

Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer

Pharmacology of monoclonal antibodies for therapeutic use against cancer

Hélène Salaün¹
David Ternant^{2,3}
Mathilde Cancel¹
Claude Linassier¹
Gilles Paintaud^{2,3}

¹ CHRU de Tours
Service d'oncologie médicale
2, boulevard Tonnellé
37044 Tours
France
<salaunhelene@hotmail.fr>
<mathilde.cancel@univ-tours.fr>
<claude.linassier@univ-tours.fr>

² CHRU de Tours
Service de pharmacologie médicale
2, boulevard Tonnellé
37044 Tours
France
<david.ternant@univ-tours.fr>
<gilles.paintaud@univ-tours.fr>

³ Université de Tours
EA 7501 « GICC », équipe « PATCH »
Tours
France

Remerciements et autres mentions :

Financement : aucun.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Tirés à part : C. Linassier

RÉSUMÉ

Les anticorps monoclonaux (AcMc) à usage thérapeutique pour les cancers sont principalement des IgG1, plus rarement des IgG2 ou des IgG4. Leur activité thérapeutique est largement liée à leur spécificité antigénique. Cependant, la nature de la séquence peptidique, le pourcentage de séquences d'origine murine et la composition des chaînes glycosylées post-traductionnelles déterminent certaines caractéristiques de l'AcMc, parmi lesquelles l'activation de fonctions immunitaires effectrices, l'allo-immunogénicité et les propriétés pharmacocinétiques. Par ailleurs, les propriétés pharmacocinétiques sont sensibles à des paramètres liés à l'hôte ou à la maladie : charge antigénique/masse tumorale, type histologique de la tumeur, certains polymorphismes génétiques, présence d'allo-anticorps induits, intensité du syndrome inflammatoire, médicaments associés. Les études de pharmacocinétique sont donc essentielles pendant le développement clinique initial des AcMc, mais doivent être recommandées à chaque modification des indications thérapeutiques.

● **Mots clés** : anticorps monoclonal ; pharmacologie ; cancer.

ABSTRACT

Monoclonal antibodies for therapeutic use against cancer are mainly IgG1 s, more rarely IgG2 s or IgG4 s. Their therapeutic activity is largely related to their antigenic specificity. However, peptide sequence, murine sequence percentage, and post-translational glycosylation may alter mAb behaviour such as activation of the effector immune functions, allo-immunogenicity and pharmacokinetic properties. Moreover, pharmacokinetics may be affected by antigenic charge and/or tumor mass, the histology of the treated tumor, certain genetic polymorphisms, the presence of induced alloantibodies, intensity of the tumor-associated inflammation or associated drugs. Pharmacokinetic studies are therefore essential during the initial clinical development of the mAbs, but should be recommended whenever therapeutic indications are modified.

● **Key words**: monoclonal antibody; pharmacology; cancer.

Les anticorps monoclonaux (AcMc) à usage thérapeutique constituent l'archétype des thérapeutiques ciblées et occupent une place grandissante dans le traitement des cancers (*tableau 1*). Les développements sont multiples, les AcMc pouvant être utilisés en monothérapie, en association avec une chimiothérapie ou un autre AcMc, ou encore liés à un agent cytotoxique. La voie intraveineuse reste la plus utilisée, mais la voie sous-cutanée constitue une alternative de plus en plus employée pour sa praticité. La caractéristique principale des

Pour citer cet article : Salaün H, Ternant D, Cancel M, Linassier C, Paintaud G. Pharmacologie des anticorps monoclonaux à usage thérapeutique dans le cancer. *Innov Ther Oncol* 2019 ; 5 : 255-266. doi : 10.1684/ito.2019.0179

Tableau 1. Principaux anticorps thérapeutiques utilisés en cancérologie. Le laboratoire est celui qui a assuré le développement de l'anticorps monoclonal (AcMc). L'année est celle de la première commercialisation pour la première indication. La PK est le modèle utilisé pour décrire le comportement de l'AcMc.

Table 1. Main therapeutic antibodies used against cancer. The companies listed are those that developed the mAbs. Year corresponds to the year when the drug was first commercially available for its initial indication. The behaviour of mAbs is based on the pharmacokinetic (PK) model listed.

| Anticorps | Nom commercial | Laboratoire | Année | Isotype | Indication | Voie | PK | Cible |
|---|----------------|---------------------------------|-------|-----------------|---------------------------|------|-------------------------------------|----------------|
| Alemtuzumab | Campath | Genzyme | 2001 | IgG1 humanisée | LLC | IV | Non linéaire Michaelis Menten | CD52 |
| Bévacizumab | Avastin | Genentech | 2004 | IgG1 humanisée | Cancer colorectal | IV | Linéaire | VEGF |
| Cétuximab | Erbix | BMS Eli Lilly /Merck KGaA | 2004 | IgG1 chimérique | Cancer colorectal | IV | Non linéaire Michaelis Menten | EGFR |
| Daratumumab | Darzalex | Janssen | 2015 | IgG1 humaine | Myélome | IV | Linéaire | CD38 |
| Dénosumab | Xgeva | Amgen | 2010 | IgG2 humaine | Prévention des métastases | SC | Linéaire | RANKL |
| Dinutuximab | Unituxin | United Therapeutics | 2015 | IgG1 chimérique | Neuroblastome | IV | Non linéaire | GD2 |
| Élotuzumab | Empliciti | BMS | 2015 | IgG1 humanisée | Myélome | IV | Non linéaire | TMDD SLAMF7 |
| Ibritumomab tiuxétan + yttrium-90 ou indium-111 | Zevalin | Spectrum | 2002 | IgG1 de souris | LMNH | IV | Linéaire | CD20 |
| Ipilimumab | Yervoy | BMS | 2011 | IgG1 humaine | Mélanome | IV | Linéaire | CTLA-4 |
| Necitumumab | Portrazza | Eli Lilly | 2015 | IgG1 humaine | CBNPC métastatique | IV | Linéaire | EGFR |
| Nivolumab | Opdivo | BMS | 2016 | IgG4 humaine | Hodgkin | IV | Linéaire | PD-1 |
| Obinutuzumab | Gazyva | Genentech | 2013 | IgG1 humanisée | LLC | IV | Linéaire | CD20 |
| Ofatumumab | Arzerra | Novartis | 2009 | IgG1 humaine | LLC | IV | Non linéaire TMDD | CD20 |
| Olaratumab | Lartruvo | Eli Lilly | 2016 | IgG1 humaine | Sarcomes parties molles | IV | Non linéaire NCA | PDGFR |
| Panitumumab | Vectibix | Amgen | 2006 | IgG2 humaine | Cancer colorectal | IV | Non linéaire TMDD | EGFR |
| Pembrolizumab | Keytruda | Merck & Co | 2014 | IgG4 humanisée | Mélanome | IV | Linéaire | PD-1 |
| Pertuzumab | Perjeta | Genentech | 2012 | IgG1 Humanisée | Cancer du sein HER2+ | IV | Linéaire | HER2 |
| Ramucirumab | Cyramza | Eli Lilly | 2014 | IgG1 humaine | Tumeurs solides | IV | Linéaire | VEGFR-2 |
| Rituximab | Mabthera | Biogen Genentech | 1997 | IgG1 chimérique | LMNH | IV | Linéaire | CD20 |
| Tositumomab | Bexxar | GSK | 2003 | IgG2 murine | LMNH | | Non linéaire NCA | CD20 |
| Trastuzumab | Herceptin | Genentech | 1998 | IgG1 humanisée | Cancer du sein HER2+ | IV | Non linéaire TMDD | HER2 |

AcMc reste leurs spécificités antigéniques. Le niveau d'expression de la cible dans la tumeur est souvent prédictif de la réponse thérapeutique, même si le seuil minimal d'expression de la cible antigénique est différent d'un AcMc à l'autre et parfois sujet de controverse. Nous aborderons dans cette revue l'analyse des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des AcMc à usage thérapeutique. La connaissance de ces caractéristiques est essentielle lors du développement clinique et mériterait d'être intégrée dans la pratique courante.

