g/mL}$ alors que les patients en rémission avaient un taux $> 25 \mu\text{g/mL}$. Ces résultats suggèrent l'intérêt du suivi des taux sériques de rituximab comme marqueur précoce de la réponse [11].

En 2012 toujours, Ternant *et al.* ont utilisé un modèle PK/PD précédemment validé pour relier le niveau de rituximab sérique et la SSP chez les patients atteints d'un LNH, mais également pour étudier l'influence du polymorphisme génétique du gène codant pour le récepteur Fc γ RIIIa [12]. Le modèle prédit un bénéfice potentiel d'une posologie d'entretien de $1\ 500 \text{ mg/m}^2$ de rituximab, pour une utilisation en monothérapie ou dans le protocole R-CHOP. Le modèle montre également que la SSP des porteurs du variant FCGR3A-F reste inférieure à celle des patients homozygotes FCGR3A-VVV, même avec des doses de rituximab nettement plus élevées. Au final les auteurs suggèrent un bénéfice de l'augmentation des doses de rituximab dans cette pathologie à la fois pendant l'induction et l'entretien.

Enfin, Tout *et al.* viennent de publier les résultats d'une étude décrivant pour la première fois l'influence du volume tumoral métabolique total (VTMT) sur la PK du rituximab et la relation concentration-réponse chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B [13]. Chez les patients dont la charge tumorale était plus élevée, l'exposition au rituximab était plus faible, ce qui

était associé à une réponse clinique moins bonne et à une survie plus courte. Les auteurs suggèrent d'adapter la dose de rituximab au VTMT initial pour atteindre une valeur optimale d'AUC de $9\ 400 \mu\text{g.h/mL}$, associée au 1^{er} cycle à une meilleure réponse et à une SSP et une survie globale (SG) plus longues.

Chez les patients atteints de LLC, la dose standard de rituximab est plus élevée que chez les patients atteints d'un LNH (500 mg/m^2 au lieu de 375 mg/m^2), justifiée par une clairance observée lors de la première étude de phase II plus rapide, ce qui a conduit à une plus faible exposition au rituximab et à de moins bons résultats [14]. Cette différence entre LNH et LLC pourrait être liée à une charge antigénique plus importante chez les patients atteints de LLC [14]. De plus, dans la LLC, la corrélation inverse entre la masse antigénique et la clairance du rituximab suggère une consommation de l'anticorps par la tumeur. L'influence de la charge de CD20 sur l'exposition au rituximab et sur la réponse clinique a été étudiée par Cartron *et al.* qui viennent de rapporter les résultats d'une étude randomisée de phase II ($n = 140$ patients) évaluant l'efficacité de doses plus élevées de rituximab (HD) par rapport à la dose standard. Le taux global de réponse (complète et partielle) était de 94 % et aucune différence n'a été observée selon les bras de traitement. L'exposition au rituximab chez les patients recevant le régime HD était significativement augmentée, mais cela ne s'est pas traduit par une augmentation du taux de réponse complète. Cependant, les patients en réponse complète avaient un AUC_{0-12M} significativement plus élevé que les patients non-répondeurs dans l'ensemble de la population et selon le bras de traitement. De plus un seuil optimal de rituximab, défini par une AUC_{0-12M} de $995 \mu\text{g.h/mL}$, a permis de séparer les patients en termes de SSP (38,9 mois vs NA, $p < 0,0001$). Par ailleurs si la SSP n'a pas été influencée par le groupe de traitement, elle l'a été par une charge élevée d'antigène CD20, évaluée par le nombre de lymphocytes, le niveau d'expression CD20 et le volume tumoral, mettant ainsi en avant le rôle de la masse antigénique sur l'exposition au rituximab. Cependant, seulement 32 % de la variabilité interindividuelle du taux d'élimination du rituximab a été expliquée par la circulation de l'antigène CD20, ce qui suggère que la masse antigénique CD20 n'est pas le principal facteur. Les auteurs suggèrent que les LLC et LNH seraient des modèles PK complètement différents pour le rituximab. Chez les patients atteints de LLC, l'élimination de rituximab est rapide, non influencée de façon significative par la masse antigénique CD20 et ne peut être corrigée par des doses plus élevées de rituximab, alors que chez les patients atteints de LNH, le volume métabolique tumoral apparaît être le principal facteur influençant l'exposition au rituximab [15].

Obinutuzumab (Gazyvaro®)

L'obinutuzumab est un AcM de type IgG1 anti-CD20 recombinant humanisé de type II, modifié par glyco-ingénierie. Il s'agit d'un biobetter du rituximab. L'obinutuzumab cible spécifiquement la boucle extracellulaire de l'antigène transmembranaire CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures, malins et non malins, mais absent de la surface des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, des plasmocytes normaux et des autres tissus normaux. De plus son fragment Fc a été modifié pour présenter une affinité plus élevée pour les récepteurs FcγRIII (CD16) à la surface des cellules immunitaires effectrices, telles que les cellules tueuses naturelles (NK), les macrophages et les monocytes. Il est indiqué dans la prise en charge de LLC et de LNH (lymphome folliculaire) à la dose fixe de 1 000 mg.

La PK de l'obinutuzumab et l'existence d'une relation PK-PD a notamment été explorée par Gibiansky *et al.* [16]. Ainsi un modèle PK à deux compartiments avec une clairance linéaire et dépendant du temps a permis de décrire l'évolution de la concentration de l'obinutuzumab en fonction du temps. Les paramètres PK ont été principalement influencés par l'histologie de la maladie et la taille de la tumeur au diagnostic et dans une moindre mesure par le poids corporel et le sexe. La diminution de la clairance a été plus rapide chez les patients dont la taille initiale de la tumeur était plus faible que chez ceux dont la taille était plus élevée. Les paramètres de clairance (3,3-4,6 mL/h) et de Vd (3 L) de l'obinutuzumab se sont avérés quant à eux indépendants de l'âge et de la fonction rénale. Chez les patients atteints de LLC, si l'exposition à l'obinutuzumab n'a pas été associée à l'innocuité elle a en revanche été corrélée à l'efficacité. Une exposition plus élevée à l'obinutuzumab (> 244 µg/mL) a été associée à une durée de SSP prolongée. Cependant, lorsque les données ont été stratifiées sur la masse tumorale initiale, la SSP n'a été prolongée que chez les patients présentant de grandes tumeurs (> 1,750 mm²) et non chez ceux présentant de plus petites tumeurs (≤ 1,750 mm²). Les auteurs suggèrent donc qu'il serait intéressant d'examiner si l'augmentation de l'exposition améliore l'efficacité chez les patients dont la charge tumorale basale est élevée.

Ofatumumab (Arzerra®)

L'ofatumumab est un AcM IgG1 humain qui reconnaît spécifiquement un nouvel épitope qui englobe à la fois les petites et les grandes boucles de l'antigène de surface CD20. L'ofatumumab se lie au CD20 avec une affinité élevée et induit une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et une cytotoxicité à médiation cellulaire

dépendante des anticorps (ADCC), ce qui entraîne la lyse des cellules B normales et malignes exprimant CD20. Il est indiqué dans le traitement de la LLC aux doses fixes de 300 mg pour la première perfusion et de 2 000 mg pour les perfusions suivantes.

Un modèle linéaire à deux compartiments avec élimination du premier ordre combiné à une composante de clairance non linéaire à médiation par la cible a été choisi comme modèle PK [17]. L'ofatumumab présente une clairance de 7,5 mL/h, une t_{1/2} terminale de 21,8 jours et un Vd à l'état d'équilibre de 5,3 L (*tableau 1*).

La SC, la concentration basale en IgG et le sexe ont été identifiés comme facteurs influençant les paramètres PK, mais aucun de ces paramètres n'a été évalué comme ayant un impact clinique par l'équipe de Struemper *et al.* [17]. Toutefois aucune étude de PK-PD n'a été spécifiquement menée.

Les anti-VEGF : bevacizumab (Avastin®)

Le bevacizumab est un AcM humanisé de type IgG1, ciblant le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF). Il inhibe la néovascularisation, un mécanisme essentiel au développement et à la progression des métastases dans les tumeurs malignes. Le bevacizumab est indiqué dans plusieurs cancers, notamment dans le cancer colorectal métastatique, le cancer bronchique non à petites cellules, les cancers du rein, de l'ovaire, des trompes de Fallope. Il est prescrit soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg administré une fois toutes les 2 semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les 3 semaines, en perfusion intraveineuse (IV). La PK du bevacizumab a été décrite comme étant linéaire jusqu'à 10 mg/kg. La valeur de la clairance est en moyenne égale à 7,8 mL/h chez la femme et à 9,2 mL/h chez l'homme. La valeur caractéristique du Vd du compartiment central des patients était de 2,73 L pour les femmes et de 3,28 L pour les hommes. Selon un modèle à deux compartiments, la t_{1/2} de référence est de 18 jours pour une femme et de 20 jours pour un homme [18] (*tableau 1*). Une partie de la variabilité PK du bevacizumab a été associée au sexe, au poids corporel et à l'administration concomitante de chimiothérapies. La PK du bevacizumab peut être également influencée par des polymorphismes génétiques, en particulier du récepteur FcRn, codé par FCGRT (fragment Fc du récepteur et du transporteur d'IgG), qui est impliqué dans le recyclage des IgG [19].

En 2012, des données préliminaires ont suggéré une corrélation PK-PD pour le bevacizumab dans une petite cohorte de 17 patientes atteintes d'un gliome ou d'un cancer du sein [20]. Plus récemment, Caulet *et al.* ont

Tableau 1. Résumés des données PK relatives aux anticorps monoclonaux thérapeutiques utilisés en cancérologie rapportées dans la littérature.

	Type d'Ig	Vd	Clairance	T1/2	Cmin ou AUC suggérées	Réf.
Rituximab (MabThera [®] , Rixathon [®] , Truxima [®])	IgG1	2,7 L	25 mL/h	22 jours	Cmin : 25 µg/mL AUC = 9 400 µg.h/mL	8, 11
Obinutuzumab (Gazyvaro [®])	IgG1	3,0 L	3,3-4,6 mL/h	26-37 jours	Cmin : 244 µg/mL	16
Ofatumumab (Arzerra [®])	IgG1	5,3 L	7,5 mL/h	21,8 jours	NR	
Bevacizumab (Avastin [®])	IgG1	2,7-3,3 L	7,9-9,2 mL/h	18-20 jours	Cmin : 15,5 µg/mL	19
Cetuximab (Erbix [®])	IgG1	5,0 L	22 mL/h	4 jours	Cmin : 33,8 µg/mL	24
Panitumumab (Vectibix [®])	IgG2	6,54 L	14 mL/h	7 jours	NR	
Trastuzumab (Herceptine [®])	IgG1	2,6-3,6 L	4,7-7,3 mL/h	NR	Cmin : 20 µg/mL	28, 29
Pertuzumab (Perjeta [®])	IgG1	2,5-311 L	9,8 mL/h	18 jours	NR	
Alemtuzumab (Campath [®])	IgG1	10,5 L	NR	6 jours	AUC : 5 µg.h/mL	37, 38
Daratumumab (Darzalex [®])	IgG1	4,2 L	NR	18-23 jours	Cmin : 274 µg/mL	39
Ozogamicine-gemtuzumab (Mylotarg [®])	IgG ₄	21,0 L*	265 mL/h*	72 heures*	NR	49
Vedotin-brentuximab (Adcetris [®])	IgG ₁	6,0-10,0 L**	73 mL/h**	4-6 jours**	NR	52
Emtansine-trastuzumab (Kadcyla [®])	IgG ₁	4,0 L**	38 mL/h**	3-4 jours**	NR	58
Ozogamicine-inotuzumab (Besponsa [®])	IgG ₄	12,0 L**	33 mL/h**	12,3 jours**	NR	66
Blinatumomab (Blinicyto [®])	NA	4,5 L	121 mL/h	2 heures	Cmin : > 1 830 pg/mL	68
Ipilimumab (Yervoy [®])	IgG _{1κ}	7,5 L	15 mL/h	15 jours	Cmin : 10 µg/mL§	80-82
Tremelimumab	IgG ₂	6,0 L	8-9,9 mL/h	19-24 jours	Cmin : 30 µg/mL§	78, 86
Nivolumab (Opdivo [®])	IgG ₄	8,0 L	7,9-9,5 mL/h	25-26,7 jours	NR	89-91
Pembrolizumab (Keytruda [®])	IgG _{4κ}	7,4 L	8,3 mL/h	27 jours	Cmin : > 20 µg/mL	94, 98
Atezolizumab (Tecentriq [®])	IgG ₁	6,9 L	8,3 mL/h	27 jours	Cmin : 6 µg/mL	103, 104
Avelumab (Bavencio [®])	IgG _{1λ}	4,7 L	24,6 mL/h	6,1 jours	Cmin : 1 µg/mL	112, 118
Durvalumab (Imfinzi [®])	IgG ₁	5,6 L	8,2 mL/h	17 jours	NR	116

* Données pour l'AcM seul, ** Données pour l'ADC, § Données obtenues *in vitro*. AUC : aire sous la courbe, Ig : immunoglobuline, NA : non adapté, NR : non renseigné, Réf : référence, T1/2 : demi-vie, Vd : volume de distribution.

montré que l'exposition au bevacizumab influence la SG et SSP chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique [19]. Dans l'analyse univariée, la présence de métastases extra-hépatiques, des concentrations basales élevées de VEGF et d'ACE et de faibles valeurs de concentration résiduelle (C_{min}) ont été identifiées comme des facteurs de risque sur la SG et la SSP. Dans l'analyse multivariée, la concentration basale de VEGF et la C_{min} de bevacizumab à J14 ($C_{min} \leq 15,5$ mg/L) ont été identifiées comme facteurs de risque indépendants pour la SG et la SSP. Ce seuil proposé dans le cancer colorectal métastatique doit être évalué dans les autres pathologies traitées par bevacizumab.

