

Cours de Pharmacocinétique
UE 18 Pk – DFGSP3

Pr Angelo PACI
Service de Pharmacologie – Institut Gustave Roussy
Pharmacocinétique – Pharmacie clinique
angelo.paci@universite-paris-saclay.fr

ENSEIGNEMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

DFGSP3

- Cours 1 : Rappels des fondamentaux en Pharmacocinétique
- Cours 2 : Doses répétées IV bolus
- Cours 3 : Doses répétées voie orale
- Cours 4 : Variabilité pharmacocinétique
- Cours 5 : Pharmacocinétique non linéaire
- **Cours 6 : Pharmacocinétique des biothérapies**
- Cours 7 : Interactions médicamenteuses et suivi thérapeutique
- Cours 8 : Protocoles d'études pharmacocinétiques

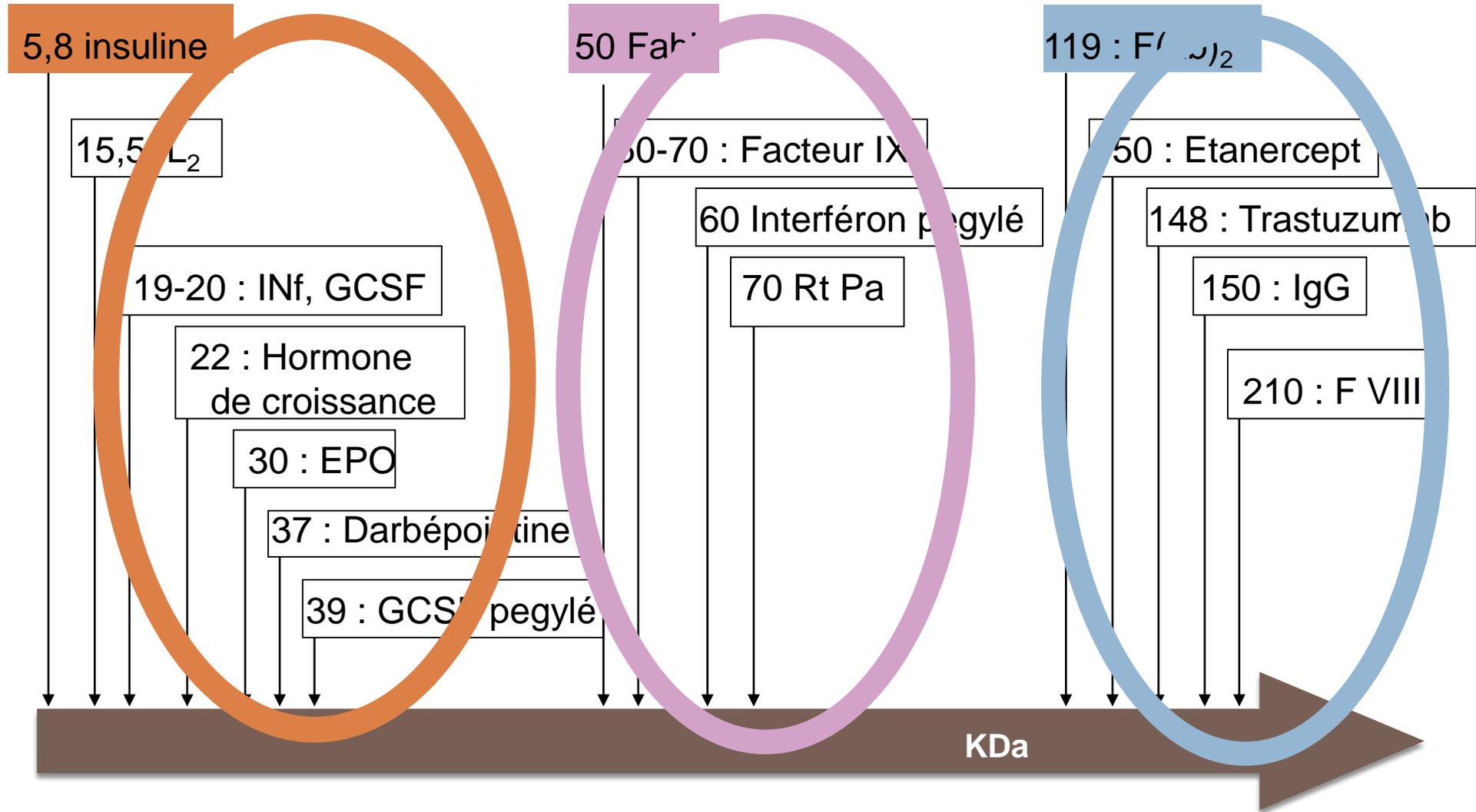
Cours 6

Pharmacocinétique des biothérapies

Biothérapies / Biomédicaments

- + de 200 spécialités : infectiologie, oncologie, hémostase, neurologie, inflammation & maladies auto-immunes,...
- Protéines de plus de 20 AA de 5 à 200 kDa
 - Insulines
 - Anticorps monoclonaux : anti TNF α , anti-EGFR, anti-VEGF, anti-HER2, Fragments Fab d'anticorps : Ex : abciximab, certolizumab pégol
 - Protéines de fusion : étanercept, abatacept
 - Cytokines : IL2, interférons α , β
 - Facteurs de croissance glycosylés : EPO, G-CSF, romiplostim
 - Facteurs de coagulation (facteur VII, VIII, IX)
 - Hormone de croissance
 - Enzymes : altéplase, ténecteplase, asparaginase, α -glucosidase

Particularités : masses molaires (MM)

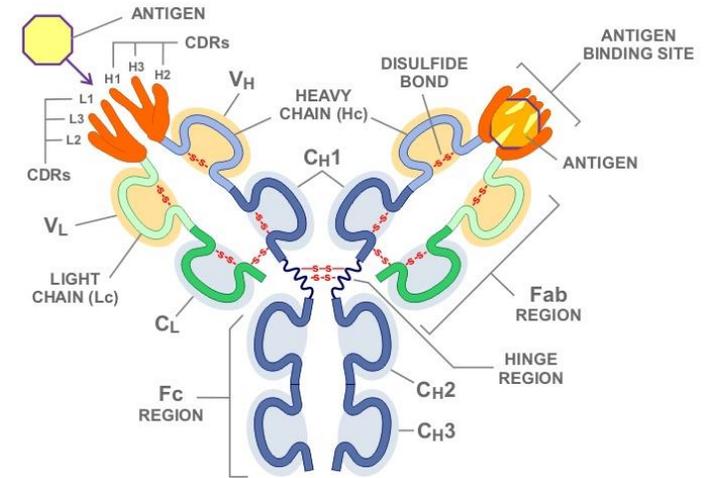


PARTIE 1 : MM > 90 KDA

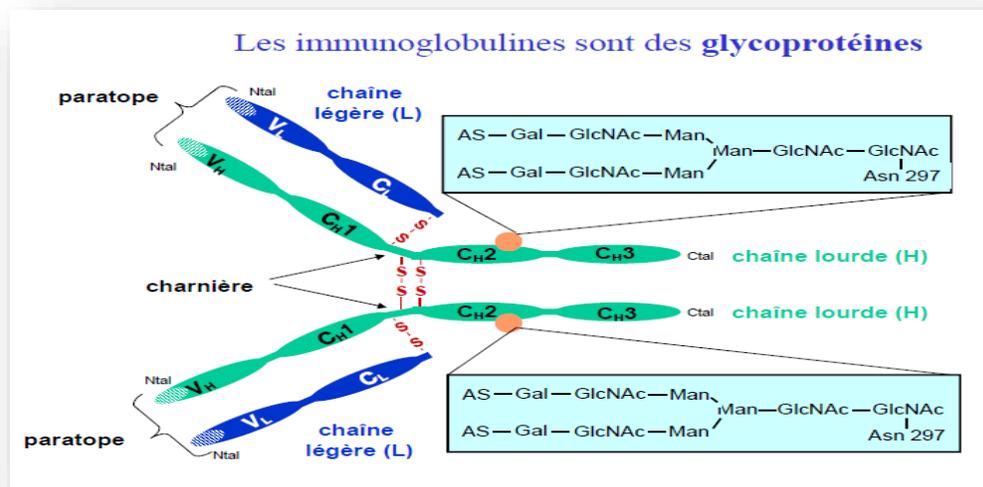
- I) Structure des Mabs, Cepts et autres
- II) Relation Structure – Activité & PK
- III) Particularités PK vs petites molécules
- IV) Phases AD(M)E
- V) PK des Mabs, Cepts et autres