Structure et origine des anticorps [1]

Tous les anticorps thérapeutiques, actuellement utilisés en clinique, sont des immunoglobulines monoclonales de type G (IgG). Ils possèdent donc la même structure de base (figure 1). Ce sont des protéines hétérodimériques d'un haut poids moléculaire (environ 150 kDa), composées de deux chaînes lourdes (50 kDa) et de deux chaînes légères deux à deux identiques (25 kDa). Des ponts disulfures confèrent à la structure peptidique tridimensionnelle une forme de Y, avec des domaines constants (CH et CL) et des domaines variables (VH et VL). Les deux régions variables (VH et VL) et le domaine CH1 des chaînes lourdes sont articulés sur une région charnière et portent le site de liaison de l'antigène (Fab). Les domaines variables comportent des régions hypervariables et déterminent la spécificité pour la cible antigénique. Les domaines CH2 et CH3 de la chaîne lourde constituent le fragment cristallisable (Fc) de l'anticorps, capable de se lier à divers récepteurs cellulaires de surface, parmi lesquels les récepteurs FcγR [2] responsables de l'induction du mécanisme d'ADCC (*antibody dependant cellular cytotoxicity*), le récepteur néonatal pour Fc (FcRn) [3] impliqué dans le recyclage et la distribution des anticorps, ainsi qu'à la fraction C1q du complément déclenchant la cytotoxicité dépendante du complément (CDC). On distingue quatre sous-classes parmi les IgG, numérotées de 1 à 4. Typiquement, les IgG1 et IgG3 sont des inducteurs puissants des mécanismes effecteurs, notamment de l'ADCC, alors que les IgG2 et IgG4 induisent des réponses plus limitées, seulement dans des circonstances particulières. Toutes les sous-classes ont un pouvoir neutralisant de leur antigène cible.

Les AcMc actuellement commercialisés à usage antitumoral sont principalement des IgG1, plus rarement des IgG2 ou des IgG4 [4] (tableau 1). Le choix de développer une classe d'IgG particulière répond à plusieurs critères, dont le désir d'activer ou pas certaines fonctions effectrices comme l'ADCC ou la CDC, le besoin de certains facteurs structurels pour des raisons de stabilité physique ou chimique, l'expérience acquise antérieurement et parfois plus prosaïquement la disponibilité d'une sous-classe particulière d'IgG dans le portefeuille de développement de l'entreprise.

Les AcMc sont produits après insertion de matériel génétique dans des cellules en culture, selon le principe

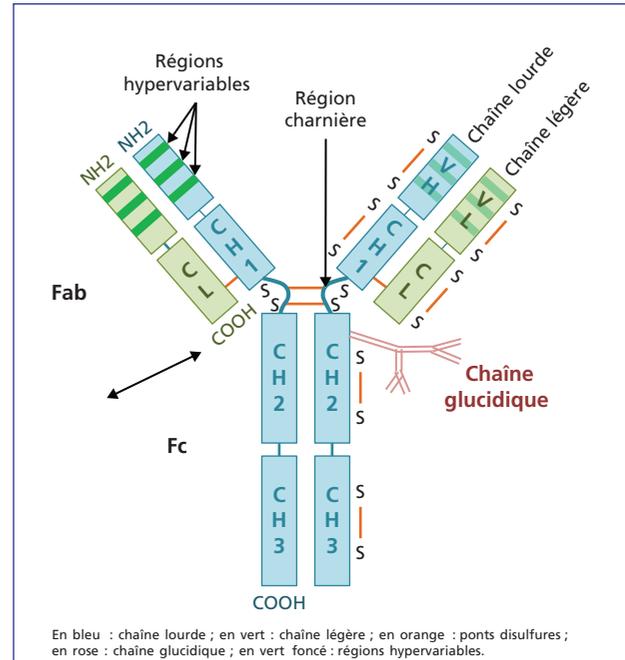


Figure 1. Structure d'une IgG. Au sein des chaînes lourdes (H) et des chaînes légères (V), des ponts disulfures favorisent des repliements en domaines constants (CL, CH1, CH2 et CH3) et en domaines variables (VH et VL). Les chaînes lourdes (de type γ) et légères (d'un seul type λ ou κ) sont associées par des ponts disulfures pour former une structure en Y. Les fragments Fab (pour « *antigen binding* ») sont constitués des domaines VH et CH1 des chaînes lourdes et des domaines VL et CL des chaînes légères. La spécificité antigénique est déterminée par les régions variables (VH et VL), au sein desquelles sont présentes des régions hypervariables. Les fragments Fab sont articulés autour de la région charnière avec le fragment Fc (pour « *cristallisable* »). Le fragment Fc permet la fixation de l'Ac à ses récepteurs, ainsi que l'activation des réponses immunitaires : l'ADCC ou la CDC. Une chaîne glucidique post-traductionnelle, greffée sur chaque chaîne lourde du fragment Fc, module les réponses immunitaires et conditionne l'immunogénicité de l'anticorps.

Figure 1. Structure of IgG. Within the heavy chains (H) and light chains (V), disulphide bridges support the folding of constant domains (CL, CH1, CH2 et CH3) and variable domains (VH et VL). The heavy chains (type γ) and light chains (of type λ or κ) are associated with disulphide bridges to form a "Y" structure. The Fab (for antigen binding) is made of heavy chain VH and CH1 domains and light chain VL and CL domains. Antigenic specificity is determined by the variable regions (VH and VL), within which the hypervariable regions are presented. Fab fragments are connected via a hinge area with the Fc fragment (fragment, crystallizable). The Fc fragment allows binding of the antibody to its receptors, as well as activation of immune responses: ADCC or CDC. A post-translational carbohydrate chain, inserted onto each heavy chain Fc, controls immune responses and conditions antibody immunogenicity.

des hybridomes développé en 1975 par Köhler et Milstein [5]. La glycosylation est une modification post-traductionnelle courante pour les anticorps IgG produits par des cellules de mammifères, telles que les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO), qui sont fréquemment utilisées pour la production [6]. Les molécules d'IgG1 contiennent un seul glycane lié à N au niveau de l'Asn297 dans chacune des deux chaînes lourdes. Pendant la synthèse des N-glycanes, plusieurs fragments de sucre peuvent être ajoutés pour former différentes glycoformes. La glycosylation peut affecter la stabilité des AcMc. Par la modulation de la liaison de l'AcMc au récepteur FcγR, elle joue aussi un rôle important dans le déclenchement de la CDC et l'ADCC. Des glycoformes particulières peuvent donc être nécessaires pour obtenir une efficacité thérapeutique. La production de ces glycoformes peut être en partie contrôlée par l'ingénierie de la glycosylation, mais elle dépend également des conditions de la culture cellulaire. Le produit est sensible aux processus de production, rendant possible des variations des caractéristiques entre les différents lots commercialisés. Des contrôles stricts de toutes les étapes de la production, allant de la culture cellulaire jusqu'aux étapes de purification, sont donc indispensables à la qualité du médicament.

Les premiers AcMc ont été produits par hybridation de lymphocytes spléniques de souris immunisées, avec des plasmocytes de lignées continues. Ces AcMc dont la séquence était totalement murine, désignés par le suffixe *~momab* (figure 2), étaient très immunogènes. Ils ont été supplantés par des AcMc chimériques, comportant des parties variables murines et des parties constantes d'origine humaine, désignés par le suffixe *~ximab*, puis par des anticorps humanisés où la séquence murine était limitée à la seule partie spécifique de l'antigène (*~zumab*). La production d'anticorps de séquence totalement humaine (*~mumab*) a été rendue possible par

l'utilisation de la présentation sur phage chez des souris transgéniques. Même si la suppression des séquences d'origine murine a permis de réduire l'immunogénicité des AcMc, celle-ci n'a pas totalement disparu. L'immunisation contre les AcMc totalement humains pourrait être liée aux modifications épigénétiques ou au caractère immunogène de la partie hypervariable de l'AcMc (figure 2) [7].