Les anti-EGFR Cetuximab (Erbix[®])

Le cetuximab est un AcM chimérique IgG1 dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR). Il est indiqué dans le traitement du cancer colorectal métastatique avec le gène *RAS* sauvage et dans le traitement des carcinomes épidermoïdes de la tête et du cou. L'administration hebdomadaire est recommandée à la dose de 400 mg/m² (1^{re} administration) puis de 250 mg/m² pour les administrations suivantes.

En 2007, Fracasso *et al.* rapportent une relation exposition-réponse d'après les résultats d'une étude de phase I évaluant les effets du cetuximab sur des patients

atteints de tumeurs malignes épithéliales [21]. Les Cmin des patients en réponse partielle ou avec une maladie stable étaient de ~ 60 mg/L alors que celles des patients en progression étaient de ~ 33 mg/L, suggérant un lien entre les Cmin de cetuximab et la réponse.

En 2011, l'influence de la PK du cetuximab sur son efficacité chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique traités en association avec FOLFIRI a été confirmée au cours d'une étude de phase II chez 96 patients [22]. Dans le sous-groupe KRAS de type sauvage, la SSP a été influencée par la clairance globale, un paramètre qui peut être estimé en utilisant la Cmin de cetuximab au jour 14 : la durée médiane de la SSP des patients dont la Cmin de cetuximab était < 40 mg/L était de 3,3 mois contre 7,8 mois pour les autres patients ($p = 0,004$).

Plus récemment, Pointreau *et al.* ont, dans une étude rétrospective, analysé la variabilité interindividuelle de la PK du cetuximab et son influence sur la survie [23]. Ils ont montré que la SG était inversement liée à la clairance globale du cetuximab ($p = 0,007$) et était plus élevée chez les patients atteints de dermatite radiologique grave ($p = 0,005$). Dans cette cohorte ($n = 34$), la durée de SSP et la SG étaient significativement plus longues chez les patients dont la clairance globale du cetuximab était inférieure à la valeur médiane de 31,1 mL/h.

Enfin, en 2017, Becher *et al.*, qui ont développé une méthode de dosage plasmatique du cetuximab par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS), ont réalisé une étude pilote prospective chez 25 patients atteints d'un cancer de la tête et du cou [24]. Ils ont montré que les concentrations résiduelles de cetuximab à J14 étaient supérieures chez les répondants et proposent le seuil de 33,8 $\mu\text{g/mL}$ comme valeur de Cmin prédictive de la réponse avec une sensibilité de 87 % et une spécificité de 78 %.

Panitumumab (Vectibix[®])

Le panitumumab est un AcM IgG2 recombinant entièrement humain se liant avec une grande affinité et spécificité à l'EGFR humain. Il est indiqué en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie pour le traitement du cancer colorectal métastatique avec un statut *RAS* sauvage à la dose de 6 mg/kg administrée une fois toutes les 2 semaines. Une évaluation PK-PD du panitumumab dans le traitement du cancer colorectal a été décrite en 2015 par Lo *et al.* [25]. L'analyse confirme que la PK du panitumumab est caractérisée par un modèle à deux compartiments avec des mécanismes de clairance linéaire et non linéaire. A la posologie de 6 mg/kg, la Cmax moyenne est de 213 ± 59 $\mu\text{g/mL}$, et l'AUC moyenne est de 54 ± 16 $\mu\text{g.h/mL}$. Les concentrations à l'équilibre ont été atteintes à la troisième perfusion, avec une $t_{1/2}$ du panitumumab plus longue que celle du cetuximab

(~ 7 jours vs 4 jours). Le Vd du panitumumab a été estimé à 6,54 L et sa Cl à 14 mL/h (*tableau 1*). Les analyses PK de population ont montré que le poids corporel est la principale co-variable jouant sur l'exposition du panitumumab, ce qui est concordant avec l'utilisation actuelle de doses ajustées en fonction du poids. En revanche, la PK du panitumumab n'est pas affectée de façon significative par le type de tumeur, l'expression d'EGFR, la mutation KRAS, le sexe, l'âge, l'ethnie ou la fonction hépatique. Par ailleurs, Krens *et al.* ont montré que le panitumumab pouvait être utilisé en toute sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale sans ajustement posologique [26]. Des relations entre les concentrations de panitumumab et la réponse et entre la dose de panitumumab et la toxicité ont été décrites [27]. Une variabilité PK interindividuelle pourrait donc jouer, au moins en partie, sur la variabilité des réponses cliniques (effets thérapeutiques et effets indésirables). Des études dédiées restent à mener.

Les anti-HER2 Trastuzumab (Herceptin[®])

Le trastuzumab est un AcM humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2). Dans sa forme IV, il est indiqué dans la prise en charge des cancers de l'estomac, de la jonction gastro-œsophagique et du sein. La dose de charge initiale est de 8 mg/kg suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg administrée toutes les 3 semaines. Dans sa forme sous-cutanée, le trastuzumab est indiqué dans le cancer du sein à la dose fixe de 600 mg, sans dose de charge, toutes les 3 semaines. Il est intéressant de souligner qu'au cours du développement préclinique du trastuzumab, une Cmin à laquelle le trastuzumab a inhibé au maximum la croissance de la tumeur a été établie à 20 $\mu\text{g/mL}$. Les essais cliniques ont démontré qu'une telle cible PK était atteinte lorsque le trastuzumab était administré par voie IV à une dose de 6 mg/kg après une dose de charge de 8 mg/kg ou par voie sous-cutanée à une dose fixe de 600 mg [28, 29].

La PK du trastuzumab est décrite par un modèle bicompartimental avec une élimination linéaire et non linéaire. Le poids corporel influence la PK et la clairance du trastuzumab est augmentée chez les patients présentant de faibles taux d'albumine et diminuée chez les patients ayant déjà subi une gastrectomie antérieure [30]. Une relation PK-PD a été suggérée par Cosson *et al.* en 2014 dans les cancers gastriques et de l'œsophage. Ils ont montré que le pourcentage de patients avec une maladie en progression était le plus élevé dans le quartile ayant la Cmin la plus faible et qu'à l'inverse le pourcentage de patients en rémission complète était le plus élevé dans le quartile ayant la Cmin la plus élevée. De plus, les patients

présentant une faible C_{min} semblaient avoir une durée médiane de la SG plus courte par rapport aux autres [30]. Ces données suggèrent qu'une dose plus élevée de trastuzumab peut être nécessaire chez au moins certains patients atteints d'un cancer gastrique avancé et ont participé à la mise en place de l'étude HELOISE, une étude de phase IIIb comparant des schémas thérapeutiques standards et des schémas posologiques plus élevés. Les résultats de cette étude ont été rapportés récemment par Shah *et al.* [31]. Ils ont montré que la posologie d'entretien du trastuzumab à haute dose était associée à des concentrations plus élevées mais pas à une augmentation de l'efficacité du traitement. Cette étude confirme la dose standard de trastuzumab dans le traitement des adénocarcinomes gastriques ou gastro-œsophagiens métastatiques. Cependant il est important de souligner que l'analyse n'a pas été réalisée en fonction des concentrations sériques de trastuzumab.

En ce qui concerne l'indication de cancer du sein et la voie sous-cutanée, Gonzales *et al.* ont montré sur une cohorte de 19 femmes que le poids des patientes et l'indice de masse corporelle (IMC) influent sur la PK du trastuzumab [29]. Cette étude a révélé une relation proportionnelle inverse entre l'IMC des patientes et les concentrations plasmatiques. La proportion de patientes ayant une C_{min} > 20 µg/mL était de 89 % chez celles ayant un IMC ≤ 30 kg/m². Cependant, ce chiffre n'était que de 10 % chez les personnes dont l'IMC est > 30 kg/m². Une corrélation entre le poids et les concentrations de trastuzumab a également été trouvée avec les patientes pesant moins de 59 kg qui ont montré une C_{min} moyenne plus élevée que celles pesant plus de 79 kg (92,6 vs 62,5 µg/mL). Cette étude suggère que des doses fixes de 600 mg de trastuzumab par voie sous-cutanée chez les patients obèses pourraient ne pas être idéales pour atteindre des concentrations plasmatiques >20 µg/mL après la première administration. De plus, il ouvre la porte à la surveillance des taux plasmatiques de trastuzumab dans le traitement du cancer du sein HER2-positif [29]. Il est à noter que ces données font écho à des travaux antérieurs rapportant que les patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif dont l'IMC est > 30 kg/m² avaient des taux de SSP plus faibles [32].

Pertuzumab (Perjeta®)

Le pertuzumab est un AcM humanisé recombinant qui cible spécifiquement le domaine de dimérisation extracellulaire du récepteur HER2 et bloque ainsi l'hétérodimérisation ligand-dépendante de HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER. Son action est complémentaire de celle du trastuzumab. Il est indiqué en Europe depuis 2013, en association avec le trastuzumab et le docetaxel dans le traitement des cancers du sein HER2 positifs à la dose de charge de 840 mg par voie IV, suivie

d'une dose d'entretien de 420 mg administrée toutes les 3 semaines. Son V_d a été estimé entre 2,5 et 3,1 L, sa Cl à 9,8 mL/h et sa T_{1/2} à 18 jours (*tableau 1*).

En 2014, Garg *et al.* ont montré que le poids corporel et la SC étaient des co-variables affectant significativement les paramètres PK du pertuzumab mais n'expliquant qu'un faible pourcentage de la variabilité PK inter-individuelle observée [33]. L'albumine, les phosphatases alcalines et la CRP ont également été identifiées comme étant des co-variables importantes. Toutefois les analyses de sensibilité ont démontré que leur impact sur l'exposition au pertuzumab n'était pas suffisant pour recommander un ajustement de la dose. Un effet de la CRP sur la clairance a également été signalé pour d'autres AcM et les auteurs soulignent que le lien entre la CRP et la PK du pertuzumab devrait être pleinement exploré. Enfin, aucune interaction médicamenteuse entre le pertuzumab et le trastuzumab, ni entre le pertuzumab et le docetaxel n'a été identifiée. L'absence d'interaction entre les deux anticorps anti-HER2 a été confirmée en 2017 par Quartino *et al.* [34]. Les résultats présentés sont en faveur d'une absence d'association entre les taux de CRP et les concentrations de pertuzumab.

Les anti-CD52 : alemtuzumab (Campath®)

L'alemtuzumab est un AcM IgG1 kappa humanisé dirigé contre le CD52. Cette glycoprotéine est exprimée principalement à la surface des lymphocytes périphériques sanguins B et T normaux et malins. Il est indiqué dans le traitement des LLC à cellules B et est administré durant la première semaine de traitement à des doses croissantes (3 mg au jour 1, 10 mg au jour 2 et 30 mg au jour 3, en cas de bonne tolérance). Par la suite, la dose recommandée est de 30 mg/jour, administrée 3 fois par semaine 1 jour sur 2, sur une période de 12 semaines au maximum.

La PK de l'alemtuzumab est décrite par un modèle à deux compartiments, avec une cinétique d'élimination non linéaire. En effet, à l'instar des AcM qui ciblent les antigènes cellulaires, l'alemtuzumab présente une PK non linéaire beaucoup plus complexe, de sorte que sa t_{1/2} dépend à la fois de la dose et du temps. Lorsque la concentration d'antigène est élevée, la demi-vie plasmatique est courte parce que l'AcM se lie à son épitope et est rapidement éliminé du sang. Cependant, à mesure que l'antigène est épuisé, la clairance plasmatique diminue et la t_{1/2} plasmatique augmente. Après l'administration de la dernière dose de 30 mg, le V_d médian est de 10,5 L. La t_{1/2} de l'alemtuzumab est de 8 heures (extrêmes : 2-32 heures) après la première dose de 30 mg et de 6 jours (extrêmes : 1-14 jours) après la dernière dose de 30 mg (*tableau 1*). L'état d'équilibre des concentrations a été atteint après environ 6 semaines d'administration [35].