Structure détaillée

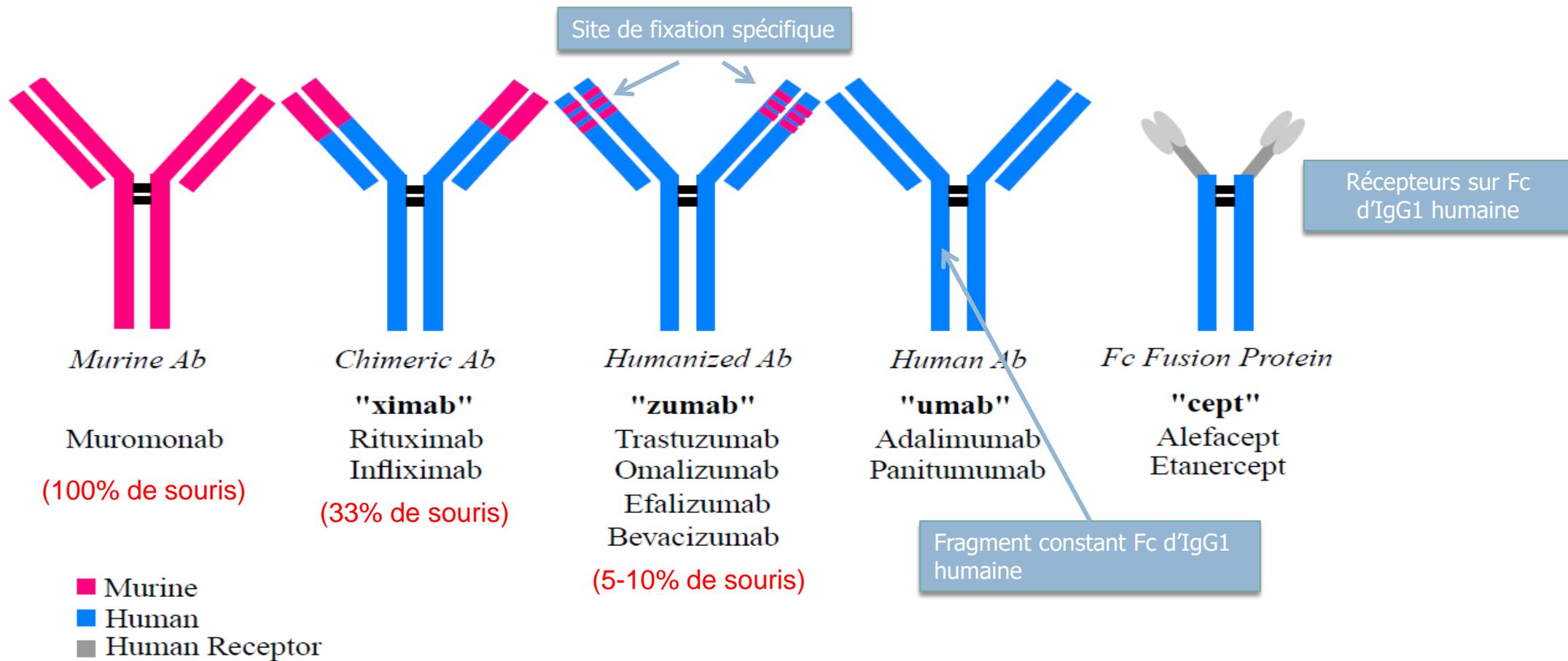
- Ce sont des Glycoprotéines (IgG) de MM \approx 150 kDa
- Des hétérodimères de chaînes lourdes (H) et légères (L)
- 4 chaînes polypeptidiques composées de 8 domaines constants (C_H et C_L) et de 4 domaines variables (V_H et V_L)
- Un fragment Fc (crystallisable) et deux Fab (antigen binding)
- IgG1 principalement et IgG2 et IgG4



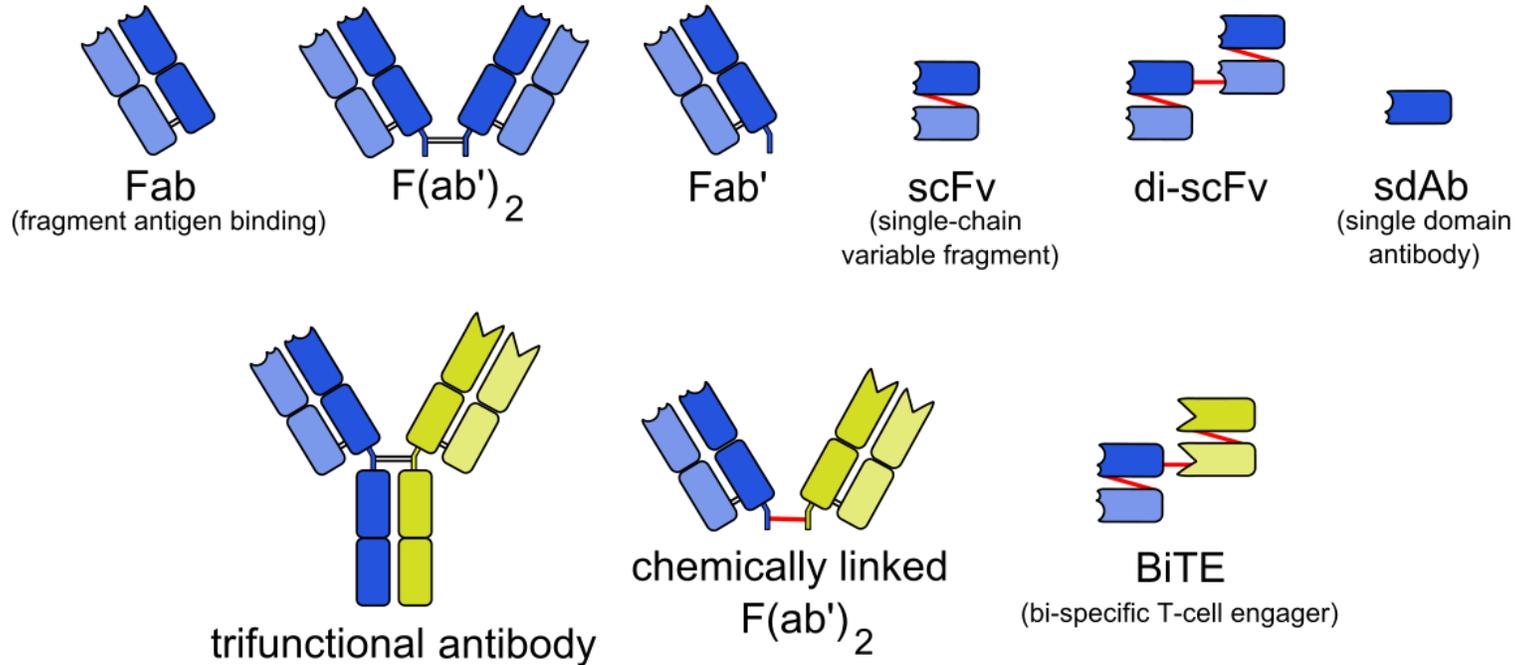
Janeway, Immunobiology : The immune System in Health and disease, 2001