Le comportement pharmacocinétique de base des AcMc [4]

La distribution des AcMc dans l'organisme

La distribution d'un AcMc dépend de son extravasation du sang vers les tissus, de sa diffusion dans l'espace interstitiel, de sa liaison à sa cible antigénique et à diverses structures cellulaires, de sa clairance tissulaire faisant suite à l'absorption et à la dégradation par les cellules. L'extravasation de l'AcMc peut s'effectuer par trois processus fondamentaux : la diffusion passive, le transport convectif et la transcytose grâce à des vésicules permettant la traversée des cellules endothéliales. Le rôle de la diffusion passive est restreint. La convection est le mode de transport prédominant [8]. Elle est liée au flux liquidien existant entre l'espace vasculaire et les tissus environnants, résultant des gradients de pressions hydrostatique et oncotique, ainsi que d'un effet de tamisage à travers les pores des endothéliums fenêtrés [9]. Dans les tissus où l'extravasation par convection est réduite, la transcytose est un mécanisme alternatif qui résulte de la liaison de l'AcMc au FcRn [10]. Suite à l'extravasation, la distribution de l'AcMc à travers le tissu interstitiel repose sur la diffusion, la convection et la présence éventuelle d'antigènes cibles. Les AcMc dont la cible est présente dans des tissus ont donc un plus grand volume de distribution que lorsque la cible est limitée au secteur vasculaire. Le rapport entre les concentrations

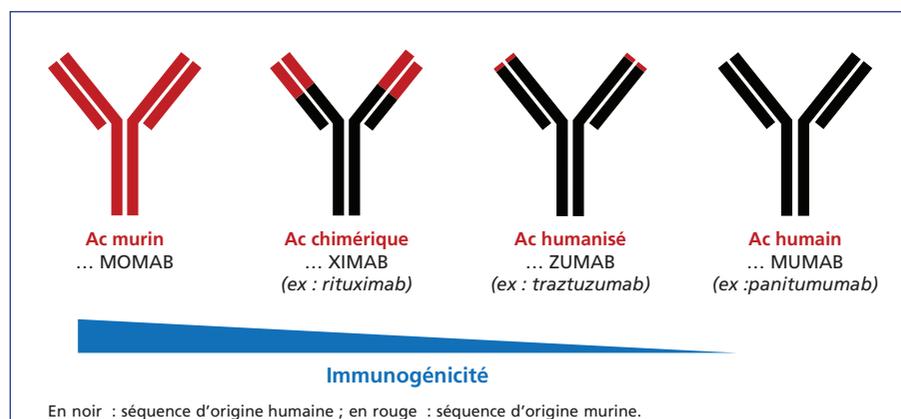


Figure 2. Structure chimérique des anticorps monoclonaux (AcMc). Le suffixe utilisé dans l'appellation DCI est caractéristique du degré de chimérisme. L'immunogénicité décroît, en principe, avec la réduction de la partie murine.

Figure 2. Chimeric structure of monoclonal antibodies. The DCI suffix signifies the degree of chimerism. A decrease in immunogenicity, in principle, correlates with a decrease in the amount of murine sequence.

tissulaire et sanguine de l'anticorps varie entre 0,1 à 0,5 [8, 11]. Il peut être supérieur en cas de cible extravasculaire. Dans le cerveau, il est très bas, de l'ordre de 0,01 [12]. Une exclusion mutuelle existe entre les anticorps et des composants de la matrice extracellulaire, notamment les glycosaminoglycane et certaines protéines structurales. Ainsi pour les IgG, le volume de distribution des anticorps dans le muscle ou dans la peau est inférieur à celui des autres organes [13, 14]. L'élimination de l'anticorps du secteur interstitiel vers la lymphe obéirait aux mêmes processus et serait plus efficace grâce à une plus grande perméabilité des capillaires lymphatiques [4].

Le compartiment central (Vc), tel qu'estimé par une analyse pharmacocinétique compartimentale, correspond au volume du liquide plasmatique ainsi que des fluides des tissus dans lequel la concentration du médicament

s'équilibre rapidement. Pour la plupart des AcMc, il est compris entre 2 et 3 litres. Par contre, le volume global de distribution (volume « à l'état d'équilibre » estimé par une analyse non compartimentale) varie entre 8 et 20 litres [4].

Les modalités d'élimination des AcMc [15]

Les anticorps sont principalement éliminés par catabolisme. Ils sont trop gros pour être filtrés par les reins, sauf dans des conditions pathologiques. Des fragments d'anticorps de faible poids moléculaire sont filtrés et généralement réabsorbés et catabolisés dans le tubule contourné proximal. La dégradation des IgG résulte principalement d'un catabolisme cellulaire par les lysosomes faisant suite à une endocytose aspécifique ou spécifique.

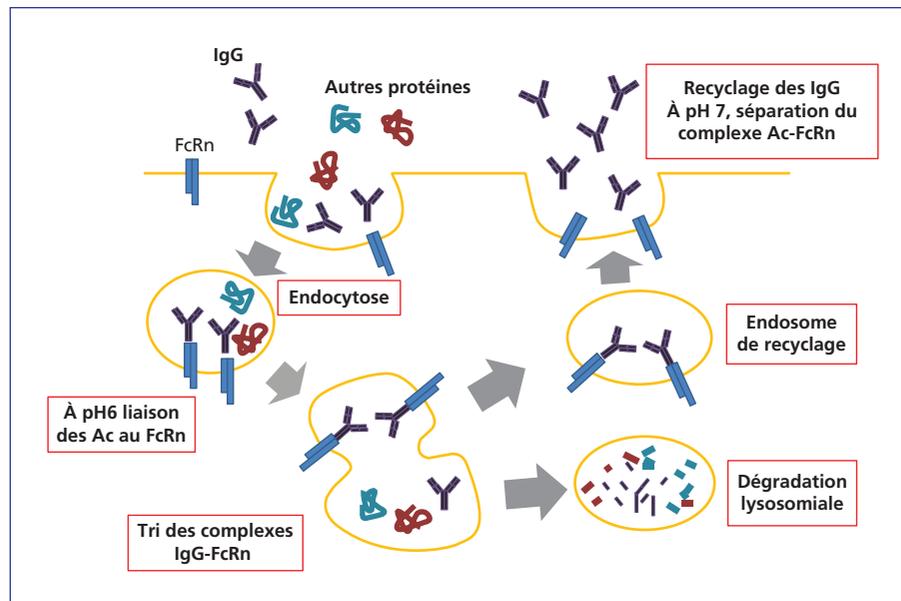


Figure 3. Représentation schématique du métabolisme des anticorps monoclonaux (AcMc) dans les cellules endothéliales. Description du recyclage et du transport à travers la cellule par transcytose. Les vacuoles d'endocytose résultent de l'invagination de la membrane cellulaire. Elles incorporent les molécules contenues en phase liquide, parmi lesquelles les anticorps, l'albumine et d'autres protéines. Les récepteurs néonataux du fragment Fc (FcRn) présents à la surface cellulaire sont incorporés à la membrane des endosomes. À pH acide, l'affinité de l'AcMc pour FcRn augmente. Les protéines sont triées en fonction de leur liaison à FcRn. Les molécules non protégées par le FcRn seront dégradées après fusion de l'endosome avec les lysosomes. Par contre, les molécules d'anticorps et d'albumine liées au FcRn (sur deux sites différents de manière non compétitive) sont protégées de la dégradation. Elles sont alors soit recyclées vers le plasma, soit transportées vers le pôle basal de la cellule par transcytose. Le recyclage se fait vers le pôle plasmique. La transcytose est bi-directionnelle, du plasma vers le secteur interstitiel et du secteur interstitiel vers le plasma. Les anticorps et l'albumine protégés par FcRn sont relargués après fusion de l'endosome avec la membrane plasmique et libération de FcRn à pH 7.

Figure 3. Schematic representation of the metabolism of monoclonal antibodies in endothelial cells, outlining the recycling and transport across cells by transcytosis. Endocytotic vacuoles result in invagination of the cell membrane and incorporate molecules in liquid form, including antibodies, albumin, and other proteins. The neonatal Fc receptor (FcRn) presents at the cell surface and is incorporated via the endosome membrane. In acidic conditions, the affinity of mAbs for FcRn increases. Proteins are then selected based on their binding to FcRn. Molecules unprotected by FcRn are degraded following fusion of the endosome with lysosomes. In contrast, antibodies and albumin bound to FcRn (at two different sites, non-competitively) are protected from degradation. These are thus recycled in the plasma and transported to the basal pole of the cell by transcytosis. The recycling occurs towards the plasma pole. Transcytosis is bidirectional, from plasma to the interstitial area and from this area back to the plasma. The antibody and albumin protected by the FcRn are discarded following fusion of the endosome with the plasma membrane and liberation from FcRn at pH 7.

