

Étude de la relation concentration-efficacité du bevacizumab dans le traitement du cancer colorectal métastatique

Morgane Caulet, David Ternant
CNRS UMR 7292 GICC, Tours, France
morganecaulet@hotmail.fr

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ chimérique de 150 kDa. Le CDR (*Complementarity-Determining Region*) est d'origine murine et se lie sélectivement aux VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) qui sont des molécules dimériques impliquées dans l'angiogenèse. En se fixant au VEGF le bevacizumab en neutralise l'activité biologique.

Les traitements anti-angiogéniques, parmi lesquels le bevacizumab occupe une place majeure, ont démontré leur efficacité en cancérologie, en particulier dans le traitement du cancer colorectal métastatique (CCRM). Néanmoins, certains patients ne répondent pas au bevacizumab ; de plus, son efficacité est le plus souvent limitée dans le temps. Des travaux ont suggéré un « effet rebond » sur la progression tumorale après l'arrêt des traitements anti-angiogéniques. Inversement, le bénéfice d'un traitement de maintenance par le bevacizumab au-delà de la 1^{re} ligne de chimiothérapie vient d'être récemment démontré dans le cadre de l'étude TML [1].

Une meilleure compréhension des facteurs prédictifs de la réponse au bevacizumab représente un enjeu important pour le traitement des patients. Parmi ceux-ci l'étude de la relation dose-concentration-effet a été peu décrite. Il sera donc intéressant dans un premier temps d'étudier la relation dose-concentration (pharmacocinétique, PK) du médicament afin d'identifier les facteurs de variabilité interindividuelle de celle-ci et de relier la pharmacocinétique (distribution, métabolisme, élimination) à l'efficacité du bevacizumab (relation pharmacocinétique-pharmacodynamie) afin d'en optimiser l'utilisation.

Rappel sur la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux utilisés en pratique clinique sont des immunoglobu-

lines G (IgG). Ils possèdent certaines caractéristiques intéressantes pour leur utilisation thérapeutique : une bonne solubilité, une grande stabilité, une demi-vie généralement longue, une importante spécificité vis-à-vis de la cible et une absence de transformation en métabolites toxiques. Les mécanismes d'élimination de ces biomédicaments sont complexes et encore mal connus. De plus, leur immunogénicité pose un problème car la synthèse d'auto-anticorps peut modifier la pharmacocinétique des anticorps monoclonaux thérapeutiques en provoquant une élimination plus rapide, conduisant à une perte d'efficacité, comme cela est bien documenté avec les anti-TNF α utilisés dans les pathologies inflammatoires chroniques [2].

Distribution

D'une manière générale, la distribution aux tissus des anticorps monoclonaux semble être faible [3]. En raison de leur haut poids moléculaire (2,5 fois plus élevé que celui de l'albumine), leur diffusion passive à travers les parois vasculaires est limitée. La distribution aux tissus se fait surtout par transcytose via le FcRn (*cf infra*).

Élimination

Les mécanismes d'élimination des médicaments impliquent le plus souvent la filtration glomérulaire, la sécrétion biliaire et la transformation en métabolites. Pour les IgG, en raison de leur important poids moléculaire qui limite leur filtration glomérulaire, l'excrétion rénale est négligeable. De même, l'excrétion biliaire est inexistante. La majorité des IgG est éliminée via un catabolisme intracellulaire après endocytose passive (pinocytose) ou endocytose médiée par les Fc γ R (récepteur de la portion Fc des IgG). Cette dernière se fait après interaction de l'anticorps avec l'antigène. Il s'agit d'une élimination médiée par la cible. La variation au cours

du temps de la masse antigénique peut donc influencer sa pharmacocinétique.

Après la pinocytose, contrairement à la majorité des protéines, les IgG ne sont pas dégradées par les lysosomes mais recyclées. Ce recyclage est médié par le FcRn (*Neonatal Fc receptor*) [4]. Le FcRn est un récepteur de la portion Fc des IgG qui fait partie des molécules non classiques du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I. La fixation à la portion Fc est pH-dépendante grâce à la présence d'histidines sur les domaines CH2 et CH3 des IgG. Cette affinité est espèce-dépendante : le FcRn humain montre une importante affinité et spécificité pour les IgG humaines. Il présente une très faible affinité pour les IgG d'autres espèces comme la souris et le rat, ce qui explique la rapide élimination des anticorps entièrement murins [5].