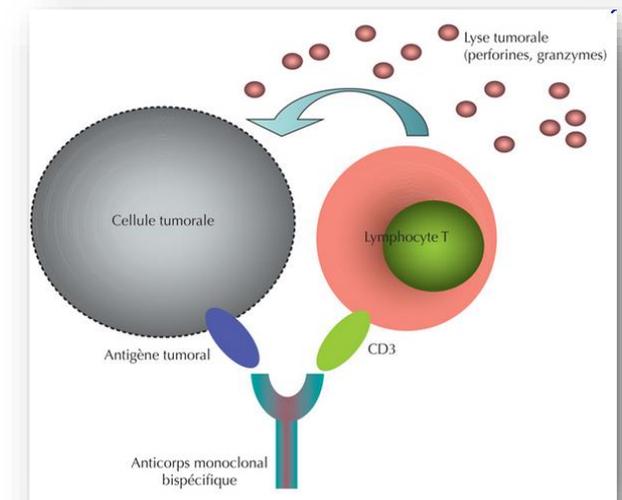
I) STRUCTURE DES MABS, CEPTS ET AUTRES



I) STRUCTURE DES MABS, CEPTS ET AUTRES

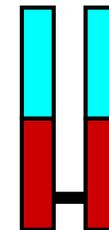
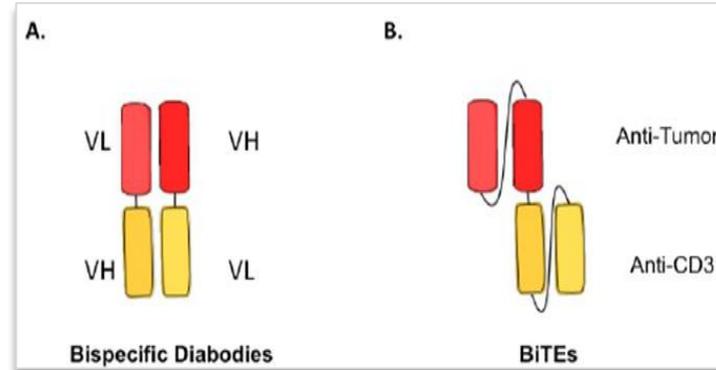
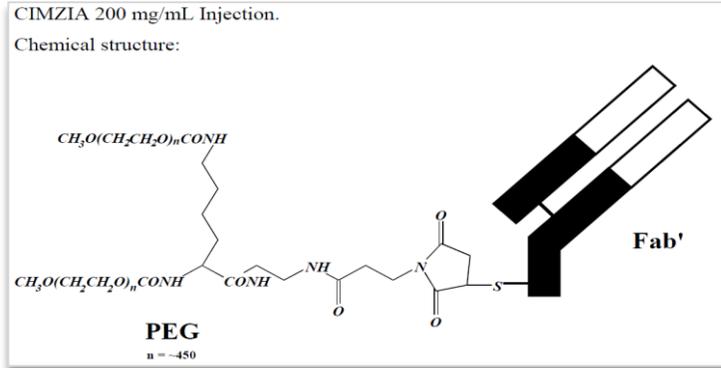


Les anticorps bispécifiques : deux sites de fixation pour deux déterminants antigéniques distincts, mais Fc commun

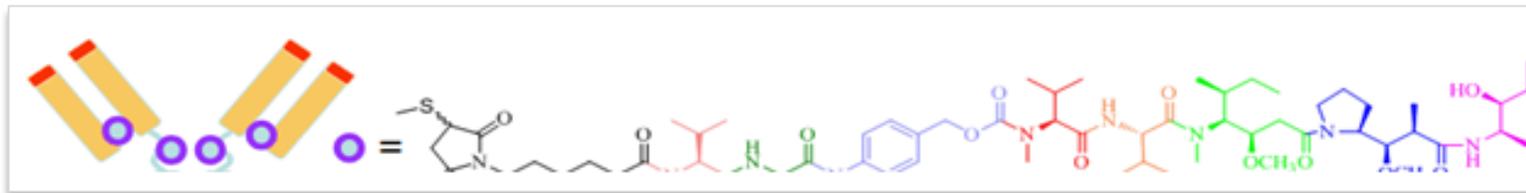


I) STRUCTURE DES MABS, CEPTS ET AUTRES

Certolizumab pégol:
40KDa de MéthoxyPEG ramifié + Fab' = 90,8KDa

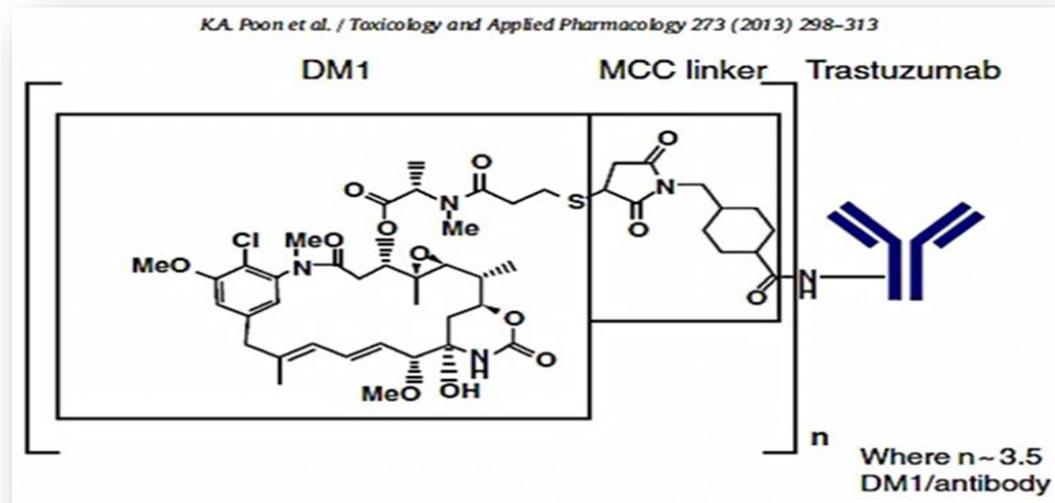


Fab : Abciximab; MM = 45 KDa
→ cinétique classique d'une protéine avec catabolisme et filtration/catabolisme rénal



Brentuximab vedotin : Lymphome hodgkinien CD30+ récidivant ou réfractaire
:internalisation du complexe et libération du cytotoxique

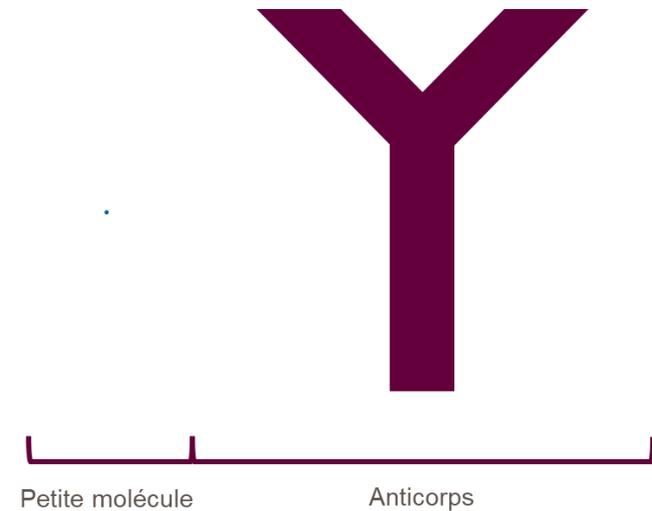
I) STRUCTURE DES ADC



ADC ou Antibody Drug Conjugate

Fc substitué

Trastuzumab- Emtansine ou T-DM1 (Kadcyla®)