La pinocytose par les cellules endothéliales (*figure 3*) est une voie d'élimination ubiquitaire des anticorps et d'autres protéines par les vaisseaux. Elle est aspécifique, mais en raison de la surface capillaire évaluée à plus de 1 000 m², elle est très efficace pour le catabolisme des IgG. La richesse capillaire confère un rôle important à la peau, aux muscles et au tractus digestif pour ce catabolisme [16]. Au sein de cette dégradation aspécifique, celle des anticorps est réduite grâce à la présence du récepteur FcRn ou récepteur de Brambell [3]. À pH physiologique, l'affinité des IgG pour le FcRn est faible, mais elle augmente avec l'acidification du milieu. Les protéines non liées à FcRn sont dégradées par fusion de la vésicule de pinocytose avec les lysosomes. Par contre, l'IgG forme un complexe avec FcRn et échappe à cette dégradation. Elle est renvoyée vers la surface cellulaire, se détache de FcRn à pH physiologique et est recyclée. Ce mécanisme permet le recyclage d'environ les deux tiers des IgG [17]. La demi-vie d'élimination des IgG1, IgG2 et IgG4 est ainsi de l'ordre de 18-21 jours, bien plus longue que celle des autres protéines de poids moléculaire équivalent. Par contre, les IgG3 ont une demi-vie d'élimination de seulement 7 jours, en raison de leur affinité plus faible pour FcRn [18]. Lors de l'administration d'immunoglobulines à fortes doses, la saturation de FcRn est source de diminution de la demi-vie d'élimination. Pour rappel, FcRn joue également un rôle facilitateur de la transcytose des AcMc vers divers organes ou tissus [19].

L'endocytose spécifique résulte de l'interaction des domaines Fab avec l'antigène cible ou de son Fc avec des récepteurs cellulaires de surface. Ces interactions induisent la formation d'une vésicule et la fusion ultérieure avec les lysosomes. Lorsque la liaison résulte de l'interaction du Fab avec sa cible, le processus participe à l'élimination médiée par la cible (*target-mediated drug disposition*, TMDD) [20]. L'élimination médiée par la cible est responsable de la cinétique non linéaire d'élimination observée pour certains AcMc. En effet, la quantité d'antigènes cibles est par définition finie. La TMDD est une voie d'élimination majeure à faibles concentrations pour de nombreux AcMc. Par contre, aux doses thérapeutiques utilisées en oncologie, la TMDD est souvent saturée.

L'endocytose peut aussi résulter de l'interaction du domaine Fc avec les récepteurs gamma (FcγR) exprimés par de nombreuses cellules immunitaires (monocytes, macrophages, progéniteurs myéloïdes et cellules dendritiques). Cette interaction est une voie importante du signal immunitaire, mais l'endocytose induite est une voie d'élimination mineure pour de nombreux anticorps [2, 21]. Elle peut devenir importante pour les AcMc qui génèrent des complexes immuns circulants [22].

Impact de la voie d'administration intraveineuse ou sous-cutanée

La voie d'administration des AcMc la plus courante est la perfusion intraveineuse (IV), suivie de l'injection sous-

cutanée (SC) [23]. La biodisponibilité des AcMc administrés par voie SC impliquerait principalement un processus d'absorption convectif à partir du site d'injection, *via* l'espace interstitiel, vers le système lymphatique puis la circulation systémique [24]. La prépondérance de la résorption lymphatique, circulation à bas débit, explique le délai important pour observer la concentration maximale (T_{max}). Ce délai est habituellement de 6-8 jours, les extrêmes pouvant atteindre 1,7 à 13,5 jours [24]. Les AcMc administrés par voie sous-cutanée peuvent subir une dégradation avant leur passage systémique, suite à l'action des protéases présentes dans l'espace interstitiel, au catabolisme exercé par les cellules endothéliales lymphatiques ou par les cellules immunitaires des ganglions lymphatiques. Récemment, une étude dans un modèle murin a démontré le rôle essentiel des cellules hématopoïétiques *via* FcRn dans le catabolisme de premier passage après injection par voie SC [25]. À titre d'exemple, la biodisponibilité du trastuzumab administré par voie SC dans le cancer du sein varie entre 52 et 80 % [24]. Le site d'injection peut également jouer un rôle dans la biodisponibilité en raison des variations possibles des caractéristiques de résorption [26]. La prédiction de l'absorption SC pour un AcMc donné est difficile en raison de la multiplicité des paramètres pouvant interagir (variabilité des charges négatives qui ralentissent l'absorption, du taux de recyclage lié à FcRn) et de l'absence de corrélation entre les données animales et les observations humaines. Les caractéristiques individuelles comme le poids corporel, le sexe, l'âge, le niveau d'activité, l'état de maladie, le rythme respiratoire et la pression artérielle peuvent avoir des effets sur l'absorption [27]. L'épaisseur de l'hypoderme qui augmente avec le poids corporel, diminue avec l'âge et dépend du sexe, peut potentiellement conduire à une variabilité de l'absorption [28]. Le flux lymphatique, qui augmente avec l'exercice, peut avoir une incidence importante sur l'absorption [24].

Les spécificités de l'AcMc influencent la pharmacocinétique des AcMc

Un certain nombre de caractéristiques propres sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique des AcMc. Les changements de la charge électrique modifient son comportement pharmacocinétique dans le sérum, l'espace interstitiel et les tissus. L'augmentation du point isoélectrique (pH auquel les charges positives et négatives sont égales) (PI ou pKi) est responsable d'une augmentation de la clairance plasmatique et d'une meilleure distribution tissulaire de l'anticorps. Ainsi, les AcMc possédant un PI élevé ont une clairance plasmatique élevée et une moins bonne biodisponibilité par voie sous-cutanée [14].

La composition des chaînes glucidiques en position 297 (Asn297) du domaine CH2 du fragment Fc peut varier selon les modes de production d'un même AcMc et affecter l'ADCC et la CDC. Ainsi, le trastuzumab contient huit isoformes différentes, caractérisées par la

composition des chaînes glycanes. L'absence de fucose dans la chaîne s'accompagne d'une augmentation de l'affinité du trastuzumab pour le FcγR IIIa et de l'ADCC, sans aucune modification de l'affinité pour l'antigène et de la CDC [29]. Une formulation constituée uniquement des formes sans fucose augmentait l'activité de l'anticorps *in vitro* et réduisait sa demi-vie à 10,1 jours contre 13,1 jours pour l'anticorps commercial [30]. Plusieurs autres exemples de modifications pharmacocinétiques associées aux profils de glycosylation ont été décrits chez l'homme ou chez l'animal [6].

Le risque de polyréactivité

Le désir d'optimiser les propriétés biologiques des AcMc par des modifications structurelles des IgG natives, obtenues par ingénierie des protéines, expose au risque de liaisons non spécifiques. Ces liaisons hors cibles ont été associées à des clairances accrues et à des réductions des demi-vies [31].

Les spécificités du patient et de la maladie influencent la pharmacocinétique des AcMc

Les variantes génétiques interindividuelles

Certains polymorphismes génétiques de gènes codant pour des protéines affectant la distribution ou l'élimination des anticorps ont été associés à des variations de la pharmacocinétique des AcMc.

Un polymorphisme génétique situé dans sa région promotrice du gène *FCGRT*, codant pour l'une des deux chaînes de FcRn, modifie le niveau d'expression de FcRn. Le génotype le plus commun VNTR3/VNTR3 exprime 1,66 fois plus de transcrite de FcRn que le génotype VNTR3/VNTR2. Les patients hétérozygotes VNTR3/VNTR2, traités par infliximab pour une pathologie digestive inflammatoire, ont une clairance accrue et une exposition systémique réduite de l'AcMc [32, 33]. Dans le cas du cétuximab, ce polymorphisme n'a pas été associé à une modification de clairance mais à une modification de distribution dans l'organisme [34]. Le phénotype V/V du polymorphisme V158F de *FCGR3A* augmente l'affinité de FcγR IIIa pour les IgG1 et l'ADCC en modifiant la relation concentration-effet, sans modification de la pharmacocinétique. Les patients atteints de lymphome à grandes cellules de génotype V/V avaient une meilleure réponse et une meilleure survie sans progression après traitement par rituximab [35]. Le génotype V/V a été associé à une plus grande intensité du syndrome inflammatoire dans la maladie de Crohn, responsable d'une augmentation du catabolisme et d'une moindre efficacité de l'infliximab [36]. Des résultats similaires ont été rapportés avec le cétuximab dans le traitement du cancer colorectal [37] et avec le trastuzumab dans le cancer du sein surexprimant HER2 [38].

La masse tumorale et la charge antigénique

Dans une analyse pharmacocinétique de population du trastuzumab chez des patientes présentant un cancer du sein métastatique HER2-positif, le nombre de sites métastatiques a été identifié comme la covariable la plus influente associée à la clairance du trastuzumab, 22 % plus rapide chez les patientes de quatre sites ou plus par rapport aux patients présentant moins de métastases [39]. La concentration en domaine extracellulaire HER2 avant traitement a également été corrélée à la clairance du trastuzumab [40].