La relation concentration-effet a été étudiée par Mould *et al.* en 2007 sur une cohorte de 48 patients issus de 2 études cliniques [36]. Dans cette analyse, les patients qui ont atteint une Cmin d'alemtuzumab $> 13,2$ mg/mL avaient 50 % de chances d'obtenir une réponse complète ou partielle. De plus, la Cmin maximale, l'AUC de la dernière dose et la dernière dose totale administrée ont toutes été corrélées à la réponse clinique. Ces résultats sont similaires à ceux de Montillo *et al.* qui ont montré que tous les patients ayant une $AUC_{0-12} > 5$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ étaient en réponse complète [37].

L'alemtuzumab peut également être administrée par voie sous-cutanée, permettant de réduire les effets secondaires et de rendre le traitement plus facile à gérer. Montagna *et al.* ont décrit les propriétés PK de l'alemtuzumab dans une population de 29 patients recevant 10 mg d'alemtuzumab en traitement de consolidation [38]. Ils ont évalué l'association possible entre les taux sériques et la réponse clinique. L'analyse PK-PD a mis en évidence des différences statistiquement significatives entre les répondeurs et les non-répondeurs avec notamment une Cmax et une Cmin plus élevées chez les patients répondeurs (1,69 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 0,44 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et 0,7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ vs 0,21 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivement). Des valeurs plus élevées de l' $AUC_{0-12\text{h}}$ ont été également significativement corrélées avec une meilleure réponse clinique : 90,5 % des 21 répondants avaient plus de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, alors que seulement 37,5 % des 8 non-répondants avaient plus de 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Aucune relation entre le nombre de lymphocytes et les concentrations sériques d'anticorps anti-CD52 n'a en revanche été identifiée. Les auteurs suggèrent que la posologie soit ajustée en fonction des taux sériques afin d'améliorer les résultats cliniques de sorte que lorsque les valeurs de l' AUC_{0-12} après la 7^e dose (jour 15) sont inférieures à 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, la dose pourrait être augmentée.

Les anti-CD38 : daratumumab (Darzalex®)

Le daratumumab est un AcM humain de type IgG1 qui se lie à la protéine CD38 exprimée en grande quantité à la surface des cellules tumorales du myélome multiple et, en quantité variable, à la surface d'autres types de cellules et de tissus. Il est indiqué, seul ou en association, dans le traitement des patients atteints d'un myélome multiple à la dose de 16 mg/kg, administrée en perfusion IV selon un calendrier espaçant progressivement les administrations. Le Vd a été estimé à 4,2 L et le t_{1/2} entre 18 et 23 jours (tableau 1).

En termes de PK, l'élimination du daratumumab n'est pas linéaire, la clairance diminuant avec l'augmentation de la dose et avec les doses répétées ce qui suggère une clairance à médiation par la cible. Par ailleurs, les données PK issues des études de phase I-II, montrent que la

posologie de 16 mg/kg est la plus faible dose permettant la saturation de la cible tout au long de l'intervalle posologique.

Une relation entre exposition et réponse a été rapportée par Xu *et al.* en 2017 [39]. À partir des études GEN501 et SIRIUS, les auteurs ont montré que l'exposition était fortement corrélée à la SG. Celle-ci augmente de façon significative avec les Cmin maximales avec un effet maximum de 90 % atteint pour des concentrations > 274 $\mu\text{g}/\text{mL}$ à la fin de la période d'administration hebdomadaire. Si l'exposition était fortement corrélée avec l'efficacité, aucune relation entre exposition et toxicité n'a été identifiée.

Les anticorps couplés à un agent cytotoxique

Le couplage d'un agent cytotoxique à un AcM, immuno-conjugué ou ADC, offre une stratégie d'amélioration de la balance tolérance/efficacité pour ces molécules hautement cytotoxiques. En effet l'AcM apporte une spécificité de cible et, par conséquent, améliore la PK et la PD de ces molécules. Le cytotoxique lié à l'anticorps via une liaison clivable ou non doit satisfaire plusieurs conditions : i) l'anticorps doit être spécifique d'un antigène surexprimé accessible au sein de la tumeur, ii) l'agent anticancéreux doit être hautement cytotoxique car le nombre de molécules cytotoxiques sur l'AcM sera faible, iii) la liaison doit être suffisamment stable dans la circulation sanguine et doit libérer le cytotoxique au niveau de sa cible. Il existe deux types de libération de l'agent ; l'ADC peut être clivé à l'extérieur (AcM non internalisant) ou à l'intérieur de la cellule après endocytose (AcM internalisant). La PK de l'ADC est d'autant plus complexe qu'elle prend en compte les caractéristiques PK de la molécule cytotoxique, de l'AcM, ainsi que les propriétés physico-chimiques de la liaison. Elle est néanmoins grandement influencée par la PK de l'AcM car ce dernier représente plus de 90 % du poids moléculaire (Vd équivalent au volume plasmatique, spécificité et affinité avec sa cible, élimination via les récepteurs type Fc γ R, recyclage via le récepteur FcRn). Le profil PK de l'AcM total (ADC + AcM seul) décrit la meilleure estimation de la stabilité et intégrité de l'ADC [40]. La vitesse de relargage du cytotoxique est également un point critique pour la PK et la PD de l'ADC. La concentration sanguine d'ADC est très difficile à déterminer car l'élimination est due à deux processus simultanés : l'élimination de l'ADC de la circulation et la rupture de la liaison entre le cytotoxique et l'AcM. Dû à la reconnaissance des molécules exogènes par le système réticulo-endoplasmique exprimant les récepteurs de type Fc γ R, la conjugaison d'un cytotoxique à un AcM augmente la clairance de l'AcM [41] et plus le taux de conjugaison est

important sur un même AcM plus la clairance de l'ADC augmente et l'index thérapeutique diminue [42]. De plus, le site de conjugaison joue également un rôle dans la stabilité et la PK de l'ADC ; la conjugaison sur les chaînes lourdes de l'AcM augmenterait la clairance de l'ADC comparé à une conjugaison sur les chaînes légères [43].

Dans la littérature, la PK des ADC est décrite comme une PK bicompartimentale avec une clairance élevée pour les faibles doses et une diminution de la clairance pour les plus fortes doses en raison du phénomène de saturation de l'antigène cible [31]. La relation PK/PD dépend d'un grand nombre de paramètres : concentration dans le compartiment central et périphérique en AcM, en agent cytotoxique libre et en ADC, constante de dissociation entre l'agent et l'AcM à l'extérieur ou à l'intérieur de la tumeur ou de la cellule, constante d'internalisation, ratio agent cytotoxique/AcM [31]. La liaison de l'ADC avec les récepteurs types FcRn influence l'efficacité et la tolérance de l'ADC [44] ainsi que la liaison avec les récepteurs de clairance type FcγR dont le nombre est proportionnellement corrélé avec le poids corporel [41]. La relation PK/PD des ADC est très complexe, notamment en raison des différents analytes retrouvés dans la circulation sanguine ainsi qu'à la présence de cibles spécifiques (efficacité) et non spécifiques (toxicité) : l'ADC, l'ADC ayant largué une ou plusieurs molécules cytotoxiques, l'agent cytotoxique libre, l'AcM nu ou encore l'AcM total (AcM nu et ADC).

Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg®)

Le premier ADC ayant reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est le Mylotarg®, conjugué de l'ozogamicine avec l'AcM gemtuzumab (ratio agent/AcM moyen de 2,5:1). L'ozogamicine est un dérivé de la calichéamicine, un antibiotique fortement cytotoxique, et le gemtuzumab est un AcM humanisé anti-CD33 de type IgG4, marqueur de surface exprimé sur les cellules de la lignée myéloïde. Il a reçu l'AMM en 2000 par FDA pour l'indication de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute. Il a toutefois été retiré du marché en 2010, puis réintégré en 2017 avec une optimisation du schéma posologique, dont une dose plus faible par rapport à celle revendiquée par l'AMM initiale et avec une nouvelle indication chez les patients présentant une LAM *de novo* non préalablement traitée [45]. Son retrait en 2010 a été causé par des effets indésirables notamment hépatiques pouvant mener au décès du patient (étude SWOG S0106). En effet le CD33 est un marqueur de surface également exprimé au niveau des cellules de Küpffer [46]. En France, le Mylotarg® a reçu l'AMM récemment : en avril 2018, dans le cadre de LAM exprimant CD33 *de novo* non pré-traitées, en combinaison avec la daunorubicine et la cytarabine. La dose recommandée est de 6-9 mg/m² de SC administrée en IV de 2h

avec deux injections à 14 jours d'intervalle [47]. D'autres études ont analysé l'efficacité du Mylotarg® en fractionnant le médicament en 3 doses de 3 mg/m² à J1, J4 et J7 pour le cycle d'induction puis à J1 des deux cycles de consolidation. Le rationnel de ce fractionnement se base sur la saturation et l'internalisation du couple CD33-ozogamicine après l'injection [48]. Les études PK décrites dans la littérature ont été faites à partir de la détermination de la concentration en AcM natif par méthode Elisa et la quantification de l'ozogamicine totale et/ou libre ; Dowell *et al.* ont calculé, après une première administration de 9 mg/m², une Cmax d'AcM de 2,86 ± 1,35 µg/mL, une AUC de 123 ± 105 µg.h/mL, une demi-vie de 72,4 h ± 42 h, une clairance de 265 mL/h et un Vd de 20,95 ± 21,54 L (*tableau 1*) [49]. La concentration plasmatique ainsi que la t1/2 et l'AUC augmentent après la seconde dose, certainement en raison d'une diminution de la cible. Ces données PK ont également été observées chez l'enfant [50]. Dans cette population il a été rapporté que 92,2 % des antigènes CD33 étaient liés à l'ADC 30 min après la perfusion [51].

Brentuximab vedotin (Adcetris®)

Le second ADC ayant obtenu l'AMM par la FDA (2011) ainsi que par l'agence européenne du médicament (EMA) (2012) est l'Adcetris® dans le traitement de lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant et de lymphome anaplasique à grandes cellules. Cet ADC a également reçu une AMM dans le cadre du lymphome cutané primitif anaplasique à grandes cellules (FDA et EMA – 2017) et plus récemment en traitement de première ligne contre le lymphome de Hodgkin stade III ou IV (FDA – 2018). L'Adcetris® est composé de l'antimitotique monométhylauristatine E (MMAE ou vedotin) et de l'AcM chimérique brentuximab de type IgG1. Le brentuximab cible spécifiquement les récepteurs de surface CD30 présents à la surface des cellules B et T activées. La liaison entre l'AcM et l'agent cytotoxique (ratio agent:AcM moyen de 4:1) est clivable spécifiquement par des protéases lysosomales. L'exposition de l'ADC et MMAE libre est relativement proportionnelle à la dose ; la Cmax de l'ADC est retrouvée à la fin de la perfusion alors que celle du MMAE libre est retrouvée 1 à 3 jours après l'injection. La t1/2 de l'ADC est de 4-6 jours et celle du cytotoxique de 3-4 jours [52] ; le Vd de l'ADC est de 6-10 L et la clairance est d'environ 72,9 mL/h (*tableau 1*) [53]. La dose recommandée déterminée lors d'une étude de phase I est de 1,8 mg/kg par perfusion IV de 30 min toutes les 3 semaines (avec un maximum de 16 cycles) [52, 53]. Une seconde étude de phase I s'est intéressée à l'efficacité et à la toxicité de l'Adcetris® administré de façon hebdomadaire sur trois semaines ; l'efficacité était similaire pour les deux types d'administration mais la fréquence des neuropathies périphériques était

supérieure lorsque l'ADC était administré de façon hebdomadaire [54]. Concernant les patients pédiatriques, il a été montré que le poids était le facteur principal de variabilité interindividuelle de PK ; par conséquent la dose adaptée au poids de l'enfant correspond à celle recommandée chez l'adulte [55]. Une récente étude décrit le comportement PK de l'Adcetris® selon un modèle à trois compartiments avec une élimination de premier ordre, alors que la PK du MMAE consiste en un modèle à deux compartiments avec une élimination de premier ordre [56]. Selon le modèle PK de Li *et al.*, la clairance et le Vd de l'ADC ainsi que du MMAE seraient influencés par le poids corporel et le sexe et jouerait sur le volume central de l'ADC ; cependant, seul le poids corporel influencerait l'AUC de manière inversement proportionnelle jusqu'à un poids de 100 kg, au-delà duquel l'AUC serait stable [56].