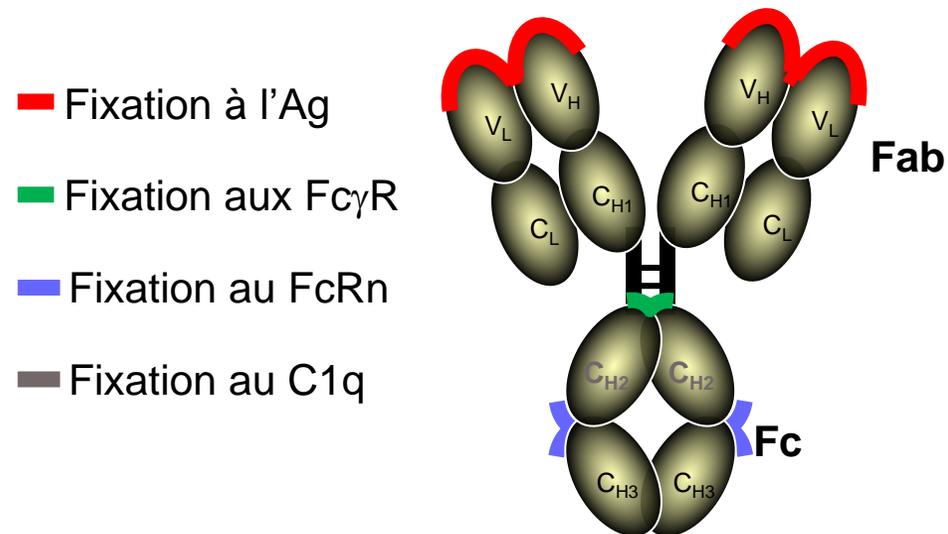
PARTIE 1 : MM > 90 KDA

- I) Structure des Mabs, Cepts et autres
- II) Relation Structure – Activité & PK
- III) Particularités PK vs petites molécules
- IV) Phases AD(M)E
- V) PK des Mabs, Cepts et autres

AcM thérapeutiques Relation structure / fonction

13

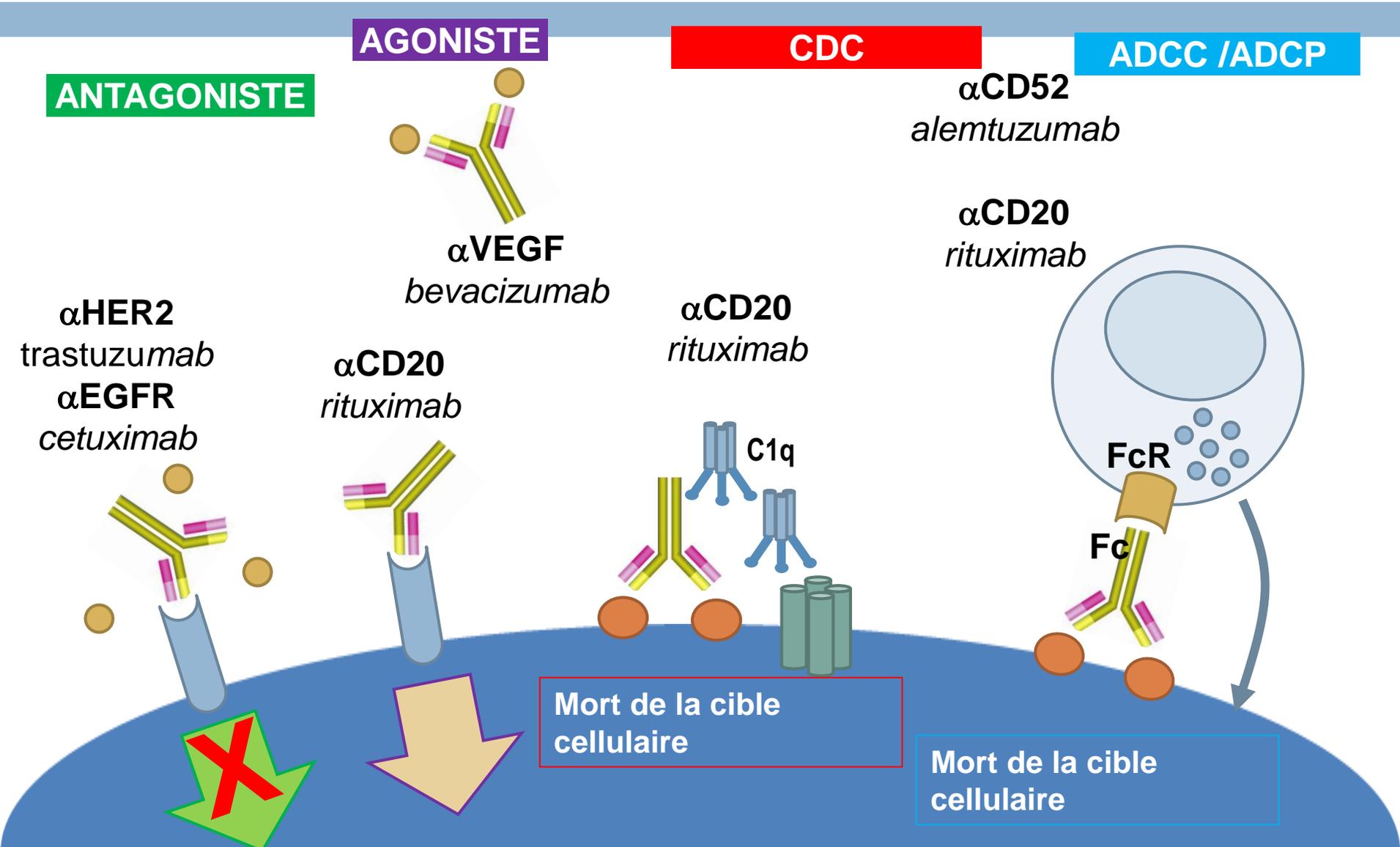
- Dualité fonctionnelle d'un AcM thérapeutiques
 - ▣ AcM se fixe **sur une cible spécifique**
 - ▣ AcM peut se fixer **aussi potentiellement sur les FcR**
 - ▣ AcM peut se fixer au la protéines du complément C1q
 - ▣ Pour les IgG **fixation sur FcRn (R. Fc néonatal)**



Cette capacité à se lier ou non à ces différents sites aura un impact sur le pharmacodynamie et la pharmacocinétique des l'AcM thérapeutiques

AcM thérapeutiques Relation structure / fonction

14



Déterminants de l'activité et de la PK des Mabs et Cepts (avec Fc)

Les déterminants de la relation structure - Pk :

- Fab : Distribution fonction de la cible, charge/pi, liaison off-target
- Fc : FcγR et FcRn
- N-glycannes : influence sur la distribution et clairance

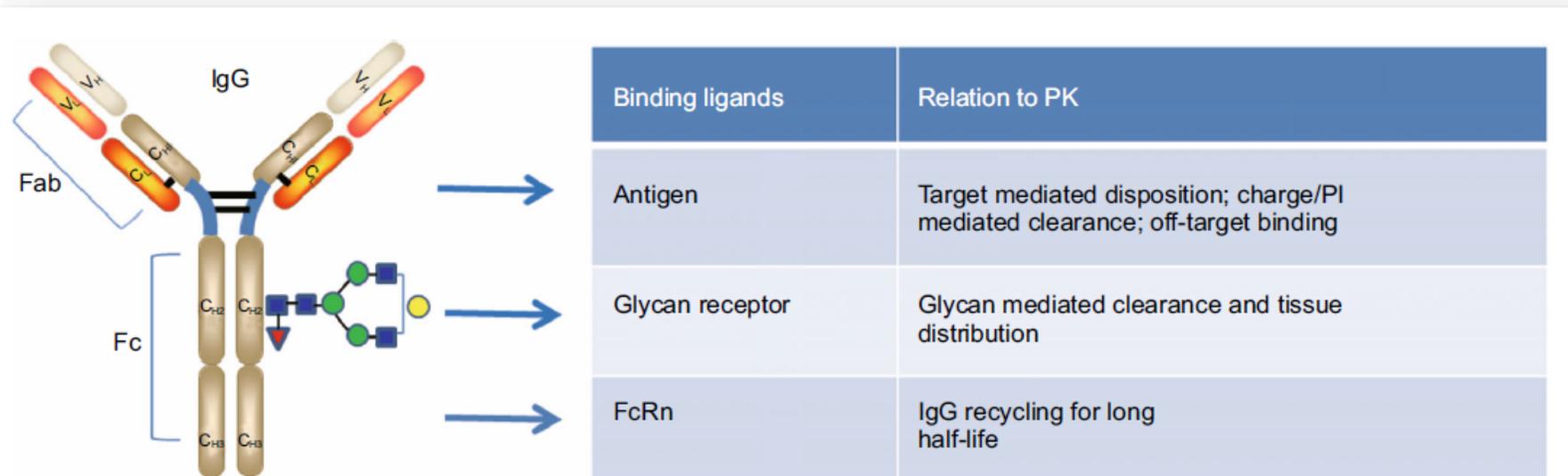


Figure 1. Antibody features that contribute to PK properties.