Les ectodomains circulants

Les domaines extramembranaires de récepteurs cellulaires sont fréquemment clivés et libérés dans la circulation sous le nom d'ectodomains. Le clivage de ces récepteurs est en mesure d'inactiver leurs fonctionnalités mais aussi de générer des ectodomains solubles, susceptibles de fixer les AcMc et donc de réduire leur capacité de se fixer sur leur cible membranaire [41].

Les états inflammatoires chroniques

La dégradation protéolytique des anticorps peut être affectée par les états inflammatoires chroniques chez les patients cancéreux, qui entraînent un taux de renouvellement protéinique dépassant la normale de 50 à 70 % [42]. Cela affecte le catabolisme de nombreuses protéines endogènes, incluant les IgG, et pourrait également s'étendre aux AcMc utilisés à des fins thérapeutiques. La clairance protéolytique non spécifique des AcMc peut varier considérablement selon le statut inflammatoire des patients. La pharmacocinétique du trastuzumab, chez les patients traités pour cancer gastrique avancé HER2+, était de 30 à 40 % inférieure à celle chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+ [39]. Des concentrations sériques élevées d'albumine sont le signe d'une clairance diminuée des IgG. À l'opposé, l'hypoalbuminémie, qui est un excellent marqueur de cachexie, est également un marqueur de dégradation catabolique et de clairance accrues des molécules d'IgG [3, 43, 44].

Les médicaments associés

L'administration concomitante d'immunosuppresseurs (azathioprine, mercaptopurine et méthotrexate) avec des anticorps anti-TNF-α augmente les concentrations d'AcMc sériques [45] et diminue la formation d'anticorps anti-AcMc (*anti-drug antibodies*, ADA) [46]. Dans une étude randomisée sur l'infliximab visant à traiter une maladie de Crohn active, les concentrations médianes d'infliximab étaient plus élevées chez les patients recevant un traitement d'association par azathioprine que chez ceux recevant une monothérapie [46]. Il est probable que l'association ou l'administration séquentielle de certaines chimiothérapies modifie également la pharmacocinétique des AcMc.

L'immunogénicité des AcMc [47]

L'administration d'AcMc peut déclencher une réponse immunitaire associée à la formation d'ADA. Le potentiel immunogène des AcMc est lié à divers facteurs, notamment la fraction de séquence non humaine de l'anticorps, la voie d'administration, la posologie et la durée du traitement [4]. Cependant, même les AcMc dotés d'une séquence d'IgG totalement humaine se révèlent immunogènes. La voie sous-cutanée susciterait une réponse immunitaire plus fréquente que la voie intraveineuse [48]. L'injection de doses faibles provoque une réponse immunitaire plus fréquente que les doses élevées [49]. Les ADA peuvent être neutralisants ou non neutralisants. Les ADA neutralisants ont une affinité pour le site de reconnaissance de l'antigène et bloquent l'activité de l'AcMc. Le pouvoir neutralisant dépend du titre de l'ADA, des concentrations faibles pouvant n'avoir aucune conséquence clinique, alors que de plus fortes concentrations peuvent sensiblement réduire l'efficacité [50]. Les ADA non neutralisants n'interfèrent pas avec la capacité de liaison de l'AcMc avec son antigène. Cependant, quel que soit le potentiel neutralisant, la formation d'ADA peut modifier la pharmacocinétique, généralement une augmentation de l'élimination par le système des monocytes-macrophages, pouvant conduire à la suppression partielle ou totale de l'activité [51].

Les changements de la pharmacocinétique au cours du temps

Plusieurs facteurs sont source de variation de la pharmacocinétique des AcMc au cours du temps. La progression de la maladie, directement corrélée au degré de l'inflammation, et l'augmentation de la masse tumorale sont autant de facteurs de modification de la clairance de l'AcMc au cours du temps. La clairance du nivolumab et du pembrolizumab subit une plus forte diminution chez les patients répondeurs que chez les non répondeurs [52, 53].

Les modèles pharmacocinétiques [4]

Deux types de modèles ont été utilisés dans la littérature pour l'étude pharmacocinétique des AcMc (tableau 1).

L'analyse non compartimentale permet de quantifier le devenir d'un médicament dans l'organisme en faisant le moins d'hypothèses possible. Les paramètres sont mesurables quelle que soit l'évolution des concentrations au cours du temps. Cela suppose qu'un nombre suffisant de dosages puisse être réalisé. C'est l'approche privilégiée par les agences du médicament, car elle est robuste, facilement vérifiable et la plus objective. Elle permet de mesurer l'aire sous la courbe (AUC) des concentrations de l'AcMc en fonction du temps. Lors d'administrations répétées, la meilleure mesure de l'exposition est celle de l'AUC à l'état d'équilibre. C'est un bon critère pour étudier la relation entre l'exposition d'un médicament et son effet thérapeutique. Cependant, la mesure de l'AUC ne permet pas d'étudier la relation concentration-effet

individuelle et est peu adaptée à l'étude des sources de variabilité pharmacocinétique. L'AUC est un indice pharmacocinétique dose-dépendant. La cinétique est dite linéaire lorsque l'AUC augmente proportionnellement à la dose d'AcMc. La clairance (CL) quantifie l'élimination de l'AcMc. Après administration IV, la clairance (CL) est égale au rapport $CL = \text{dose}/\text{AUC}$. Elle peut être quantifiée quelle que soit l'allure de la courbe des concentrations. La demi-vie permet de déterminer le temps nécessaire à l'obtention de l'état d'équilibre lors d'administrations répétées d'un médicament ; mais celle-ci ne peut être déterminée si la décroissance terminale des concentrations n'est pas log-linéaire. Le temps de résidence moyen (*mean residence time*, MRT) est une mesure alternative du temps d'exposition à l'AcMc, indépendante du type de cinétique, particulièrement utile en cas d'absorption lente, notamment lors de l'administration sous-cutanée des AcMc.

Dans les approches compartimentales, l'organisme est assimilé à un réseau d'un ou plusieurs compartiments théoriques dotés de volumes fictifs. Les données d'une population de patients sont utilisées pour établir un modèle. Ces modèles ne sont pas toujours utilisables, notamment en cas d'absorption irrégulière, mais ils permettent d'étudier les mécanismes impliqués dans la pharmacocinétique. Ils sont particulièrement utiles pour étudier les sources de la variabilité pharmacocinétique. Ils permettent de simuler des concentrations à des temps divers après l'injection de l'AcMc et pour des posologies diverses. À partir d'un nombre limité de dosages, ils permettent également d'estimer des paramètres pharmacocinétiques individuels. Différents modèles compartimentaux ont été développés.

Le modèle à un compartiment avec élimination d'ordre 1 (figure 4A) repose sur deux paramètres, un seul volume de distribution et une constante d'élimination k_{10} . Cette constante est d'ordre 1, c'est-à-dire qu'une seule variable k_{10} permet de relier à chaque instant la vitesse d'élimination (dC/dt) avec la concentration (C) :

$$\frac{dC}{dt} = -k_{10} \cdot C(t)$$

Le modèle à un compartiment avec absorption d'ordre 1 (figure 4B) est utilisé lorsque la voie d'administration du médicament est extravasculaire, comme la voie sous-cutanée. L'absorption est prise en compte en ajoutant au modèle un compartiment d'absorption (A) sans volume et une constante d'absorption k_a . Les variations de la quantité de médicament au site d'absorption et de la concentration sanguine en fonction du temps sont respectivement :

$$\frac{dA}{dt} = -k_a \cdot A(t) \quad \text{et} \quad \frac{dC}{dt} = -k_a \cdot A(t) - k_{10} \cdot C(t)$$

Le modèle à deux compartiments avec constantes de transfert d'ordre 1 (figure 4C) rend compte du fait que dans la plupart des cas, les médicaments ne sont pas distribués instantanément de façon homogène. Ce modèle permet de décrire des échanges entre deux groupes de