Trastuzumab emtansine (Kadcyla®)

Dans le cadre des tumeurs solides et particulièrement de la sénologie, l'immunoconjugué composé du trastuzumab, AcM humanisé de type IgG1 ciblant le récepteur HER2, et l'emtansine ou DM1, dérivé de la maytansine (T-DM1, Kadcyla®) (ratio agent:AcM moyen de 3,5:1), a reçu l'AMM en 2013 (FDA) et 2014 (EMA) dans le cancer du sein HER2 positif, métastatique ou localement avancé, non résecable ayant préalablement été traité par du trastuzumab et un taxane. Le DM1 est un inhibiteur puissant de l'assemblage des microtubules, il est en effet 25 à 400 fois plus actif que le paclitaxel et 100 à 5 000 fois plus que la doxorubicine *in vitro* [57]. Son utilisation seule chez l'homme est impossible en raison de sa haute cytotoxicité et de son manque de spécificité pour les cellules cancéreuses. À la différence de l'Adcetris®, la liaison qui relie les deux entités est non clivable par des enzymes, mais la libération de l'agent cytotoxique se fait par catabolisme de l'anticorps. La dose recommandée est de 3,6 mg/kg en perfusion IV de 90 min toutes les trois semaines [58]. Beeram *et al.* ont étudié l'efficacité et la toxicité du T-DM1 après une administration hebdomadaire sur 3 semaines ; cette étude a montré un profil d'efficacité et de toxicité similaire à celui obtenu avec une administration toutes les 3 semaines [59]. Pour des raisons pratiques (organisation hospitalière et convenance des patients), une administration toutes les 3 semaines est recommandée [60].

Concernant la PK du T-DM1, les doses $\geq 2,4$ mg/kg, la PK est linéaire ; plus la dose augmente, plus la clairance diminue et la t_{1/2} augmente. La C_{max} de l'ADC est observée à la fin de la perfusion avec une valeur de $74,3 \pm 20,1$ µg/mL après une administration de 3,6 mg/kg et l'AUC est de $12,1 \pm 1,4$ µg.h/mL [58]. Les paramètres PK de l'ADC sont les suivants : Vd de $60 \pm 13,6$ mL/kg, une t_{1/2} de $3,5 \pm 0,8$ jours, une clairance de $12,9 \pm 3,4$ mL/jour/kg (tableau 1). Une étude de PK de population a analysé les

différentes co-variables influençant la clairance du T-DM1 ; les patients avec un poids corporel élevé, une expression de HER à la surface des cellules élevée et un volume tumoral élevé, un taux d'albumine bas, ou une C_{min} de trastuzumab faible, présentaient une clairance plus élevée du T-DM1 [61]. Seul le poids semble expliquer la variabilité du taux d'AUC et de la C_{max}, d'où une adaptation de la posologie en fonction du poids corporel [61]. Une étude plus récente a confirmé la relation entre efficacité et exposition plasmatique de l'ADC sur la population d'étude de phase III (351 patients et 1 421 sérums) ; la SG ainsi que la SSP étaient plus longues chez les patients ayant une C_{min} en ADC au cycle 1 et une AUC à l'équilibre plus élevées [62]. Chen *et al.* suggèrent que la posologie recommandée dans l'AMM ne serait pas adaptée pour tous les patients car elle est basée seulement sur le poids alors que de nombreux facteurs influencent l'exposition au T-DM1. Singh *et al.* ont développé un modèle PKPB afin de prédire l'efficacité de l'ADC ; d'après leur modèle, une dose de 1,2 mg/kg donnée une fois par semaine ou des doses fractionnées de 3 + 0,3 + 0,3 mg/kg données à J0, J7 et J14 seraient plus efficaces [63]. De plus, Bender *et al.* ont montré l'importance du nombre de molécules DM1 liées au trastuzumab sur la vitesse de déconjugaison entre ces deux entités ; plus ce nombre augmente et plus la molécule est libérée rapidement dans l'espace intracellulaire [64].

Inotuzumab ozogamicine (Besponsa®)

Le dernier ADC ayant reçu une AMM en 2017 (FDA et EMA) est le Besponsa®, composé de l'ozogamicine et de l'AcM humanisé inotuzumab de type IgG4 (ratio agent:AcM moyen de 6:1), indiqué dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseur B, CD22 positive, en rechute ou réfractaire. L'inotuzumab cible spécifiquement la protéine de surface CD22 présente sur les cellules B. Lors de l'étude de phase III, la dose utilisée était de 1,8 mg/m² en perfusion d'une heure et administrée toutes les 3 ou 4 semaines [65]. Une dose fractionnée de manière hebdomadaire (0,5-0,8 mg/m² 1 fois par semaine pendant 3 semaines) a permis d'améliorer le profil de toxicité en raison d'un plus faible pic de concentration d'ADC, sans avoir de répercussion sur l'efficacité du traitement. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) actuel recommande donc l'administration du Besponsa® en doses fractionnées. Les études PK, quantifiant spécifiquement l'ADC, l'AcM seul sous forme totale (libre + liée), ozogamicine seule sous forme totale et non liée, ont montré que l'AUC de l'ADC, ainsi que sa t_{1/2} augmentaient avec le nombre de cycles (17,1 h à J1 à 34,7 h à J29) en raison d'une diminution de la disponibilité de l'antigène CD22. La t_{1/2} de l'ozogamicine totale augmente également

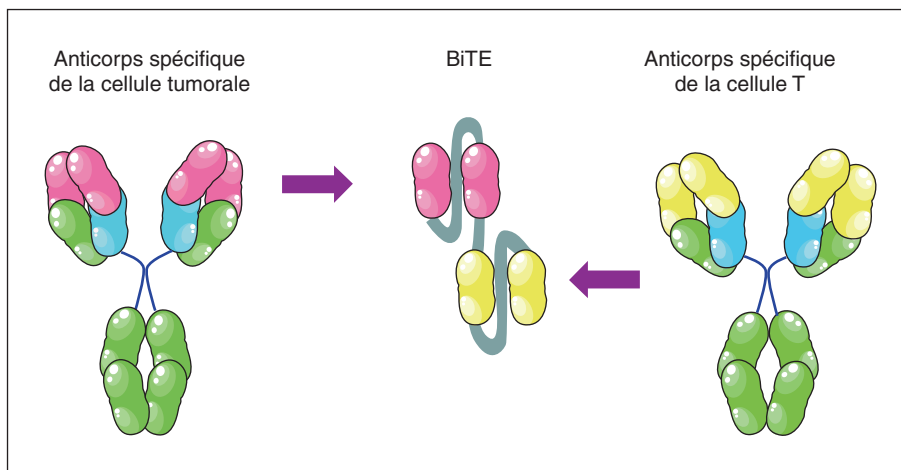


Figure 1. Origine et schéma d'un anticorps bispécifique. Les BiTES sont des protéines de fusion formées à partir des chaînes variables des chaînes légères et lourdes reconnaissant un antigène spécifique de la cellule tumorale et CD3, antigène spécifique de la cellule T.

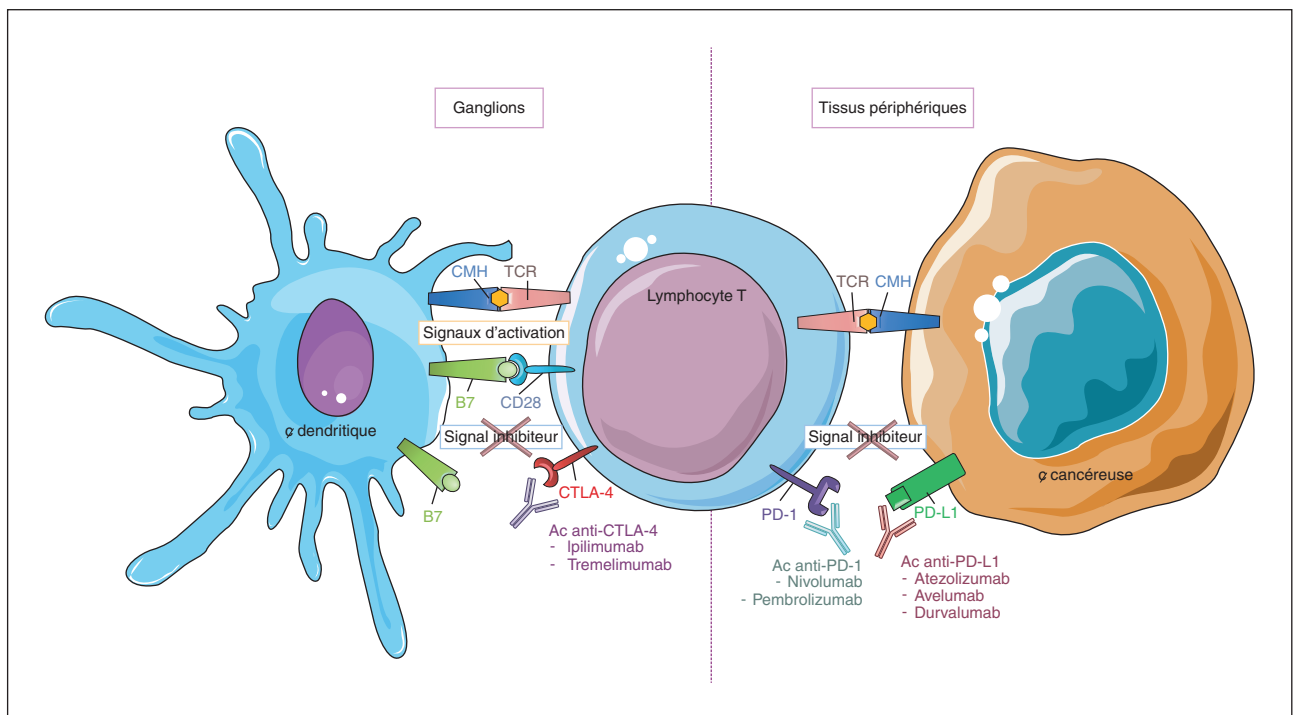


Figure 2. Mécanisme d'action des principales immunothérapies anti-tumorales disposant d'une AMM ou ayant fait l'objet d'étude de phase III. D'après Ribas *et al.*, *N Engl J Med* 2012. Les Ly T reconnaissent les antigènes tumoraux couplés au CMH présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes ou des cellules tumorales via leur TCR. L'expression de molécules de co-stimulation (CD28) pouvant se lier aux molécules B7 (CD80, CD86) est ensuite nécessaire afin d'induire l'activation lymphocytaire T. Peu après cette activation, l'expression de CTLA-4 augmente à la surface des LyT. Son affinité pour B7 étant supérieure à celle de CD28, elle déplace la liaison et induit un signal inhibiteur au LyT. Les Ac anti-CTLA-4 permettent d'inhiber la liaison de CTLA-4 avec B7, rétablissant ainsi l'activation lymphocytaire. En cas d'activation au long cours des Ly T le récepteur inhibiteur PD-1 apparaît à la surface de ces derniers. Sa liaison aux protéines PD-L1 et PD-L2 exprimées par les tissus inflammés et le microenvironnement tumoral induit un signal inhibiteur au LyT. Les Ac anti-PD-1 et anti-PD-L1 bloquent cette liaison, permettant de réactiver les LyT spécifiques de la tumeur.

de 79,8 à 229,8 h [65]. À la posologie recommandée et après un premier cycle, le Vd de l'ADC est d'environ 12 L avec la clairance de 33,3 mL/h, la t_{1/2} à la fin du cycle 4 est d'environ 12,3 jours (*tableau 1*) [66]. Kantarjian *et al.* ont montré que les bons répondeurs avaient une concentration plasmatique en ADC à 3 h après la fin de la perfusion, supérieure à celle des non-répondeurs : sur les 24 patients ayant bénéficié d'une mesure de la concentration plasmatique en inotuzumab ozogamicin 3 h après l'injection du médicament, huit des neuf patients ayant une concentration > 100 ng/mL (89 %) ont présenté une réponse complète contre seulement cinq des 15 patients dont la concentration était < 100 ng/mL (33 %) (p = 0,008) [67].

Environ 180 essais cliniques décrivant 59 ADC différents, sont répertoriés sur le site clinicaltrials.gov dont 119 en cours d'évaluation clinique.

Les ADC représentent une classe thérapeutique très prometteuse en raison de la capacité à vectoriser les agents hautement cytotoxiques vers la tumeur avec une libération contrôlée et en quantité suffisante. Cependant la connaissance de la relation PK/PD des différents ADC reste parcellaire et mérite d'être approfondie afin d'optimiser les stratégies thérapeutiques.