Liming Liu Protein cell 2017

LIAISON Fc - FcRn

Voie de sauvetage par le FcRn ou récepteur de Brambell :

La liaison de Fc peut être protectrice et limiter le catabolisme lysosomal des Mabs et des cepts car la fraction Fc se lie aux récepteurs Fc néonatal (FcRn) présents sur les cellules : Endothélium vasculaire, monocytes, macrophages, cellules dendritiques, hépatocytes, *epithelia* intestinaux et rénaux

Ce mécanisme permet le maintien de concentrations suffisantes dans le plasma pour le maintien de l'immunité de long terme et permet également le transport transplacentaire des IgG maternelles

LIAISON FC - FCrN

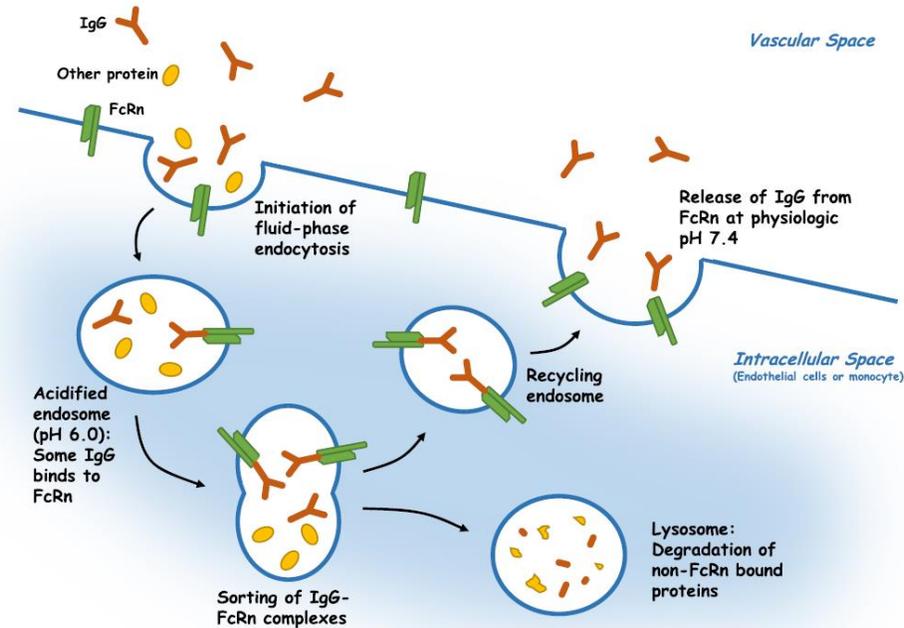
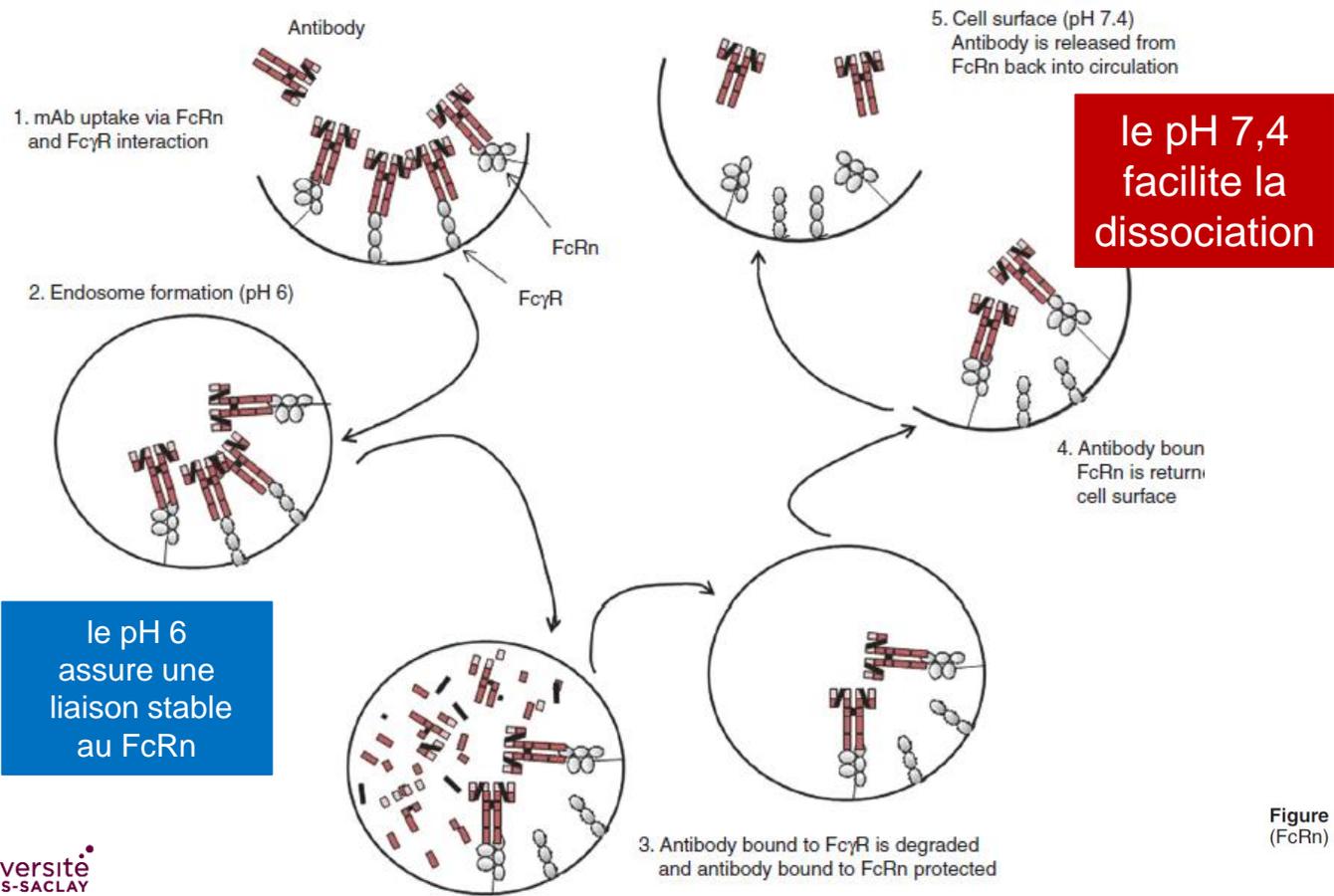
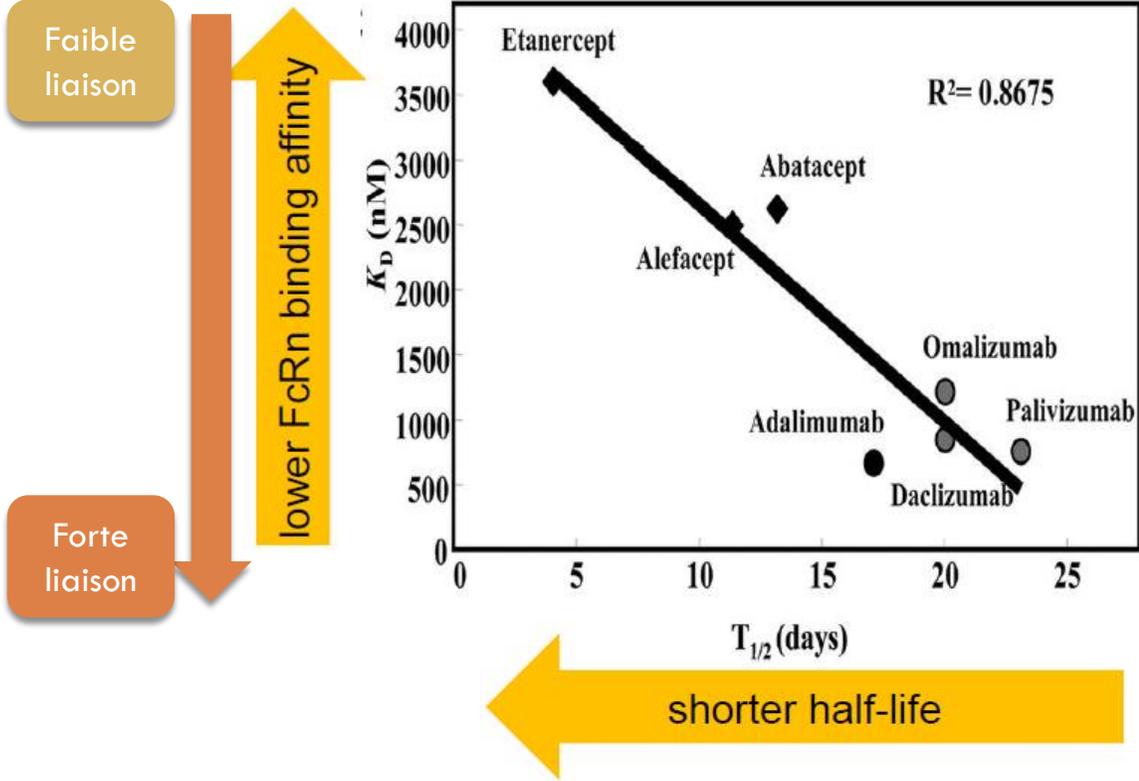