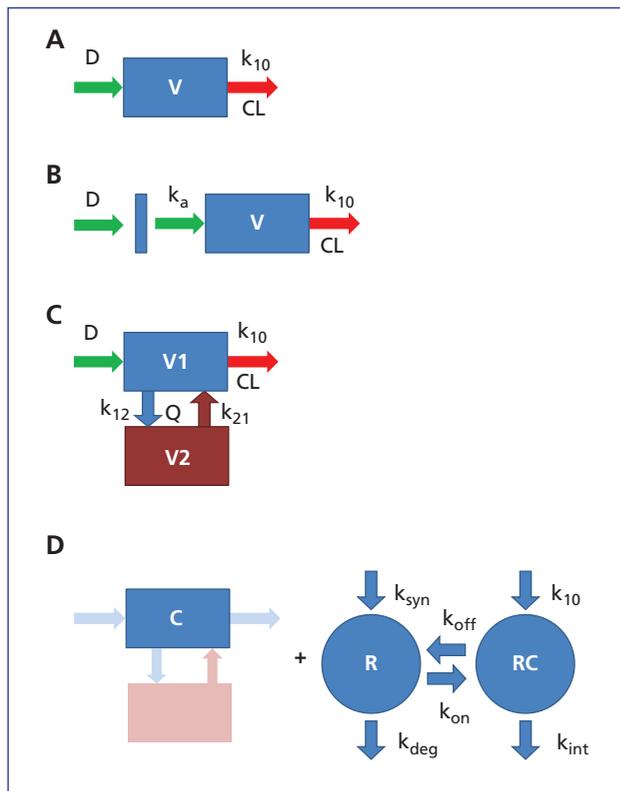


Figure 4. Principaux modèles pharmacocinétiques. (A) Modèle à un seul compartiment. D représentant la dose administré par voie IV, V le volume de distribution, CL la clairance, k_{10} la constante d'élimination. (B) Modèle à un seul compartiment identique au précédent, mais adapté à la voie sous-cutanée par adjonction d'un compartiment doté d'un volume nul et d'une constante d'absorption k_a . (C) Modèle bi-compartmental (le plus adapté aux anticorps monoclonaux [AcMc]) avec un compartiment central plasmatique V1 et un compartiment périphérique V2. Le compartiment périphérique s'équilibre lentement avec le compartiment central selon deux constantes de transfert k_{12} et k_{21} permettant le transfert d'une quantité Q d'AcMc. La clairance est décrite comme se faisant à partir du compartiment central. (D) Modèle avec élimination saturable de type TMDD, C représentant la concentration du médicament libre, R la cible libre, RC le complexe cible-médicament, assortis des différentes constantes d'association, de transfert et d'élimination.

Figure 4. Main pharmacokinetic models. (A) Single-compartment model. D: IV dose administered; V: volume of distribution; CL: clearance; k_{10} : elimination constant. (B) Single-compartment model, identical to the previous model, but adapted to subcutaneous administration by addition of a compartment with zero volume and k_a constant absorption. (C) Bi-compartmental model (the best adapted for mAbs) with a V1 central plasma compartment and a V2 peripheral compartment. The peripheral compartment slowly equilibrates with the central compartment according to two transfer constants, k_{12} and k_{21} , which allow the transfer of a quantity, Q, of mAbs. The clearance is based on that from the central compartment. (D) Model with saturable elimination of type TMDD; C: concentration of free drug; R: free target; RC: drug-target complex, with different association constants, for transfer and elimination.

tissus ou de fluides biologiques qui s'équilibrent en fonction de constantes de transfert linéaires (d'ordre 1). Le compartiment central correspond au sang et aux tissus dans lesquels les concentrations s'équilibrent rapidement avec celles du sang. Le compartiment périphérique correspond aux tissus où la concentration s'équilibre plus lentement avec celle du compartiment central. L'élimination du médicament est le plus souvent décrite comme se faisant à partir du compartiment central.

$$\frac{dC_1}{dt} = I_n(t) - k_{10} \cdot C_1 - k_{12} \cdot C_1 + k_{21} \cdot C_2$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_{12} \cdot C_1 - k_{21} \cdot C_2$$

Avec C_1 et C_2 , les concentrations dans les compartiments central et périphérique ; $I_n(t)$, la fonction d'administration ; k_{10} , k_{12} et k_{21} , les constantes d'élimination, et de transfert central-périphérique et périphérique-central. La demi-vie d'élimination, d'environ trois semaines pour les AcMc, dépend des valeurs de k_{10} , k_{12} et k_{21} .

Les modèles avec élimination saturable sont utilisés lorsque les vitesses de transfert ne sont plus proportionnelles à la concentration et dépendent de mécanismes actifs. Les modèles précédents sont complétés par une voie d'élimination parallèle non linéaire, souvent décrite par un des trois modèles principaux que sont l'élimination liée à la cible (TMDD), l'élimination de type Michaelis-Menten, et l'élimination d'ordre 0.

L'élimination liée à la cible tient compte de paramètres d'interaction entre l'AcMc et sa cible ainsi que du taux d'internalisation (de dégradation) du complexe. Le modèle TMDD complet n'a été appliqué que dans quelques situations seulement. En effet, la concentration de la cible et les quantités d'AcMc qui lui sont liées sont souvent manquantes. De plus, la vitesse exprimée en secondes de la liaison de l'AcMc à sa cible est d'un autre ordre de grandeur que celle de la cinétique d'élimination exprimée en jours. Des simplifications et les approximations du modèle complet de TMDD ont été largement développées, non seulement afin de décrire les concentrations sanguines d'AcMc, mais aussi ses concentrations tissulaires.

$$\frac{dC}{dt} = (\text{pharmacocinétique}) - k_{on} \cdot C \cdot R + k_{off} \cdot RC$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg} \cdot R - k_{on} \cdot C \cdot R + k_{off} \cdot RC$$

$$\frac{dRC}{dt} = k_{on} \cdot C \cdot R - k_{off} \cdot RC - k_{int} \cdot RC$$

Avec C, R et RC, les quantités d'anticorps libre, de cible antigénique libre et de complexes anticorps-cible ; k_{on} et k_{off} , les constantes d'association (second ordre) et de dissociation (premier ordre) de l'anticorps et de la cible ;

k_{syn} et k_{deg} , les constantes de production (ordre zéro) et d'élimination (premier ordre) endogène de la cible ; et k_{int} , la constante (premier ordre) de destruction des complexes. Lorsque la masse antigénique influence la pharmacocinétique de l'AcMc, la demi-vie d'élimination ne dépend plus seulement des constantes d'élimination et de transfert (k_{10} , k_{12} et k_{21}), mais aussi :

- du *turnover* de la cible (k_{in} et k_{out}) : les concentrations d'anticorps libres sont d'autant plus faibles que la quantité de cibles est élevée, car l'association anticorps-cible sera d'autant plus importante ;
- de l'interaction avec elle (k_{on} et k_{off}) : la demi-vie d'élimination sera augmentée si la dissociation des complexes est plus faible, ce qui correspond à une constante de dissociation ($KD = k_{off}/k_{on}$) plus faible.
- et (surtout) de l'élimination des complexes (k_{int}). En effet, la demi-vie d'élimination sera d'autant plus élevée que les complexes seront éliminés lentement par le système immunitaire (k_{int} faible).

Le modèle TMDD comporte un grand nombre de paramètres qui, pour être estimables, nécessitent des mesures de concentrations d'AcMc, de cible à l'état libre et des complexes de façon répétée et dense, ce qui est très rarement le cas. Le plus souvent, le modèle est simplifié pour diminuer le nombre de paramètres à estimer. Le modèle simplifié le plus fréquemment utilisé est celui de Michealis-Menten, habituellement utilisé pour décrire les équilibres enzymatiques, tels que :

$$\frac{dC}{dt} = (\text{pharmacocinétique}) - \frac{V_{max}}{C + K_m} \cdot C$$

L'élimination liée à la cible est alors fonction :

- d'une vitesse maximale (V_{max}) qui est le produit de k_{int} et de la quantité totale de cibles :

$$V_{max} = k_{int} \cdot (R + RC)$$

- d'une constante K_m , concentration correspondant à 50 % de V_{max} , et qui est fonction de k_{on} , k_{off} et k_{int} :

$$\frac{k_{int} + k_{off}}{k_{on}}$$

Le modèle Emax permet de calculer la concentration critique de non-linéarité (C_{CR}), la concentration en deçà de laquelle une élimination non-linéaire est observée [54] :

$$C_{CR} = \frac{V_{max}}{CL} = \frac{k_{int} \cdot (R + RC)}{CL}$$

La non-linéarité surviendra pour des concentrations d'autant plus basses que la masse antigénique sera élevée et/ou que la vitesse d'élimination des complexes anticorps-cible sera grande, et/ou que la clairance de l'anticorps à l'état libre sera faible.