Ce récepteur, majoritairement situé dans les compartiments vésiculaires intracellulaires, est présent dans plusieurs types de cellules parmi lesquelles les cellules endothéliales, les monocytes, les macrophages. Il est également exprimé, entre autres, au niveau de la barrière hémato-encéphalique, de l'épithélium glomérulaire et de l'épithélium intestinal. Après pinocytose et acidification de la vésicule, les IgG ainsi que l'albumine [6] se lient, avec une grande affinité, au FcRn et échappent ainsi à la dégradation. La fixation de l'albumine et des IgG au FcRn se faisant sur deux sites indépendants, il n'y a pas de compétition entre elles pour leur recyclage. Les IgG sont ainsi protégées de la dégradation lysosomiale. Les IgG et l'albumine captées par le FcRn sont ensuite recyclées, c'est-à-dire reconduites à la surface cellulaire apicale et/ou basale. La fusion de la vésicule avec la membrane plasmique s'accompagne d'une augmentation du pH ; les IgG, ainsi que l'albumine, se dissocient du FcRn et sont alors libérées dans le milieu extracellulaire. Le FcRn se retrouve alors temporairement exprimé en surface de la cellule, avant

d'être de nouveau internalisé. Le FcRn assure également le transfert des IgG d'un pôle à l'autre de la cellule et participe à leur distribution.

Ce mécanisme de recyclage explique la demi-vie longue des IgG (21 jours environ). Chez les souris n'exprimant pas le FcRn, la clairance d'élimination des IgG est approximativement multipliée par dix [7].

En raison de l'expression limitée du FcRn, les capacités de recyclage médié par ce récepteur sont limitées. Cependant, la concentration moyenne d'IgG endogènes dans le plasma chez l'homme est d'environ 10 g/L. Après injection de bevacizumab à la dose de 5 mg/kg, sa concentration plasmatique ne dépasse pas une centaine de mg/L, ce qui représente une concentration relativement faible comparée à celle des IgG totales endogènes. On peut donc penser que ce mode de recyclage lié au récepteur FcRn n'est pas saturé par l'administration de bevacizumab.

L'immunogénicité des IgG thérapeutiques peut entraîner le développement d'anticorps dirigés contre les anticorps thérapeutiques et en accélérer l'élimination. Il est raisonnable de penser que, face à une exposition croissante dans le temps à un anticorps thérapeutique, le risque d'immunisation sera majoré ; l'anticorps thérapeutique sera alors éliminé plus rapidement. Ces phénomènes sont bien connus en pharmacologie, cependant aucune étude ne les décrit précisément en cancérologie.

Biomarqueurs de l'efficacité du bevacizumab

Afin d'optimiser l'utilisation du bevacizumab, il est important de trouver des biomarqueurs précoces de son efficacité. Un biomarqueur est une caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme indicateur de processus physiologiques normaux, ou pathologiques ou de l'action des médicaments d'après la définition du *National Institute of Health* de 1998.

Idéalement, les biomarqueurs d'efficacité des anticorps monoclonaux sont leur cible antigénique. Cependant, la relation entre la cible et l'efficacité des anticorps thérapeutiques est complexe. Il a été rapporté que l'administration de bevacizumab augmente les concentrations totales de VEGF, alors que celle du VEGF libre est diminuée. L'explication est peut-être mixte : – l'élimination du VEGF sous forme de complexe serait plus lente que celle du VEGF libre ;

– en raison de la raréfaction capillaire induite par le bevacizumab, l'accumulation de facteurs hypoxiques (HIF) conduirait à l'augmentation de la production de VEGF ;

– un échange inter-compartmental de VEGF et d'anti-VEGF pourrait également expliquer ce phénomène [8]. Le médicament s'extravaserait pour se lier au VEGF interstitiel puis rejoindrait la circulation sanguine, augmentant ainsi la concentration observée de VEGF. Les variations de concentration sanguine de VEGF sont cependant difficiles à analyser, les techniques Elisa utilisées ne distinguant pas toujours, selon les études, la forme libre du VEGF de sa forme liée. Pour ces raisons, les variations de concentration de VEGF ne semblent pas être un biomarqueur pertinent.

Étude de la pharmacocinétique du bevacizumab

La PK du bevacizumab dans le traitement des tumeurs a été explorée dans un nombre restreint d'études.