Figure 3 Protection of immunoglobulin G (IgG) molecules from lysosomal degradation by the neonatal fragment crystallizable-receptor (FcRn) salvage pathway.

LIAISON FC - FC_{RN}

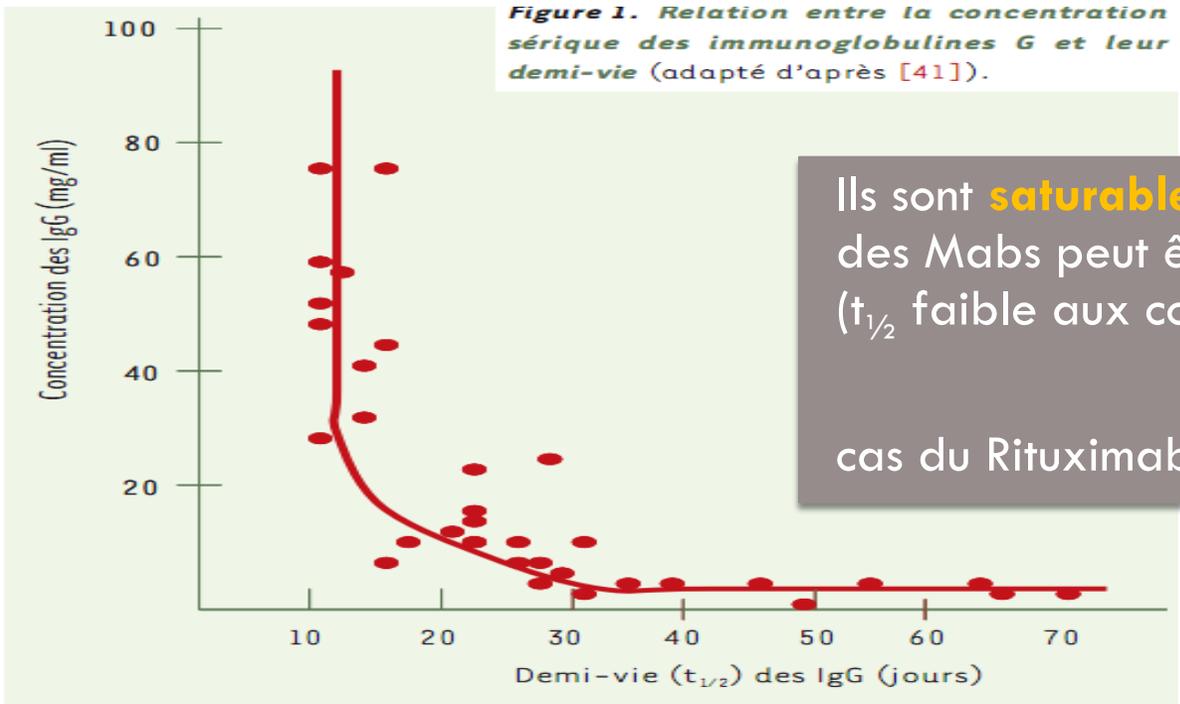


Les récepteurs FcRn **protègent** les IgG du catabolisme

→ IgG : $t_{1/2} = 21j$ contre 2 à 7j pour les autres Ig

Suzuki T et al: Importance of neonatal FcR in regulating the serum half-life of therapeutic proteins containing the Fc domain of human IgG1: a comparative study of the affinity of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins to human neonatal FcR. J Immunol 2010; 184: 1969-1976

LIAISON FC - FcRn



Ils sont **saturables**, ainsi le catabolisme des Mabs peut être dose-dépendant ($t_{1/2}$ faible aux concentrations élevées)
cas du Rituximab entre 1 et 10 mg/kg

Les Mabs murins se lient peu à FcRn, d'où leur clairance plus élevée que celle des Mabs humains (ex : muromomab – CD3 $t_{1/2} = 1$ j)

PROPRIÉTÉS DES SOUS-CLASSES D'IgG

20

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Masse moléculaire (kDa)	146	146	170	146
Concentration sérique (g/l)	6,98	3,8	0,51	0,56
Demi-vie (jours)	21	21	7 à 21	21
Passage placentaire	++++	++	++/++++	+++
Type d'antigène				
- Protéique	++	+/-	++	++
- Polysaccharides	+	+++	+/-	+/-
- allergène	+	-	-	++
Activation du complément	++	+	+++	-

PROPRIÉTÉS DES SOUS-CLASSES D'IgG

21

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Fixation aux FcyR				
FcyRI (CD64) - forte affinité	+++	-	+++++	++
FcyRIIa _{H131} (CD32a)	+++	++	+++++	++
FcyRIIa _{R131} (CD32a)	+++	+	+++++	++
FcyRIIb/c (CD32b)	+	-	++	+
FcyRIIIa _{F158} (CD16a)	++	-	+++++	-
FcyRIIIa _{V158} (CD16a)	+++	+	+++++	++
FcyRIIIb (CD16b)	+++	-	+++++	-
FcyRn	+++	+++	++/++++	+++

CHARGE ET POINT ISOÉLECTRIQUE : AA CHARGÉS

La **charge** est définie par le pl (point isoélectrique) :

Pour les IgG : $pI = 7,3 \pm 1,2$ (5,3 – 9,4)