Plus récemment, des modèles plus complexes dits « pharmacocinétiques physiologiques » (*physiological-*

based pharmacokinetics, PBPK) ont été proposés pour l'étude pharmacocinétique des AcMc utilisés en thérapeutique. Ces modèles visent à décrire mathématiquement selon une approche bayésienne, la succession des phénomènes anatomiques, physiologiques, physiques, et chimiques impliqués dans la pharmacocinétique [55, 56]. Un exemple de modèle PBPK complet récent comportait 16 compartiments tissulaires, chacun étant divisé en sous-compartiments (vasculaires, endosomaux, interstitiels et cellulaires), des paramètres caractéristiques d'espèce (souris, rat, singe et humain), ainsi que des coefficients de réflexion vasculaire pour différents tissus, diverses constantes d'association et de dégradation. La modélisation PBPK minimale est un compromis entre la modélisation compartimentale classique et la modélisation PBPK complète. Elle permet d'introduire dans les modèles des événements d'intérêt, sans avoir besoin de disposer de vastes collections d'estimations de paramètres physiologiques. Ce type de modélisation réductionniste permet de prendre en compte de nombreuses caractéristiques mécanistiques et conceptuelles du médicament AcMc. C'est par approche PBPK qu'il a été montré qu'un modèle bicompartmental était suffisant pour décrire la pharmacocinétique des anticorps (en dehors de leur interaction avec la cible antigénique) [57]. Cela est confirmé par le fait que le volume central des anticorps est le plus souvent proche de 3,5 litres, le volume sérique.

Le monitoring des anticorps en pratique clinique

Le suivi thérapeutique pharmacologique d'un médicament (STP) vise à ajuster la posologie individuellement en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques du patient. Elle permet d'atteindre une concentration efficace plus rapidement tout en minimisant la toxicité des médicaments. Les conditions préalables du STP d'un médicament donné sont un faible rapport bénéfice/risque, une grande variabilité d'exposition individuelle, une relation concentration-effet connue, l'absence d'autres critères permettant une adaptation posologique individuelle et la faisabilité sur le plan clinique. La variabilité pharmacocinétique interindividuelle de certains AcMc a été décrite dans un certain nombre d'études cliniques avec des conséquences pratiques potentielles variables.

Des concentrations plus élevées de rituximab ont été reliées à des taux de réponse plus élevés et une survie sans progression plus longue [58, 59]. Une étude de phase I à doses croissantes de cétuximab a révélé que les patients avec une réponse partielle/une maladie stable présentaient une éruption cutanée de grade supérieur et des concentrations résiduelles de cétuximab plus élevées que ceux présentant une maladie évolutive [60]. Récemment, les concentrations les plus élevées de l'olaratumab, AcMc anti-PDGFR α associé à la doxorubicine pour le traitement des sarcomes, ont été reliées à une amélioration de la survie globale [61]. Il en était de même pour le trémélimumab dans le traitement des mésothéliomes

avancés [62]. Dans les études d'enregistrement du trastuzumab et du ramucirumab pour le traitement du cancer gastrique avancé, la survie globale était plus courte chez les patients ayant des concentrations résiduelles plus basses, même en ajustant certains facteurs de risque de la maladie. Une étude récente, portant sur 1 582 patients porteurs de cancer du sein et de l'estomac provenant de 18 essais, a montré que les facteurs influençant la clairance étaient le poids corporel, le taux de transaminases, le taux d'albumine, le cancer gastrique et la présence de métastases hépatiques. Les paramètres pharmacocinétiques étaient similaires en cas de cancer du sein, qu'ils soient à un stade précoce ou tardif, mais la clairance était plus importante en cas de cancer gastrique à un stade avancé [63]. Une analyse récente de la relation exposition-réponse au nivolumab dans le cancer bronchique a suggéré une corrélation faible, même dans les situations de variations pharmacocinétiques interindividuelles marquées [64]. De même, aucune relation n'a été observée entre l'exposition et la réponse au daratumumab dans le traitement du myélome [65].

Conclusion

Les études pharmacocinétiques des AcMc sont donc essentielles lors du développement initial de l'AcMc, mais aussi lors des changements d'indications, la biodisponibilité pouvant être significativement modifiée par la masse tumorale, les conditions physiopathologiques et les associations médicamenteuses.

Take home messages

- Les anticorps monoclonaux utilisés à usage thérapeutique en cancérologie sont des IgG.
- Indépendamment du site de reconnaissance de l'antigène, la séquence protéique recombinante et les modifications post-traductionnelles associés aux procédés de production peuvent modifier l'immunogénicité, les propriétés pharmacocinétiques et les capacités d'un AcMc d'activer les fonctions effectrices immunitaires (CDC, ADCC).
- La pharmacocinétique et l'efficacité d'un AcMc peuvent être affectées par la charge antigénique, l'histologie tumorale, le syndrome inflammatoire, certains polymorphismes génétiques, l'allo-immunisation et les médicaments associés.

RÉFÉRENCES

- Schroeder JT, Bieneman AP, Chichester KL, et al. Decreases in human dendritic cell-dependent T(H)2-like responses after acute *in vivo* IgE neutralization. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 (4) : 896-901.e6.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV. Fcγ receptors as regulators of immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008 ; 8 (1) : 34-47.
- Pyzik M, Rath T, Lencer WI, Baker K, Blumberg RS. FcRn: the architect behind the immune and nonimmune functions of IgG and albumin. *J Immunol* 2015 ; 194 (10) : 4595-603.
- Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *Pharmacometr Syst Pharmacol* 2017 ; 6 (9) : 576-88.
- Wade N. Hybridomas: the making of a revolution. *Science* 1982 ; 215 (4536) : 1073-5.
- Cymer F, Beck H, Rohde A, Reusch D. Therapeutic monoclonal antibody N-glycosylation – Structure, function and therapeutic potential. *Biologicals* 2018 ; 52 : 1-11.
- Talotta R, Rucci F, Canti G, Scaglione F. Pros and cons of the immunogenicity of monoclonal antibodies in cancer treatment: a lesson from autoimmune diseases. *Immunotherapy* 2019 ; 11 (3) : 241-54.
- Baxter LT, Zhu H, Mackensen DG, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic model for specific and nonspecific monoclonal antibodies and fragments in normal tissues and human tumor xenografts in nude mice. *Cancer Res* 1994 ; 54 (6) : 1517-28.
- Flessner MF, Lofthouse J, Zakaria R. *In vivo* diffusion of immunoglobulin G in muscle: effects of binding, solute exclusion, and lymphatic removal. *Am J Physiol* 1997 ; 273 (6 Pt 2) : H2783-9.
- Cooper PR, Ciambone GJ, Kliwinski CM, et al. Efflux of monoclonal antibodies from rat brain by neonatal Fc receptor, FcRn. *Brain Res* 2013 ; 1534 : 13-21.
- Molthoff CF, Pinedo HM, Schluper HM, Nijman HW, Boven E. Comparison of the pharmacokinetics, biodistribution and dosimetry of monoclonal antibodies OC125, OV-TL 3, and 139H2 as IgG and F(ab')₂ fragments in experimental ovarian cancer. *Br J Cancer* 1992 ; 65 (5) : 677-83.
- Kingwell K. Drug delivery: new targets for drug delivery across the BBB. *Nat Rev Drug Discov* 2016 ; 15 (2) : 84-5.
- Bell DR, Watson PD, Renkin EM. Exclusion of plasma proteins in interstitium of tissues from the dog hind paw. *Am J Physiol* 1980 ; 239 (4) : H532-8.
- Wiig H, Kolmannskog O, Tenstad O, Bert JL. Effect of charge on interstitial distribution of albumin in rat dermis *in vitro*. *J Physiol* 2003 ; 550 (Pt 2) : 505-14.
- Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today* 2006 ; 11 (1-2) : 81-8.
- Wright A, Sato Y, Okada T, Chang K, Endo T, Morrison S. *In vivo* trafficking and catabolism of IgG1 antibodies with Fc associated carbohydrates of differing structure. *Glycobiology* 2000 ; 10 (12) : 1347-55.
- Kim J, Hayton WL, Robinson JM, Anderson CL. Kinetics of FcRn-mediated recycling of IgG and albumin in human: pathophysiology and therapeutic implications using a simplified mechanism-based model. *Clin Immunol* 2007 ; 122 (2) : 146-55.
- Kontermann RE. Strategies for extended serum half-life of protein therapeutics. *Curr Opin Biotechnol* 2011 ; 22 (6) : 868-76.
- Jin F, Balthasar JP. Mechanisms of intravenous immunoglobulin action in immune thrombocytopenic purpura. *Hum Immunol* 2005 ; 66 (4) : 403-10.
- Brekkan A, Jonsson S, Karlsson MO, Hooker AC. Reduced and optimized trial designs for drugs described by a target mediated drug disposition model. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2018 ; 45 (4) : 637-47.
- Gessner JE, Heiken H, Tamm A, Schmidt RE. The IgG Fc receptor family. *Ann Hematol* 1998 ; 76 (6) : 231-48.
- Gibiensky L, Passey C, Roy A, Bello A, Gupta M. Model-based pharmacokinetic analysis of elotuzumab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2016 ; 43 (3) : 243-57.
- Pivot X, Gligorov J, Muller V, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 (10) : 962-70.
- Zhao L, Ji P, Li Z, Roy P, Sahajwalla CG. The antibody drug absorption following subcutaneous or intramuscular administration and its mathematical description by coupling physiologically based absorption process with the conventional compartment pharmacokinetic model. *J Clin Pharmacol* 2013 ; 53 (3) : 314-25.
- Richter WF, Christianson GJ, Frances N, Grimm HP, Proetzel G, Roopenian DC. Hematopoietic cells as site of first-pass catabolism after subcutaneous dosing and contributors to systemic clearance of a monoclonal antibody in mice. *mAbs* 2018 ; 10 (5) : 803-13.
- Sanford M. Subcutaneous trastuzumab: a review of its use in HER2-positive breast cancer. *Target Oncol* 2014 ; 9 (1) : 85-94.