Les anticorps bispécifiques : blinatumomab (Blincyto®)

Les anticorps bispécifiques représentent une nouvelle classe thérapeutique. Ils sont caractérisés par leur capacité à reconnaître et à se lier à deux antigènes différents (*figure 1*). Le seul ayant reçu une AMM en 2014 (FDA chez l'adulte puis en 2016 chez l'enfant (AMM uniquement chez l'adulte en Europe obtenue en 2015) est le blinatumomab (Blincyto®) dans le cadre du traitement des LAL à précurseurs B avec chromosome Philadelphie négatif, en rechute ou réfractaire. La FDA a récemment étendu l'AMM dans le traitement de la maladie résiduelle de la LAL à précurseurs B (mars 2018). Le blinatumomab est un anticorps bispécifique de la famille des BiTEs (*Bi-specific T-cell engagers*). Brièvement, les BiTEs ont une affinité pour un antigène présent à la surface des cellules immunitaires (ici le marqueur CD3 des lymphocytes T (LyT)) et pour un antigène présent à la surface de la cellule cancéreuse (ici le CD19). Cette liaison entraîne une activation du lymphocyte T contre la cellule tumorale cible. Les informations PK et PD relatives aux BiTEs sont encore limitées en raison du caractère très novateur de cette stratégie thérapeutique. Contrairement à un AcM classique, le blinatumomab est un fragment d'anticorps composé uniquement des fragments variables (Fv) sans le domaine Fc avec ainsi un poids moléculaire de 54 kDa. Par conséquent sa demi-vie est plus courte que celle d'un AcM

(demi-vie d'environ 2 h). Le blinatumomab présente une PK linéaire avec une clairance rapide (121 mL/h) et un Vd de 4,52 L, cependant il est à noter que la clairance présente une très forte variabilité inter-individuelle (coefficient de variation de 97 %) [68]. Aucune co-variable ne semble influencer sa PK et une dose fixe est par conséquent recommandée [69]. L'étude clinique de phase II n'a pas mis en évidence d'association entre la concentration à l'équilibre et le délai de réponse [70], cependant une récente publication a montré qu'une concentration à l'équilibre supérieure à 1 830 pg/mL et une AUC supérieure à 1,34 µg.h/mL après une administration de 47 µg/m²/jour pendant 28 jours seraient prédictives d'une réduction de la taille de tumeur d'au moins 50 % [71]. Il est important de noter que l'efficacité du blinatumomab est temps-dépendante, l'administration du produit se fait donc en cycle de perfusion continue de 4 semaines, à la dose de 9 µg/jour de J1 à J7 puis de 28 µg/jour de J8 à J28, les cycles étant espacés de 2 semaines [72].

Des AcM bispécifiques trifonctionnels sont également en cours d'évaluation clinique tels que l'ertumaxomab ciblant HER2/neu et CD3. À la différence des bispécifiques, un fragment Fc provenant de la souris ou du rat est ajoutée afin de permettre leur reconnaissance par les FcγR [73].

Environ 140 essais cliniques décrivant 41 anticorps bispécifiques et bispécifiques trifonctionnels différents, sont répertoriés sur le site <http://clinicaltrials.gov> dont 87 sont en cours d'évaluation clinique.

Les ADC et les AcM bispécifiques offrent une stratégie thérapeutique très prometteuse et les résultats d'efficacité et de tolérance sont très encourageants pour ces deux classes thérapeutiques. Cependant, la complexité de la relation PK/PD due à l'addition de plusieurs facteurs dont la PK de l'AcM, la PK du cytotoxique et la cinétique de relargage, nécessite des études complémentaires afin d'optimiser la posologie.

Points importants ADC – PK

Le couplage d'un agent cytotoxique à un AcM (ADC) offre une stratégie d'amélioration de la balance tolérance/efficacité pour des molécules hautement cytotoxiques. La relation PK/PD est complexe due à l'addition de plusieurs facteurs : PK du cytotoxique, PK de l'AcM et cinétique de relargage du cytotoxique.

Quatre ADC ont actuellement une AMM en France. La posologie est fonction du poids ou de la surface corporelle.

Il existe une nouvelle classe thérapeutique, les anticorps bispécifiques ciblant deux antigènes. Actuellement seul le blinatumomab a une AMM en France, aucune influence de co-variable, la posologie est fixe.

Les anticorps monoclonaux d'immunothérapie

Depuis peu, l'immunothérapie anticancéreuse révolutionne le domaine de l'oncologie en ciblant non plus les cellules cancéreuses mais les cellules immunitaires. Elle agit plus particulièrement au niveau de points de contrôle immunitaires, tels que le *cytotoxic T lymphocyte antigen-4* (CTLA-4) ou le *programmed death-1* (PD-1) et son ligand PD-L1, afin de rétablir une réponse immunitaire adaptée (*figure 2*). La preuve de concept a été faite chez des patients atteints de mélanome métastatique chez qui un bénéfice clinique a été démontré avec de l'ipilimumab (anti-CTLA-4) en monothérapie chez environ 20 % des patients et avec une monothérapie de nivolumab ou de pembrolizumab (anti-PD-1) chez 30 à 40 % des patients [74]. La combinaison d'ipilimumab et de nivolumab semble par ailleurs très synergique avec une SG à 2 ans aux alentours de 80 % contre moins de 20 % avec les précédents traitements à base de dacarbazine [75, 76]. Il est intéressant de noter que les anti-PD-1/PD-L1 montrent également des réponses objectives durables dans de nombreux autres types de cancer avancés/réfractaires tels que le carcinome rénal, le cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC), le cancer de la vessie, le carcinome gastrique, le cancer de la tête et du cou, le lymphome à cellules B et la maladie de Hodgkin. Malgré des succès remarquables de ces traitements chez un sous-ensemble de patients, une grande variabilité clinique interindividuelle existe en termes d'efficacité et de toxicité. Par ailleurs, bien que l'association de ces immunothérapies permette d'atteindre de meilleurs taux de réponse et de SSP, elle entraîne également une proportion et une gravité beaucoup plus élevées d'effets indésirables chez les patients [77]. Dans ce contexte, l'identification de biomarqueurs prédictifs et pharmacodynamiques pour sélectionner les patients qui répondront à l'immunothérapie et ceux qui sont susceptibles de développer des toxicités est un défi majeur des prochaines années. Pourtant, jusqu'à présent, l'influence des concentrations d'AcM d'IT et les relations PK-PD de ces molécules n'ont été que partiellement étudiées.

À l'heure actuelle, trois principaux points de contrôle immunitaires sont ciblés par des AcM d'IT ayant obtenu une AMM ou ayant fait l'objet d'études de phase III, il s'agit de CTLA-4, PD-1 et PD-L1. Leur mécanisme d'action est rappelé en *figure 2*.

Les AcM anti-CTLA-4

Les AcM anti-CTLA-4 permettent de bloquer la liaison entre la molécule inhibitrice CTLA-4 présente à la surface des LyT activés et les molécules B7.1 et B7.2 (CD80 et CD86). Les molécules B7 peuvent ainsi rétablir leur liaison activatrice avec la molécule CD28 (*figure 2*). Deux AcM ciblant CTLA-4

sont actuellement sur le marché ou en cours d'essais de phase III : l'ipilimumab et le tremelimumab.

Ipilimumab (Yervoy®)

L'ipilimumab est le premier AcM d'immunothérapie à avoir obtenu une AMM en Europe et aux États-Unis en 2011. Cette IgG1κ totalement humaine présente une t1/2 de 15 jours, une clairance de 15 mL/h et un Vd de 7,47 L (*tableau 1*) [78]. Une étude de phase I menée chez 33 enfants a rapporté une t1/2 comprise entre 8 et 15 jours pour des doses entre 1 et 10 mg/kg [79]. La PK de l'ipilimumab est décrite selon un modèle linéaire bicompartimental ne variant pas au cours du temps, avec une exposition proportionnelle à la dose pour des doses comprises entre 0,3 et 10 mg/kg [80, 81]. Feng *et al.* ont démontré que la clairance de l'ipilimumab augmentait pour des poids corporels ou des taux de LDH élevés à l'inclusion, justifiant de l'utilisation d'une dose/poids plutôt que d'une dose fixe pour cette molécule [81]. En revanche, l'âge, le sexe, le *performance status* (PS), l'insuffisance hépatique légère, l'insuffisance rénale, l'immunogénicité et les traitements anticancéreux antérieurs ne semblent pas influencer la clairance du médicament [81]. Des données obtenues *in vitro*, suggèrent que l'interaction de CTLA-4 avec ses ligands, B7.1 et B7.2, peut être efficacement bloquée par des concentrations en anti-CTLA-4 comprises entre 1 et 10 µg/mL [82]. Cette concentration semble pouvoir être maintenue au-dessus de 10 µg/mL pendant 60 jours suivant une injection unique de 3 mg/kg d'ipilimumab chez des adultes atteints de cancer réfractaire de la prostate. Cependant, à notre connaissance il n'a pas été rapporté d'étude permettant d'affirmer que les résultats obtenus *in vitro* pouvaient être extrapolés chez l'homme, avec une diffusion comparable au niveau tumoral notamment. De même dans une étude menée chez des adolescents atteints de mélanomes de stades III non résécables ou IV, traités par ipilimumab à la dose de 3 mg/kg (n = 4 patients) ou 10 mg/kg (n = 8 patients) pour 4 doses (semaine 1, 4, 7 et 10), pour les 11 patients disposant de données PK, la Cmin avant chaque nouvelle administration était supérieure à 10 µg/mL [83]. Il convient cependant de rappeler que la dose recommandée d'ipilimumab chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans est de 3 mg/kg toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses et qu'une variabilité interindividuelle des paramètres PK de l'ipilimumab est connue (coefficient de variation entre 30 et 46 %) [82]. Par ailleurs, une relation effet-dose a été rapportée pour cette molécule, à la fois en termes d'efficacité et d'innocuité [84]. En effet, dans une analyse rétrospective, regroupant 498 patients atteints de mélanome avancé inclus dans 4 études de phase II, il a été montré que la Cmin en ipilimumab était un facteur prédictif d'une réponse complète ou partielle au traitement et de la SG, mais aussi de la survenue d'effets indésirables d'origine

Tableau 2. Données PK de l'ipilimumab et probabilité de réponse clinique ou de développer un irEI. D'après [85].

Doses	Concentration résiduelle ($\mu\text{g/mL}$) médiane (5-95 ^e percentiles)	Réponse partielle ou complète selon les critères de réponse IrRC (%)	Probabilité de développer un irEI de grade ≥ 2 Médiane (5-95 ^e percentiles)	Probabilité de développer un irEI de grade ≥ 3 Médiane (5-95 ^e percentiles)
0,3 mg/kg	2 (0,5-3,5)	6,3	9,8 % (5,6-14)	3,3 % (1,8-4,9)
3 mg/kg	18,0 (5,5-31,5)	15,0	33 % (19-43)	13 % (6,8-19)
10 mg/kg	57,0 (19,0-112,0)	25,1	51 % (34-62)	24 % (14-33)

IrRC : *immune-related response criteria*, irEI : effets indésirables d'origine immunologique.

immunologique (irEI). Ces paramètres augmentant pour des concentrations plasmatiques résiduelles plus élevées, elles-mêmes associées aux doses croissantes administrées (0,3-10 mg/kg ; *tableau 2*) [85]. Ces résultats suggèrent que le suivi des Cmin en ipilimumab pourrait être utile afin d'optimiser le traitement chez les patients non répondeurs ou développant des irEI.

Tremelimumab

Le tremelimumab est une IgG2 totalement humaine, également dirigée contre CTLA-4. Il ne dispose pas à ce jour d'une AMM européenne ou américaine, mais a déjà été testé dans des études de phases II et III chez des patients atteints de mélanome métastatique, CBNPC, cancer colorectal métastatique, cancer invasif de la vessie ou de mésothéliome. Cette molécule présente une faible clairance : 8 à 9 mL/h, un faible Vd : 6 L et une longue $t_{1/2}$: 19 à 24 jours (*tableau 1*) et sa cinétique d'élimination est décrite selon un modèle biphasique [78, 86]. Une dose maximale tolérée a été proposée dans plusieurs études relatives à cette molécule. Dans un essai de phase I, mené chez 39 patients atteints de mélanome métastatique, avec escalade de dose (0,01 à 15 mg/kg), la dose maximale retenue a été de 10 mg/kg, puisque 3 des 6 patients ayant reçu une dose de 15 mg/kg avaient présenté une toxicité liée à la dose [78]. Dans une seconde étude de phase I avec escalade de dose (3 à 10 mg/kg tous les 28 ou 90 jours), menée chez 26 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, en association à 25 mg d'exemestane/jour, la dose maximale tolérée rapportée était de 6 mg/kg tous les 90 jours [87]. Des données pré-cliniques obtenues *in vitro* indiquaient que la Cmin efficace mesurée 4 semaines après l'injection de tremelimumab devrait être comprise entre 10 et 30 $\mu\text{g/mL}$ afin d'induire une activation des LyT significative [88]. Dans l'étude de Ribas *et al.*, la plupart des patients ayant présenté un bénéfice clinique présentaient également une concentration plasmatique résiduelle en tremelimumab supérieure à 30 $\mu\text{g/mL}$ (7/9 patients) [78]. Par ailleurs, il a été démontré dans cette étude une corrélation entre l'efficacité du traitement (réponse complète, partielle ou stabilité de la maladie) et l'exposition au tremelimumab,

mesurée à la fois par l'AUC et la Cmin ($p = 0,015$ et $0,006$ respectivement).