Si $pH_{local} < pI \Rightarrow$ prédominance de charge \oplus

Si $pH_{local} > pI \Rightarrow$ prédominance de charge \ominus

En général, la **cationisation** diminue la $t_{1/2}$ et donc l'exposition, tandis que l'**anionisation** augmente $t_{1/2}$

A l'inverse, la **cationisation** augmente la clairance et diminue l'exposition, tandis que l'**anionisation** diminue la clairance et augmente l'exposition

Importance de la séquence et de la présence d'AA chargés

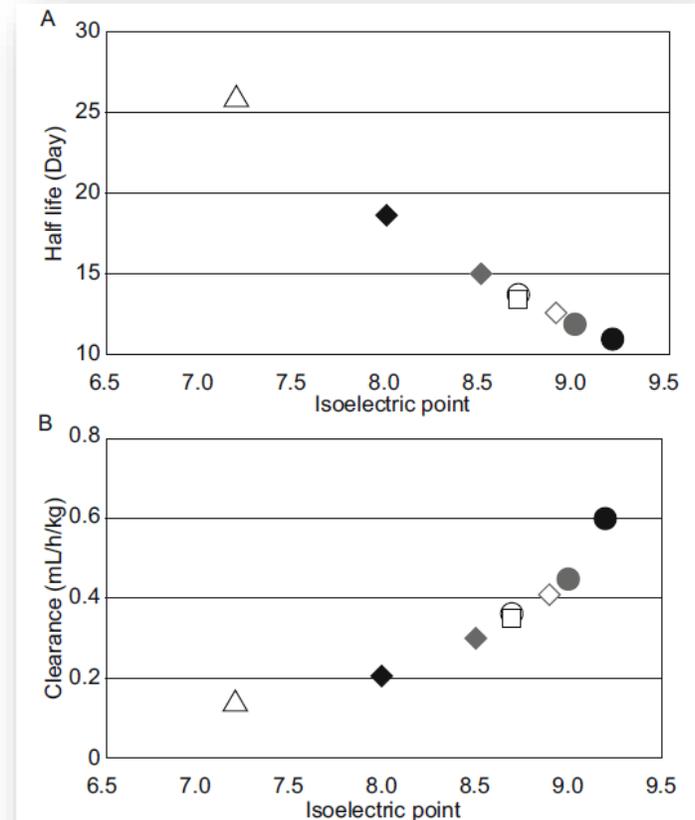
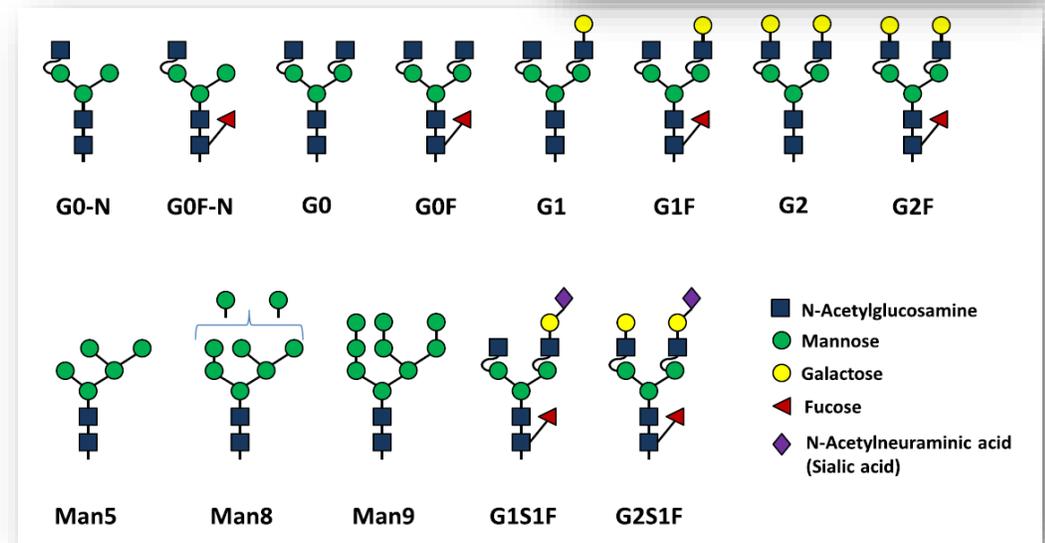
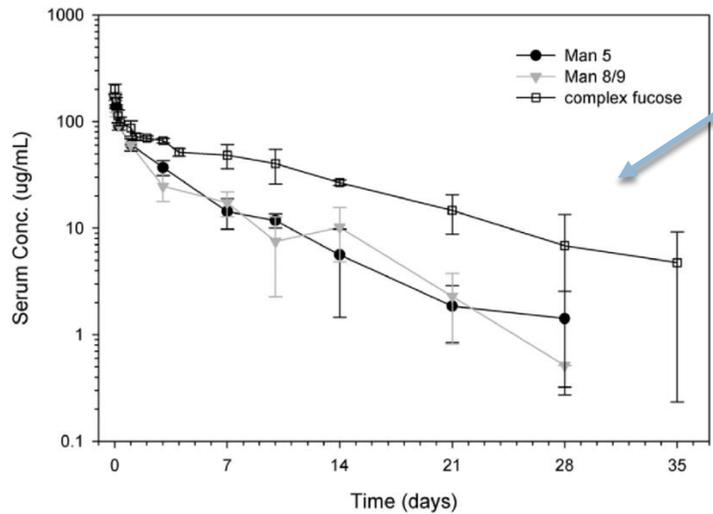
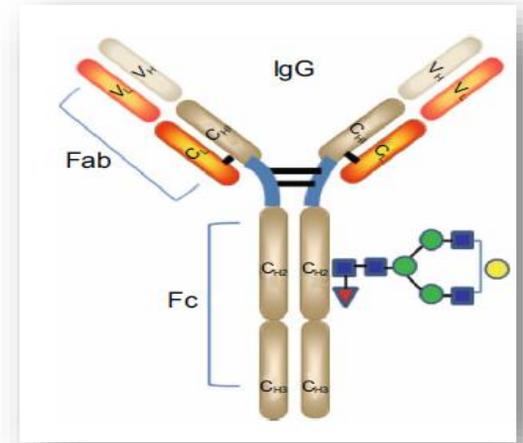


Figure 3. Relationship between charge/pI and half-life and clearance in PK of mAbs. Reproduced from Igawa

GLYCOSYLATION

- La **glycosylation** de Fc influence :
 - le **pI**
 - la **stabilité** de la molécule vis-à-vis de la T° et de la protéolyse (→ modification PK)
 - lors de la préparation, des modifications post-traductionnelles (glycosylation, phosphorylation) peuvent survenir et modifier la **PK** (biosimilaires)
 - diminue **l'immunogénicité** (pas d'immunogénicité liée au domaine F_c)
 - peut **vectoriser** vers des récepteurs spécifiques (mannose +++)