27. McDonald TA, Zepeda ML, Tomlinson MJ, Bee WH, Ivens IA. Subcutaneous administration of biotherapeutics: current experience in animal models. *Curr Opin Mol Ther* 2010 ; 12 (4) : 461-70.
28. Kota J, Machavaram KK, McLennan DN, Edwards GA, Porter CJ, Charman SA. Lymphatic absorption of subcutaneously administered proteins: influence of different injection sites on the absorption of darbepoetin alfa using a sheep model. *Drug Metab Dispos* 2007 ; 35 (12) : 2211-7.
29. Yamane-Ohnuki N, Satoh M. Production of therapeutic antibodies with controlled fucosylation. *mAbs* 2009 ; 1 (3) : 230-6.
30. Junttila TT, Parsons K, Olsson C, et al. Superior *in vivo* efficacy of afucosylated trastuzumab in the treatment of HER2-amplified breast cancer. *Cancer Res* 2010 ; 70 (11) : 4481-9.
31. Finlay WJJ, Coleman JE, Edwards JS, Johnson KS. Anti-PD1 'SHR-1210' aberrantly targets pro-angiogenic receptors and this polyspecificity can be ablated by paratope refinement. *mAbs* 2019 ; 11 (1) : 26-44.
32. Billiet T, Dreesen E, Cleynen I, et al. A genetic variation in the neonatal Fc-receptor affects anti-TNF drug concentrations in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 (10) : 1438-45.
33. Sachs UJ, Socher I, Braeunlich CG, Kroll H, Bein G, Santos S. A variable number of tandem repeats polymorphism influences the transcriptional activity of the neonatal Fc receptor alpha-chain promoter. *Immunology* 2006 ; 119 (1) : 83-9.
34. Passot C, Azzopardi N, Renault S, et al. Influence of FCGRT gene polymorphisms on pharmacokinetics of therapeutic antibodies. *mAbs* 2013 ; 5 (4) : 614-9.
35. Cartron G, Dacheux L, Salles G, et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002 ; 99 (3) : 754-8.
36. Ternant D, Berkane Z, Picon L, et al. Assessment of the influence of inflammation and FCGR3A genotype on infliximab pharmacokinetics and time to relapse in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet* 2015 ; 54 (5) : 551-62.
37. Borrero-Palacios A, Cebrian A, Gomez Del Pulgar MT, et al. Combination of KIR2DS4 and FcγRIIIa polymorphisms predicts the response to cetuximab in KRAS mutant metastatic colorectal cancer. *Sci Rep* 2019 ; 9 (1) : 2589.
38. Gavin PG, Song N, Kim SR, et al. Association of polymorphisms in FCGR2A and FCGR3A with degree of trastuzumab benefit in the adjuvant treatment of ERBB2/HER2-positive breast cancer: analysis of the NSABP B-31 trial. *JAMA Oncol* 2017 ; 3 (3) : 335-41.
39. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. 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.
40. Malik PRV, Hamadeh A, Phipps C, Edginton AN. Population PBPK modelling of trastuzumab: a framework for quantifying and predicting inter-individual variability. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2017 ; 44 (3) : 277-90.
41. Miller MA, Sullivan RJ, Lauffenburger DA. Molecular pathways: receptor ectodomain shedding in treatment, resistance, and monitoring of cancer. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 (3) : 623-9.
42. Fearon KC, Hansell DT, Preston T, et al. Influence of whole body protein turnover rate on resting energy expenditure in patients with cancer. *Cancer Res* 1988 ; 48 (9) : 2590-5.
43. Dirks NL, Meibohm B. Population pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010 ; 49 (10) : 633-59.
44. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther* 2012 ; 91 (4) : 635-46.
45. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010 ; 362 (15) : 1383-95.
46. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut* 2007 ; 56 (9) : 1226-31.
47. Bloem K, Hernandez-Breijo B, Martinez-Feito A, Rispens T. Immunogenicity of therapeutic antibodies: monitoring antidrug antibodies in a clinical context. *The Drug Monit* 2017 ; 39 (4) : 327-32.
48. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Therap* 2002 ; 24 (11) : 1720-40.
49. Herskovitz J, Ryman J, Thway T, et al. Immune suppression during preclinical drug development mitigates immunogenicity-mediated impact on therapeutic exposure. *AAPS J* 2017 ; 19 (2) : 447-55.
50. Chirmule N, Jawa V, Meibohm B. Immunogenicity to therapeutic proteins: impact on PK/PD and efficacy. *AAPS J* 2012 ; 14 (2) : 296-302.
51. Huang ZY, Chien P, Indik ZK, Schreiber AD. Human platelet FcγRIIIa and phagocytes in immune-complex clearance. *Mol Immunol* 2011 ; 48 (4) : 691-6.
52. 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.
53. Turner DC, Kondic AG, Anderson KM, et al. Pembrolizumab exposure-response assessments challenged by association of cancer cachexia and catabolic clearance. *Clin Cancer Res* 2018 ; 24 (23) : 5841-9.
54. Stein AM, Peletier LA. Predicting the onset of nonlinear pharmacokinetics. *Pharmacometr Syst Pharmacol* 2018 ; 7 (10) : 670-7.
55. Glassman PM, Balthasar JP. Physiologically-based pharmacokinetic modeling to predict the clinical pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2016 ; 43 (4) : 427-46.
56. Glassman PM, Balthasar JP. Physiologically-based modeling of monoclonal antibody pharmacokinetics in drug discovery and development. *Drug Metab Pharmacokinet* 2019 ; 34 (1) : 3-13.
57. Fronton L, Pilari S, Huisinga W. Monoclonal antibody disposition: a simplified PBPK model and its implications for the derivation and interpretation of classical compartment models. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2014 ; 41 (2) : 87-107.
58. Berinstein NL, Grillo-Lopez AJ, White CA, 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.
59. 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.
60. 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.
61. Jones RL, Mo G, Baldwin JR, et al. Exposure-response relationship of olaratumab for survival outcomes and safety when combined with doxorubicin in patients with soft tissue sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019 ; 83 (1) : 191-9.
62. Baverel P, Roskos L, Tatipalli M, et al. Exposure-response analysis of overall survival for tremelimumab in unresectable malignant mesothelioma: the confounding effect of disease status. *Clinical Transl Sci* 2019 ; 12 (5) : 450-8.
63. Quartino AL, Li H, Kirschbrown WP, et al. Population pharmacokinetic and covariate analyses of intravenous trastuzumab (Herceptin®), a HER2-targeted monoclonal antibody, in patients with a variety of solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019 ; 83 (2) : 329-40.
64. Feng Y, Wang X, Bajaj G, et al. Nivolumab exposure-response analyses of efficacy and safety in previously treated squamous or nonsquamous non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2017 ; 23 (18) : 5394-405.
65. Xu XS, Dimopoulos MA, Sonneveld P, et al. Pharmacokinetics and exposure-response analyses of daratumumab in combination therapy regimens for patients with multiple myeloma. *Adv Therap* 2018 ; 35 (11) : 1859-72.