Une corrélation entre la SG et la clairance du tremelimumab a également été observée dans une étude de PK de population (PK-pop), menée à partir de 3 452 prélèvements provenant de 654 patients atteints de mélanome métastatique [86]. Ces données ont été confirmées à l'aide des données issues d'un essai clinique de phase III dans lequel la SG médiane des 147 patients appartenant au groupe présentant une clairance rapide du tremelimumab (\geq la clairance médiane) était de 9,6 mois contre 15,8 mois pour les 146 patients appartenant au groupe clairance lente ($<$ la clairance médiane) [86]. Différents paramètres pouvant accélérer la clairance du produit ont ainsi été identifiés : le sexe masculin, un taux d'IgG endogènes ou de LDH élevés, une CRP augmentée, une clairance de la créatinine élevée et un $\text{PS} \geq 1$. Ces paramètres pris individuellement induisent une variation de la clairance $< 30\%$, cependant l'impact de la clairance du tremelimumab sur la SG des patients justifierait de conduire un essai clinique randomisé afin d'évaluer si une augmentation des doses ou de la fréquence d'administration du tremelimumab ne serait pas utile chez les patients présentant une clairance augmentée. L'ensemble de ces données suggèrent également un intérêt du STP des anti-CTLA-4 chez ces derniers.

Les AcM anti-PD-1

Les Ac anti-PD-1 permettent de bloquer la liaison entre le récepteur inhibiteur PD-1, présent à la surface de LyT activés de façon chronique et ses ligands : PD-L1 et PD-L2, notamment présents à la surface des cellules des tissus inflammés et du microenvironnement tumoral. Ce blocage permet de réactiver des LyT spécifiques de la tumeur (*figure 2*). Deux AcM ciblant PD-1 sont actuellement sur le marché : le nivolumab et le pembrolizumab.

Nivolumab (Opdivo[®])

Le nivolumab est le premier AcM dirigé contre PD-1 à avoir obtenu l'AMM seul ou en association avec l'ipilimumab

dans différents cancers en Europe, en 2015. Cette IgG4 totalement humaine présente une t1/2 d'environ 25 jours et une clairance comprise entre 7,9 et 9,5 mL/h [89-91]. La PK du nivolumab est linéaire pour des doses comprises entre 0,1 et 20 mg/kg ; elle est décrite selon un modèle bicompartimental, consistant en une phase de distribution rapide et une élimination lente et par une clairance variable en fonction du temps [91]. Cette dernière n'est par ailleurs pas influencée par le type de tumeur traitée, ni par une insuffisance hépatique ou rénale. Les données de la littérature semblent indiquer que la concentration plasmatique moyenne en nivolumab n'est pas prédictive de la réponse au traitement, ni du développement d'effets indésirables de grade 3 ou nécessitant un arrêt de traitement [92]. En revanche, une variation de la clairance au cours du temps a été décrite par Bajaj *et al.*, ce facteur étant le plus étroitement corrélé à la SG des patients [92]. Ces résultats ont été confirmés par Liu *et al.* qui ont démontré que la variation de la clairance du nivolumab au cours du temps était associée au statut de la maladie post-traitement [93] : les patients présentant une meilleure réponse au traitement et une meilleure SG étaient également ceux ayant montré une plus grande diminution de la clairance en comparaison à la clairance initiale, conduisant ainsi à une plus grande exposition au médicament à l'état d'équilibre. Parmi les facteurs pouvant augmenter la clairance du nivolumab de façon significative ont été rapportés : le sexe masculin, un PS > 0, un poids élevé et une albuminémie initiale faible. D'autres facteurs tels que l'âge, l'origine ethnique (Caucasiens *versus* Asiatiques), le taux de LDH initial, une insuffisance hépatique légère, le type de tumeur, la charge tumorale et l'expression du PD-L1 peuvent également influencer la clairance du nivolumab sans que l'amplitude de cet effet ne soit cliniquement significative [91].

Pembrolizumab (Keytruda®)

Le pembrolizumab est une IgG4k humanisée dirigée contre PD-1, ayant obtenu l'AMM en 2014 aux États-Unis et peu de temps après le nivolumab en Europe. Il présente un faible Vd : 7,4 L, une longue t1/2 : 27 jours et une faible clairance d'élimination : 8,3 mL/h (*tableau 1*) [94]. Elassaiss-Schaap *et al.* ont évalué à partir des données obtenues dans l'essai

KEYNOTE-001 que le pembrolizumab présentait une PK linéaire pour des doses comprises entre 0,3 et 10 mg/kg administrées toutes les 2 ou 3 semaines, mais non linéaire pour des doses inférieures à 0,3 mg/kg toutes les 3 semaines [95]. Dans cette même étude, des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg toutes les 3 semaines étaient nécessaires pour saturer au moins 95 % des cibles, avec une relation directe entre les concentrations sériques en pembrolizumab et la saturation des cibles.

La clairance du pembrolizumab, quant à elle, ne semble pas impactée par l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le PS, la charge tumorale initiale, le type de tumeur, une insuffisance rénale légère à modérée ou hépatique légère, ni par un traitement antérieur par ipilimumab, mais est influencée par le poids corporel, justifiant une prescription en dose/kg [94, 96, 97]. Cependant, Freshwater *et al.* ont récemment montré qu'une dose fixe de 200 mg toutes les 3 semaines permettait d'obtenir une exposition comparable à celle observée avec une dose de 2 mg/kg toutes les 3 semaines (*tableau 3*), avec une efficacité et des effets indésirables similaires [98]. Aucun des deux schémas ne présentant de supériorité par rapport à l'autre, notamment en termes de variabilité de PK, le médicament bénéficie dans certaines indications d'une AMM en dose/kg (2 mg/kg) et/ou en dose fixe (200 mg) [99]. Il existe cependant un risque d'exposition plus faible pour les patients de petits poids traités en dose/kg et pour ceux de poids élevés traités en dose fixe. Par ailleurs, dans l'étude de modélisation PK-pop/PD de Chatterjee *et al.*, ces derniers ont développé 2 modèles dans lesquels l'exposition au pembrolizumab, représentée par l'AUC sur 6 semaines, n'était pas un marqueur prédictif de l'évolution de la taille de la tumeur pour des doses comprises entre 2 et 10 mg/kg [97]. En revanche, comme pour le nivolumab, une variation de la clairance du pembrolizumab au cours du temps a récemment été introduite dans le RCP aux États-Unis [100]. Selon Li *et al.*, la clairance médiane de population à l'équilibre étant inférieure d'environ 20 % à l'état d'équilibre par rapport à la clairance de la première dose, il n'est pas attendu d'impact clinique de cette différence [101]. Cependant, il a également été rapporté une association entre l'ampleur de la variation de la clairance au cours du temps et la taille initiale de la tumeur, une meilleure réponse globale ou encore un taux d'albumine élevé à l'inclusion

Tableau 3. Données PK du pembrolizumab à l'état d'équilibre. D'après [98].

Doses	Concentration maximale à l'équilibre (µg/mL) médiane (10-90 ^e percentiles)	Concentration résiduelle à l'équilibre (µg/mL) médiane (10-90 ^e percentiles)	AUC de la concentration en fonction du temps à l'état d'équilibre sur 6 semaines (µg.h/mL), médiane (10-90 ^e percentiles)
2 mg/kg/3 sem	66,3 (48,3-88,2)	21,1 (9,18-35,7)	54,9 (30,2-84,9)
200 mg/3 sem	89,1 (66,4-124,3)	27,6 (14,9-46,2)	74,5 (46,7-113,8)

[101]. De futures études pourraient donc s'intéresser au changement de clairance comme éventuel marqueur précoce pour la prédiction de la SG, comme cela a récemment été fait pour le nivolumab.

Les AcM anti-PD-L1

Comme pour les anti-PD1, les Ac anti PD-L1 bloquent la liaison inhibitrice PD-1/PD-L1 entre les LyT et les cellules du microenvironnement tumoral. En revanche, contrairement aux anti-PD-1, ils ne bloquent pas la liaison avec PD-L2. À l'heure actuelle deux AcM disposent d'une AMM européenne et américaine : l'atezolizumab et l'avelumab et un troisième AcM dispose d'une AMM américaine : le durvalumab.

Atezolizumab (Tecentriq®)

L'atezolizumab est une IgG1 humanisée ayant subi une modification de son fragment Fc afin de limiter les phénomènes d'ADCC [102]. Sa PK est linéaire pour des doses allant de 1 à 20 mg/kg [103]. À l'état d'équilibre, obtenu après 2 à 3 cycles, son Vd est de 6,9 L, sa t_{1/2} de 27 jours et sa clairance d'élimination de 8,3 mL/h (*tableau 1*) [103, 104]. Selon des données précliniques et des données issues d'un essai clinique de phase I non publié (PCD4989g), l'activité anti-tumorale de l'atezolizumab est retrouvée pour des doses comprises entre 1 et 20 mg/kg, sans que la dose maximale tolérée ne soit atteinte et la C_{min} cible est de 6 µg/mL [102, 105]. Ainsi, la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines a été testée dans plusieurs études de phase I, car elle permettait de maintenir une concentration supérieure à cette C_{min} cible [102, 106]. Cependant, par la suite dans l'étude pivot de phase II, les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ont reçu une dose de 1 200 mg d'atezolizumab toutes les 3 semaines, c'est donc actuellement la dose retenue dans l'AMM européenne et américaine [107]. Il est à noter que dans cette étude, plus de 40 % des patients recevant de l'atezolizumab ont développé des anticorps anti-médicament spécifiques (ADA) [107]. Une tendance à la diminution des concentrations résiduelles a été observée chez les patients présentant des ADA en comparaison à ceux n'en présentant pas, mais n'a pas été jugée cliniquement significative car elles restaient supérieures à la C_{min} cible de 6 µg/mL [103]. De même, dans une étude de PK-pop la clairance a été estimée plus élevée de 16 % chez les patients ADA positifs. Par ailleurs, les co-variables pouvant influencer de façon significative les paramètres PK de l'atezolizumab, à savoir le poids, le sexe, la présence d'ADA, l'albuminémie et la charge tumorale initiales, n'ont pas été jugées cliniquement significatives, car n'induisant pas plus de 28 % de modification de l'AUC, à l'exception des poids inférieurs à 54 kg (jusqu'à 32 % d'augmentation

de l'AUC) et parce qu'aucun effet dose-réponse n'avait été retrouvé.

Avelumab (Bavencio®)

L'avelumab est une IgG1λ humaine se liant à PD-L1. Contrairement aux autres anti-PD-1/PD-L1 cet AcM est capable d'induire de l'ADCC [108]. L'AUC et la C_{max} augmentent de façon proportionnelle à la dose pour des doses comprises entre 3 et 20 mg/kg [109]. Selon des données de PK-pop non publiées mais disponibles dans les RCP européenne et américaine, après avoir atteint l'état d'équilibre, en 2 à 3 cycles (4 à 6 semaines), le Vd de l'avelumab est de 4,7 L, la clairance d'élimination de 24,6 mL/h et la t_{1/2} de seulement 6,1 jours (*tableau 1*) [110, 111]. Cette demi-vie plus courte que celles observées pour les autres AcM d'immunothérapie, pourrait s'expliquer par un point isoélectrique haut (8,9-9,3), lui-même pouvant être corrélé avec une distribution tissulaire et tumorale et une clairance hépatique augmentées des Ac [109]. Des données précliniques obtenues *in vitro*, à partir de sang total issu de donneurs sains mis en présence d'avelumab ont permis de mettre en évidence qu'une concentration de 1 µg/mL permettait d'occuper plus de 95 % des cibles [112]. Dans le cadre d'un essai clinique de phase Ia mené chez des patients atteints de tumeurs solides, le seuil de 90 % de saturation des cibles était atteint pour des doses de 3 ou 10 mg/kg toutes les 2 semaines [109]. Cependant, la C_{min} de 1 µg/mL étant non atteinte à plusieurs reprises pour les patients recevant une dose de 3 mg/kg, la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines a été retenue pour les études suivantes et est actuellement recommandée dans l'AMM européenne et américaine [110, 111]. Comme pour d'autres AcM d'IT, une variation de la clairance au cours du temps a été décrite, avec une diminution de la clairance de l'avelumab pouvant aller jusqu'à 32 à 41 % [110, 111]. Cependant, à notre connaissance aucune analyse PK/PD de cette diminution de clairance au cours du temps n'a été publiée à ce jour, mais une corrélation positive entre le poids corporel et la clairance systémique du produit est décrite. L'utilisation d'une dose/poids d'avelumab permettant d'assurer une exposition relativement uniforme pour des poids allant de 30 à 204 kg [110], l'utilisation d'une dose fixe ne semble pas justifiée pour l'avelumab. Enfin, des paramètres tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le statut PD-L1, la charge tumorale, la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée n'influencent pas de façon cliniquement significative la clairance, tandis que l'impact d'une insuffisance rénale ou hépatique sévère n'a pas été étudié.