Dans une étude de phase 1, Gordon *et al.* [9] ont décrit la PK du bevacizumab par analyse non compartimentale. La PK du bevacizumab était caractérisée par une faible clairance et une longue demi-vie d'élimination (21 jours). L'élimination semblait linéaire (c'est-à-dire avec une clairance constante, non dépendante de la dose) pour des doses de bevacizumab comprises entre 0,3 et 10 mg/kg. L'élimination était par contre plus importante à la dose la plus faible de 0,1 mg/kg. Dans cette population de patients atteints d'un cancer solide avancé réfractaire à plusieurs traitements, on peut supposer que la quantité de VEGF à neutraliser est importante et qu'une masse tumorale élevée provoque une élimination médiée par la cible, non-négligeable à cette faible dose.

Lu *et al.* [10] ont décrit la PK du bevacizumab chez 491 patients traités pour différents types de cancers et inclus dans 8 études de phase 1 à 3, avec des doses administrées comprises entre 1 et 20 mg/kg et un délai entre deux administrations de une à trois semaines. La PK était décrite à l'aide d'un modèle à deux compartiments avec une élimination linéaire. Le poids et le sexe du patient expliquaient une partie de la variabilité inter-individuelle de la clairance d'élimination du bevacizumab et du volume du compartiment central. Une albuminémie faible était également associée à une clairance plus importante du bevacizumab (cela est probablement expliqué par le système de recyclage

commun de l'albumine et des IgG, l'albuminémie étant un reflet de l'activité du FcRn).

La PK du bevacizumab a été étudiée chez 680 patients atteints d'un cancer du côlon de stade 2 ou 3 traités pendant 1 an par bevacizumab en situation adjuvante (5 mg/kg toutes les 2 semaines pendant 1 an avec mFOLFOX6) [11]. Les résultats étaient similaires à ceux de l'étude précédente de Lu *et al.*

La pharmacocinétique du bevacizumab a donc été relativement peu étudiée dans le CCRm ; les résultats disponibles traduisent une importante variabilité inter-individuelle. Une meilleure description de cette variabilité permettrait de comprendre les facteurs influençant la PK et pouvant affecter la réponse au traitement.

Projet : étude de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie du bevacizumab le cancer colique métastatique

Les données de notre analyse sont issues d'une étude prospective, multicentrique ayant porté sur l'évaluation de l'échographie de contraste pour déterminer la réponse précoce au bevacizumab en 1^{re} ligne chez des patients atteints d'un CCRm et ayant au moins une lésion hépatique accessible à l'échographie. Cette étude a inclus 137 patients, qui ont eu 5 prélèvements sanguins destinés à la mesure des concentrations sériques de bevacizumab par une technique Elisa. Cette technique, qui évalue la fraction biologiquement active du bevacizumab, a été mise au point par le laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Tours [12].

Nous étudierons dans un premier temps les facteurs expliquant la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques par une analyse de PK de population.

Puis dans un second temps nous étudierons la relation entre la PK du bevacizumab et son efficacité thérapeutique en termes de réponse tumorale (définie sur les critères RECIST), de survie sans progression et de survie globale.

Enfin nous rechercherons une relation entre la PK et les paramètres évalués lors des échographies de contraste.

Notre hypothèse est qu'une évaluation précise de la pharmacocinétique du bevacizumab pourrait être corrélée à l'efficacité de ce traitement dans le CCRm. Ce travail pourrait permettre une administration plus rationnelle de ce médicament.

Liens d'intérêts : M. Caulet : Bourse Roche Tumeur et Angiogenèse 2012.

Références

1. Bennouna J, et al. *Lancet Oncol* 2013 ; 14: 29-37.
2. Nanda KS, et al. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 40-7.
3. Wang W, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2008 ; 84 : 548-58.
4. Brambell FW, et al. *Nature* 1964 ; 203 : 1352-4.
5. Ober RJ, et al. *Int Immunol* 2001 ; 13 : 1551-9.
6. Chaudhury C, et al. *J Exp Med* 2003 ; 197 : 315-22.
7. Junghans RP, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 5512-6.
8. Stefanini MO, et al. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 9886-94.
9. Gordon MS, et al *J ClinOncol* 2001 ; 19 : 843-50.
10. Lu JF, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008 ; 62 : 779-86.
11. Li J, et al. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 ; 71 : 575-80.
12. Ternant D, et al. *Ther Drug Monit* 2010 ; 32 : 647-52.