Durvalumab (Imfinzi®)

Le durvalumab est une IgG₁ humaine dirigée contre PD-L1 ayant subi une modification de son fragment Fc dans le but de limiter les phénomènes d'ADCC et de CDC [113].

Il possède une AMM américaine depuis 2017, et bientôt une AMM européenne. L'étude de PK pop menée par Baverel *et al.* a permis de déterminer que la PK du durvalumab était non linéaire pour des doses < 3 mg/kg et linéaire pour des doses \geq 3 mg/kg [114]. Par ailleurs, une diminution de la clairance au cours du temps a été observée [115]. L'état d'équilibre est atteint après 16 semaines de traitement et une fois cet état atteint, les paramètres suivants sont rapportés : $V_d = 5,6$ L, $t_{1/2} = 17$ jours et clairance = 8,2 mL/h [116]. Parmi les facteurs pouvant diminuer la clairance du durvalumab sont apparus : le sexe féminin, un taux d'albumine élevé, une clairance de la créatinine diminuée ou un PS = 0 à l'inclusion ; au contraire la présence d'ADA après la première injection, une tumeur de taille importante ou un poids élevé à l'inclusion étaient associés à une augmentation de la clairance. Cependant l'ensemble de ces variations n'apparaissent pas comme cliniquement significatives [114]. Dans le cadre d'une étude de phase I menée chez des femmes atteintes d'un cancer réfractaire ou métastatique, le durvalumab a été associé à de l'olaparib (inhibiteur des enzymes poly (ADP-ribose) polymérase humaines) ou du cediranib (anti-VEGFR 1-3) [117]. Dans cette étude une interaction a été retrouvée entre le durvalumab et le cediranib. En effet, en présence de durvalumab, l'AUC ajusté à la dose et la Cmax du produit ont été augmentées lorsque ce dernier était administré à la dose de 20 ou 30 mg/jour. Ces modifications de PK n'étaient pas significatives dans le cas d'un schéma à 20 mg 5j/7. Les auteurs de cette étude suggèrent que cette augmentation d'exposition est liée à une diminution de la clairance de cediranib à l'équilibre en présence de durvalumab, probablement en raison d'un mécanisme d'interaction complexe, impliquant notamment les cytokines produites par les LyT réactivés avec les transporteurs de médicaments et les enzymes du cytochrome P450.

Points importants AcM d'IT – relation PK/PD

Les données relatives aux relations PK/PD des AcM d'IT sont encore peu nombreuses et la plupart des auteurs ne préconisent pas de STP pour ces molécules.

Pourtant les données combinées de ces publications suggèrent d'au moins poursuivre les études afin de pouvoir juger de l'intérêt d'un tel suivi, en effet :

- pour les anti-CTLA-4, une relation effet-concentration a clairement été établie ;
- pour les anti-PD-1, une relation entre la variation de la clairance au cours du temps et la réponse des patients a été mise en évidence ;
- pour les anti-PD-L1, les études de PK/PD sont très limitées mais une variation de la clairance au cours du temps a également été décrite pour l'avelumab sans que les relations avec la PD ne soient étudiées.

Points clés à retenir

- Les AcM diffèrent très sensiblement des petites molécules en termes de pharmacocinétique.
- Les AcM de TMC les plus anciens présentent pour la plupart une relation PK/PD désormais suffisamment étayée par les études pharmacologiques menées depuis le début de leur commercialisation. Les plus récents présentent également ce type de relation mais les études manquent encore du fait de leur utilisation plus contemporaine en clinique.
- Les ADC, dont la plupart des Ac vecteurs sont issus des AcM de TMC, présentent eux aussi une relation PK/PD dont l'origine provient également de la nature du cytotoxique associé et de sa capacité de relargage.
- Enfin, les AcM d'IT, dont l'utilisation en clinique est beaucoup plus récente n'ont pas encore fait l'objet de nombreuses études de PK/PD mais de plus en plus d'analyses semblent en faveur d'une influence de la PK notamment pour les anti-CTLA4, là encore les AcM d'IT les plus anciens.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, *et al.* Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two—targeted therapies. *Eur J Cancer* 2014 ; 50(12):2020-36.
2. Dostalek M, Gardner I, Gurbaxani BM, *et al.* Pharmacokinetics, pharmacodynamics and physiologically-based pharmacokinetic modelling of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2013 ; 52(2):83-124.
3. Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, *et al.* Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010 ; 49(8):493-507.
4. Bai S, Jorga K, Xin Y, *et al.* A guide to rational dosing of monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2012 ; 51(2):119-35.
5. Mould D. Why therapeutic drug monitoring is needed for monoclonal antibodies and how do we implement this? *Clin Pharmacol Ther* 2016 ; 99(4):351-4.
6. Samineni D, Girish S, Li C. Impact of Shed/Soluble targets on the PK/PD of approved therapeutic monoclonal antibodies. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016 ; 9(12):1557-69.
7. Golay J, Semenzato G, Rambaldi A, *et al.* Lessons for the clinic from rituximab pharmacokinetics and pharmacodynamics. *mAbs* 2013 ; 5(6):826-37.
8. Berinstein NL, Grillo-López A J, White C A, *et al.* Association of serum Rituximab (IDEC-C2B8) concentration and anti-tumor response in the treatment of recurrent low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1998 ; 9(9):995-1001.
9. Igarashi T, Kobayashi Y, Ogura M, *et al.* Factors affecting toxicity, response and progression-free survival in relapsed patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma treated with rituximab: a Japanese phase II study. *Ann Oncol* 2002 ; 13(6):928-43.

10. Tobinai K, Igarashi T, Itoh K, *et al.* Japanese multicenter phase II and pharmacokinetic study of rituximab in relapsed or refractory patients with aggressive B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 (5):821-30.
11. Jäger U, Fridrik M, Zeitlinger M, *et al.* Rituximab serum concentrations during immuno-chemotherapy of follicular lymphoma correlate with patient gender, bone marrow infiltration and clinical response. *Haematologica* 2012 ; 97(9):1431-8.
12. Ternant D, Cartron G, Hénin E, *et al.* Model-based design of rituximab dosage optimization in follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Clin Pharmacol* 2012 ; 73(4):597-605.
13. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, *et al.* Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. *Blood* 2017 ; 129(19):2616-23.
14. Cartron G, Watier H. Obinutuzumab: what is there to learn from clinical trials? *Blood* 2017 ; 130(5):581-9.
15. Cartron G, Letestu R, Dartigeas C, *et al.* Increased rituximab exposure does not improve response and outcome of patients with chronic lymphocytic leukemia after fludarabine, cyclophosphamide, rituximab. A French Innovative Leukemia Organization (FILO) study. *Haematologica* 2018 ; 103(8):e356-9.
16. Gibiansky E, Gibiansky L, Carlile DJ, *et al.* Population pharmacokinetics of obinutuzumab (GA101) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) and non-Hodgkin's lymphoma and exposure-response in CLL. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2014 ; 3 : e144.
17. Struemper H, Sale M, Patel BR, *et al.* Population pharmacokinetics of ofatumumab in patients with chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, and rheumatoid arthritis. *J Clin Pharmacol* 2014 ; 54(7):818-27.
18. EMA *Avastin (Bevacizumab) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet] consulté le 3 septembre 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
19. Caulet M, Lecomte T, Bouché O, *et al.* Bevacizumab pharmacokinetics influence overall and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Pharmacokinet* 2016 ; 55 (11):1381-94.
20. Nogue G, Bidart M, Arlotto M, *et al.* Monitoring monoclonal antibody delivery in oncology: the example of bevacizumab. *PLoS One* 2013 ; 8(8):e72021.
21. Fracasso PM, Burris H, Arquette MA, *et al.* A phase 1 escalating single-dose and weekly fixed-dose study of cetuximab: pharmacokinetic and pharmacodynamic rationale for dosing. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13(3):986-93.
22. Azzopardi N, Lecomte T, Ternant D, *et al.* Cetuximab pharmacokinetics influences progression-free survival of metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2011 ; 17(19):6329-37.
23. Pointreau Y, Azzopardi N, Ternant D, *et al.* Cetuximab pharmacokinetics influences overall survival in patients with head and neck cancer. *Ther Drug Monit* 2016 ; 38(5):567-72.
24. Becher F, Ciccolini J, Imbs D-C, *et al.* A simple and rapid LC-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of cetuximab: a GPCO-UNICANCER proof of concept study in head-and-neck cancer patients. *Sci Rep* 2017 ; 7(1):2714.
25. Lo L, Patel D, Townsend AR, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of panitumumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015 ; 11(12):1907-24.
26. Krens LL, Baas JM, Guchelaar HJ, *et al.* Pharmacokinetics and safety of panitumumab in a patient with chronic kidney disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018 ; 81(1):179-82.
27. Desvignes C, Passot C, Ternant D, *et al.* Development and validation of an ELISA to study panitumumab pharmacokinetics. *Bioanalysis* 2018 ; 10(4):205-14.
28. Pegram M, Hsu S, Lewis G, *et al.* Inhibitory effects of combinations of HER-2/neu antibody and chemotherapeutic agents used for treatment of human breast cancers. *Oncogene* 1999 ; 18 (13):2241-51.
29. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariego GJ, *et al.* Influence of anthropometric characteristics in patients with Her2-positive breast cancer on initial plasma concentrations of trastuzumab. *Ann Pharmacother* 2017 ; 51(11):976-80.
30. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014 ; 73(4):737-47.
31. Shah DK, Haddish-Berhane N, Betts A. Bench to bedside translation of antibody drug conjugates using a multiscale mechanistic PK/PD model: a case study with brentuximab-vedotin. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2012 ; 39(6):643-59.
32. Crozier JA, Moreno-Aspitia A, Ballman KV, *et al.* Effect of body mass index on tumor characteristics and disease-free survival in patients from the HER2-positive adjuvant trastuzumab trial N9831. *Cancer* 2013 ; 119(13):2447-54.
33. Garg A, Quartino A, Li J, *et al.* Population pharmacokinetic and covariate analysis of pertuzumab, a HER2-targeted monoclonal antibody, and evaluation of a fixed, non-weight-based dose in patients with a variety of solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014 ; 74(4):819-29.
34. Quartino AL, Li H, Jin JY, *et al.* Pharmacokinetic and exposure-response analyses of pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel during neoadjuvant treatment of HER2+ early breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017 ; 79(2):353-61.
35. ANSM. *Campath (alemtuzumab) – PUT ATU nominative* [Internet] consulté le 3 septembre 2018. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ecd9e2fcc0920-b0a57242d7822f9e9eb.pdf
36. Mould DR, Baumann A, Kuhlmann J, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of alemtuzumab (Campath) in patients with chronic lymphocytic leukaemia and its link to treatment response. *Br J Clin Pharmacol* 2007 ; 64(3):278-91.
37. Montillo M, Tedeschi A, Miqueleiz S, *et al.* Alemtuzumab as consolidation after a response to fludarabine is effective in purging residual disease in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006 ; 24(15):2337-42.
38. Montagna M, Montillo M, Avanzini MA, *et al.* Relationship between pharmacokinetic profile of subcutaneously administered alemtuzumab and clinical response in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2011 ; 96(6):932-6.
39. Xu XS, Yan X, Puchalski T, *et al.* Clinical implications of complex pharmacokinetics for daratumumab dose regimen in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Pharmacol Ther* 2017 ; 101(6):721-4.
40. Lin K, Tibbitts J. Pharmacokinetic considerations for antibody drug conjugates. *Pharm Res* 2012 ; 29(9):2354-66.
41. Lucas A, Price L, Schorzman A, *et al.* Factors affecting the pharmacology of antibody–drug conjugates. *Antibodies* 2018 ; 7(1):10.
42. Hamblett KJ. Effects of drug loading on the antitumor activity of a monoclonal antibody drug conjugate. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 (20):7063-70.
43. Strop P, Liu S-H, Dorywalska M, *et al.* Location matters: site of conjugation modulates stability and pharmacokinetics of antibody drug conjugates. *Chem Biol* 2013 ; 20(2):161-7.

44. Hamblett KJ, Le T, Rock BM, *et al.* Altering antibody– drug conjugate binding to the neonatal Fc receptor impacts efficacy and tolerability. *Mol Pharm* 2016 ; 13(7):2387-96.
45. Jen EY, Ko C-W, Lee JE, *et al.* FDA approval: gemtuzumab ozogamicin for the treatment of adults with newly diagnosed CD33-positive acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2018 ; 24(14):3242-6.
46. Tack D, Letendre L, Kamath P, *et al.* Development of hepatic veno-occlusive disease after Mylotarg infusion for relapsed acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2001 ; 28(9):895-7.
47. Sapra P, Betts A, Boni J. Preclinical and clinical pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for antibody– drug conjugates. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2013 ; 6(5):541-55.
48. van der Velden VHJ. Targeting of the CD33-calicheamicin immunoconjugate Mylotarg (CMA-676) in acute myeloid leukemia: *in vivo* and *in vitro* saturation and internalization by leukemic and normal myeloid cells. *Blood* 2001 ; 97(10):3197-204.
49. Dowell JA, Korth-Bradley J, Liu H, *et al.* Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin, an antibody-targeted chemotherapy agent for the treatment of patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Pharmacol* 2001 ; 41(11):1206-14.
50. Buckwalter M, Dowell JA, Korth-Bradley J, *et al.* Pharmacokinetics of gemtuzumab ozogamicin as a single-agent treatment of pediatric patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Pharmacol* 2004 ; 44(8):873-80.
51. Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, *et al.* Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: a phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood* 1999 ; 93(11):3678-84.
52. Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas. *N Engl J Med* 2010 ; 363(19):1812-21.
53. EMA. *Adcetris (brentuximab vedotin) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet] consulté le 3 septembre 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002455/WC500135055.pdf
54. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, *et al.* A phase I weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory cd30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18(1):248-55.
55. Flerlage JE, Metzger ML, Wu J, *et al.* Pharmacokinetics, immunogenicity, and safety of weekly dosing of brentuximab vedotin in pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016 ; 78(6):1217-23.
56. Li H, Han TH, Hunder NN, *et al.* Population pharmacokinetics of brentuximab vedotin in patients with CD30-expressing hematologic malignancies. *J Clin Pharmacol* 2017 ; 57(9):1148-58.
57. Junttila TT, Li G, Parsons K, *et al.* Trastuzumab-DM1 (T-DM1) retains all the mechanisms of action of trastuzumab and efficiently inhibits growth of lapatinib insensitive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011 ; 128(2):347-56.
58. Krop IE, Beeram M, Modi S, *et al.* Phase I study of trastuzumab-DM1, an HER2 antibody–drug conjugate, given every 3 weeks to patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(16):2698-704.
59. Beeram M, Krop IE, Burris HA, *et al.* A phase 1 study of weekly dosing of trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients with advanced human epidermal growth factor 2-positive breast cancer. *Cancer* 2012 ; 118(23):5733-40.
60. EMA. *Kadcyla (trastuzumab emtansine) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet] consulté le 3 septembre 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf
61. Lu D, Girish S, Gao Y, *et al.* Population pharmacokinetics of trastuzumab emtansine (T-DM1), a HER2-targeted antibody– drug conjugate, in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: clinical implications of the effect of covariates. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014 ; 74(2):399-410.
62. Chen S-C, Quartino A, Polhamus D, *et al.* Population pharmacokinetics and exposure-response of trastuzumab emtansine in advanced breast cancer previously treated with ≥ 2 HER2-targeted regimens: Population pharmacokinetic/exposure-response analyses of T-DM1 in TH3RESA. *Br J Clin Pharmacol* 2017 ; 83(12):2767-77.
63. Singh AP, Shah DK. Application of a PK-PD modeling and simulation-based strategy for clinical translation of antibody–drug conjugates: a case study with trastuzumab emtansine (T-DM1). *AAPS J* 2017 ; 19(4):1054-70.
64. Bender B, Leipold DD, Xu K, *et al.* A mechanistic pharmacokinetic model elucidating the disposition of trastuzumab emtansine (T-DM1), an antibody– drug conjugate (ADC) for treatment of metastatic breast cancer. *AAPS J* 2014 ; 16(5):994-1008.
65. Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase I study. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(12):2085-93.
66. EMA. *Besponsa (inotuzumab ozogamicine) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet] consulté le 3 septembre 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004119/WC500231261.pdf
67. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, *et al.* Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22– calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13(4):403-11.
68. Lee KJ, Chow V, Weissman A, *et al.* Clinical use of blinatumomab for B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults. *Ther Clin Risk Manag* 2016 ; 12 : 1301-10.
69. Zhu M, Wu B, Brandl C, *et al.* Blinatumomab, a bispecific T-cell engager (BiTE[®]) for CD-19 targeted cancer immunotherapy: clinical pharmacology and its implications. *Clin Pharmacokinet* 2016 ; 55(10):1271-88.
70. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, *et al.* Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory Philadelphia Chromosome– positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: results from a phase II, single-arm, multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35(16):1795-802.
71. Hijazi Y, Klinger M, Kratzer A, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic relationship of blinatumomab in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Curr Clin Pharmacol* 2018 ; 13(1):55-64.
72. EMA. *Blinicyto (blinatumomab) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet] consulté le 3 septembre 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003731/WC500198228.pdf
73. Haense N, Atmaca A, Pauligk C, *et al.* A phase I trial of the trifunctional anti Her2 \times anti CD3 antibody ertumaxomab in patients with advanced solid tumors. *BMC Cancer* 2016 ; 16 : 420.
74. Robert C, Schachter J, Long GV, *et al.* Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 ; 372(26):2521-32.
75. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, *et al.* Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015 ; 373(1):23-34.

76. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011 ; 364(26):2517-26.
77. Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J, *et al.* Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 2017 ; 57 : 36-49.
78. Ribas A, Camacho LH, Lopez-Berestein G, *et al.* Antitumor activity in melanoma and anti-self responses in a phase I trial with the anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody CP-675,206. *J Clin Oncol* 2005 ; 23(35):8968-77.
79. Merchant MS, Wright M, Baird K, *et al.* Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22(6):1364-70.
80. Weber JS, O'Day S, Urba W, *et al.* Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 (36):5950-6.
81. Feng Y, Masson E, Dai D, *et al.* Model-based clinical pharmacology profiling of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Br J Clin Pharmacol* 2014 ; 78(1):106-17.
82. Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, *et al.* A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13(6):1810-5.
83. Georger B, Bergeron C, Gore L, *et al.* Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2017 ; 86 : 358-63.
84. Fleisher B, Ait-Oudhia S. A retrospective examination of the US food and drug administration's clinical pharmacology reviews of oncology biologics for potential use of therapeutic drug monitoring. *Oncotargets Ther* 2017 ; 11 : 113-21.
85. Feng Y, Roy A, Masson E, *et al.* Exposure-response relationships of the efficacy and safety of ipilimumab in patients with advanced melanoma. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19(14):3977-86.
86. Wang E, Kang D, Bae K-S, *et al.* Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Pharmacol* 2014 ; 54(10):1108-16.
87. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M, *et al.* Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16(13): 3485-94.
88. Ribas A. Overcoming immunologic tolerance to melanoma: targeting CTLA-4 with tremelimumab (CP-675,206). *Oncologist* 2008 ; 13(Suppl. 4):10-5.
89. FDA. *Opdivo (Nivolumab) – FDA Drug Label* [Internet] consulté le 19 juillet 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125527s000lbl.pdf
90. EMA. *Opdivo (Nivolumab) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet] consulté le 19 juillet 2018. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf
91. Bajaj G, Wang X, Agrawal S, *et al.* Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2017 ; 6(1):58-66.
92. Bajaj G, Gupta M, Feng Y, *et al.* exposure-response analysis of nivolumab in patients with previously treated or untreated advanced melanoma. *J Clin Pharmacol* 2017 ; 57(12):1527-33.
93. Liu C, Yu J, Li H, *et al.* Association of time-varying clearance of nivolumab with disease dynamics and its implications on exposure response analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2017 ; 101 (5):657-66.
94. Longoria TC, Tewari KS. Evaluation of the pharmacokinetics and metabolism of pembrolizumab in the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016 ; 12(10):1247-53.
95. Elassaiss-Schaap J, Rossenu S, Lindauer A, *et al.* Using Model-Based "Learn and Confirm" to Reveal the Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Relationship of Pembrolizumab in the KEY-NOTE-001 Trial. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2017 ; 6(1): 21-8.
96. Ahamadi M, Freshwater T, Prohn M, *et al.* model-based characterization of the pharmacokinetics of pembrolizumab: a humanized anti-PD-1 Monoclonal antibody in advanced solid tumors. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2017 ; 6(1): 49-57.
97. Chatterjee M, Elassaiss-Schaap J, Lindauer A, *et al.* Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of tumor size dynamics in pembrolizumab-treated advanced melanoma. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol* 2017 ; 6(1):29-39.
98. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer* 2017 ; 5.
99. EMA. *Keytruda (pembrolizumab) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet]. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf
100. FDA. *Keytruda (pembrolizumab) – FDA Drug label* [Internet] consulté le 22 juin 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/125514s008s012lbl.pdf
101. Li H, Yu J, Liu C, *et al.* Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2017 ; 44 (5):403-14.
102. Powles T, Eder JP, Fine GD, *et al.* MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014 ; 515(7528):558-62.
103. Stroh M, Winter H, Marchand M, *et al.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma. *Clin Pharmacol Ther* 2017 ; 102(2):305-12.
104. Patel R, Bock M, Polotti CF, *et al.* Pharmacokinetic drug evaluation of atezolizumab for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017 ; 13(2):225-32.
105. Deng R, Bumbaca D, Pastuskovas CV, *et al.* Preclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, tissue distribution, and tumor penetration of anti-PD-L1 monoclonal antibody, an immune checkpoint inhibitor. *mAbs* 2016 ; 8(3):593-603.
106. Herbst RS, Soria J -C, Kowanetz M, *et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014 ; 515(7528):563-7.
107. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, *et al.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016 ; 387(10031):1909-20.
108. Grenga I, Donahue RN, Lepone LM, *et al.* A fully human IgG1 anti-PD-L1 Mab in an *in vitro* assay enhances antigen-specific T-cell responses. *Clin Transl Immunol* 2016 ; 5(5):e83.
109. Heery C. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIN Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol* 2017 ; 18(5): 587-98.
110. EMA. *Bavencio (Avelumab) – Résumé des caractéristiques du produit* [Internet] consulté le 23 juillet 2018. <http://www.ema.europa>

eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf

111. FDA. *Bavencio (Avelumab) – FDA Drug Label* [Internet] consulté le 2 juillet 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s000lbl.pdf

112. Heery CR, O'Sullivan Coyne GH, Marte JL, *et al.* Pharmacokinetic profile and receptor occupancy of avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 monoclonal antibody, in a phase I, open-label, dose escalation trial in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2015 ; 33(15_suppl):abstr 3055.

113. Stewart R, Morrow M, Hammond SA, *et al.* Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Res* 2015 ; 3(9):1052-62.

114. Baverel PG, Dubois VFS, Jin CY, *et al.* Population pharmacokinetics of durvalumab in cancer patients and association with

longitudinal biomarkers of disease status. *Clin Pharmacol Ther* 2018 ; 103(4):631-42.

115. Syed YY. Durvalumab: first global approval. *Drugs* 2017 ; 77(12):1369-76.

116. FDA. *Imfinzi (Durvalumab) – FDA Drug Label* [Internet] consulté le 19 juillet 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761069s000lbl.pdf

117. Lee J-M, Cimino-Mathews A, Peer CJ, *et al.* Safety and clinical activity of the programmed death-ligand 1 inhibitor durvalumab in combination with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib or vascular endothelial growth factor receptor 1-3 inhibitor cediranib in women's cancers: a dose-escalation, Phase I Study. *J Clin Oncol* 2017 ; 35(19):2193-202.

118. Kim ES. Avelumab: first global approval. *Drugs* 2017 ; 77(8): 929-37.