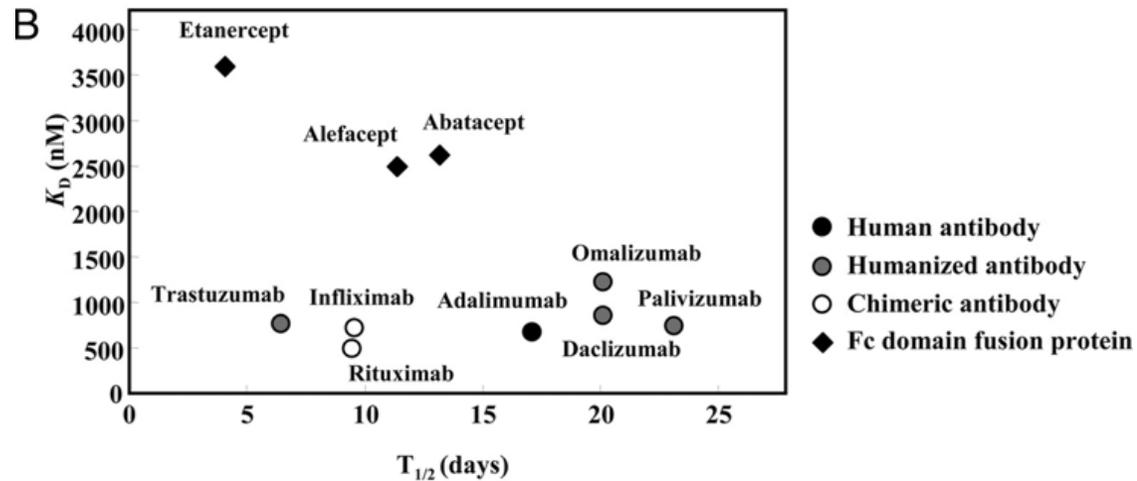


PARTIE 1 : MM > 90 KDA

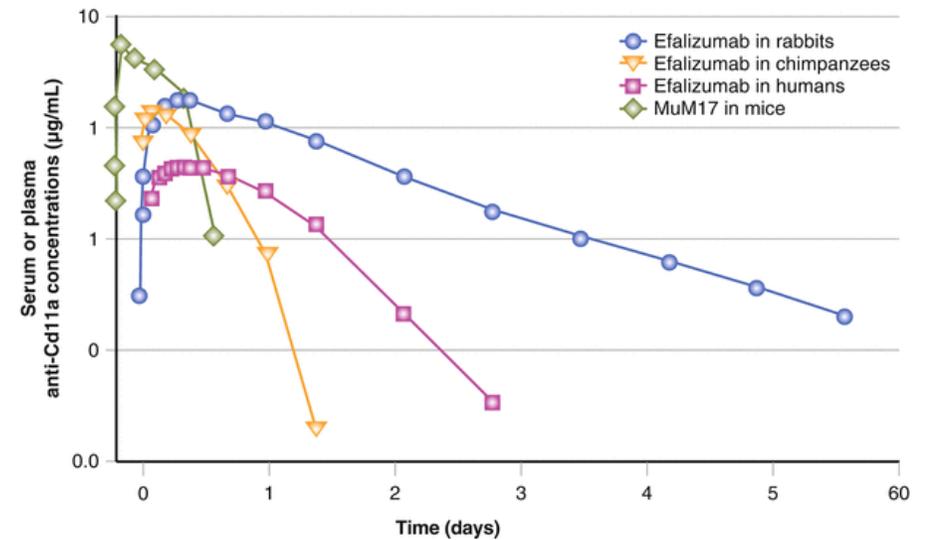
- I) Structure des Mabs, Cepts et autres
- II) Relation Structure – Activité & PK
- III) Particularités PK vs petites molécules
- IV) Phases AD(M)E
- V) PK des Mabs, Cepts et autres

DISCORDANCE INTER-ESPÈCES

- Modification de l'expression et la vitesse de renouvellement de la cible,
- Modification de l'affinité Mab / cible et Mab / FcRn,
- Modification du caractère immunogène en doses répétées



Suzuki, The Journal of Immunology, 2010



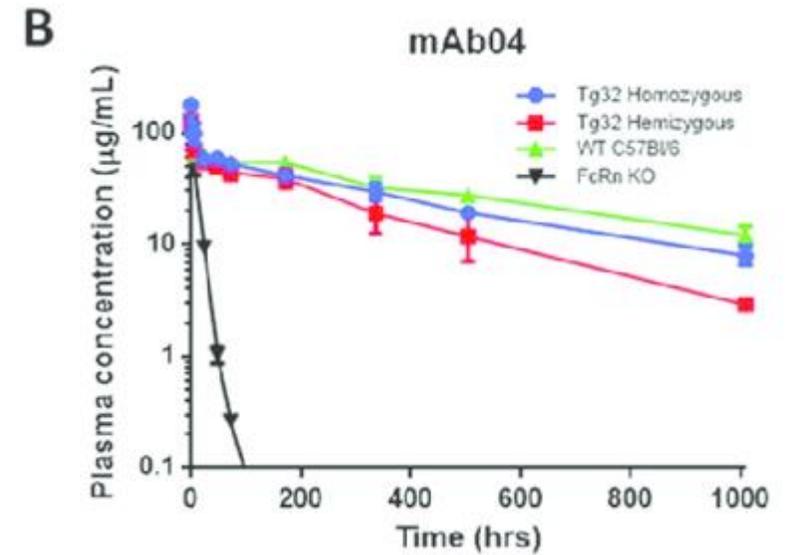
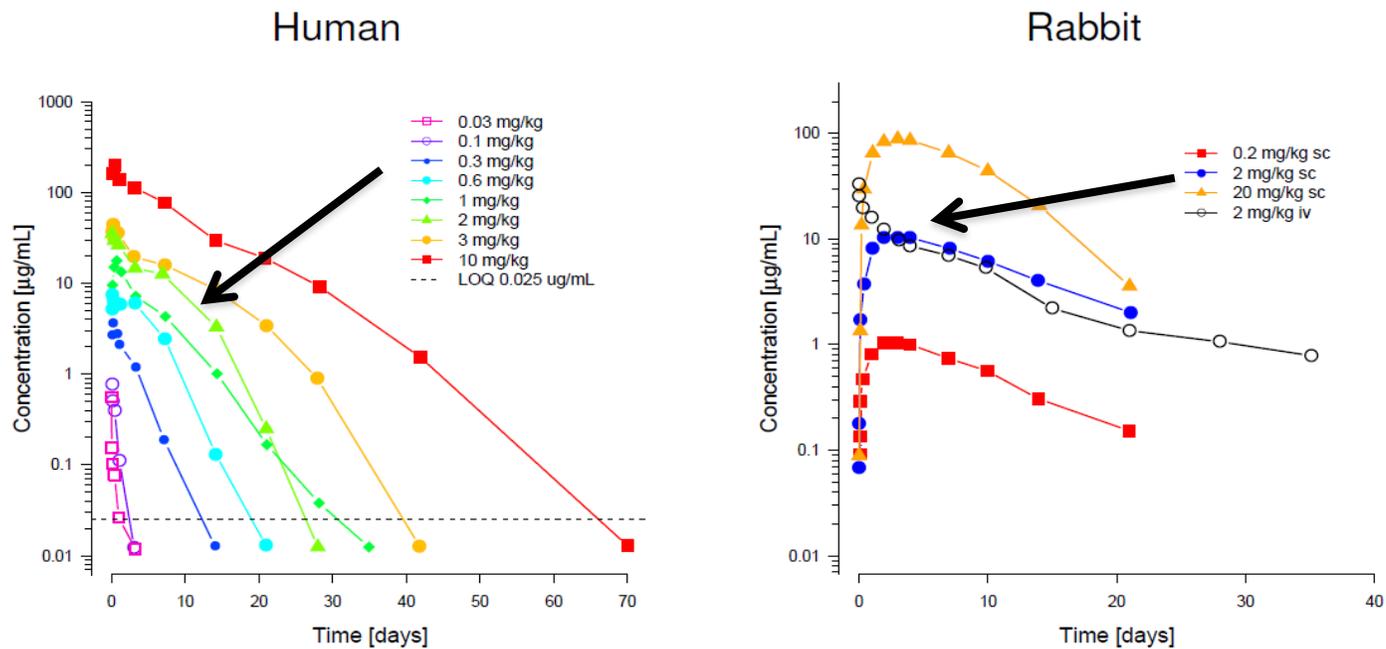
Davis, Pharmaceutical biotechnology, 2013

DISCORDANCE INTER-ESPÈCES

En préclinique : Modèles animaux pour PK

□ Utilisation de courbes d'allométrie pour extrapolation à l'Homme, mais problèmes de **linéarité**

Ex : linéarité chez le lapin, pas chez l'homme



Avery, mAbs, 2016

Devenir du médicament

27

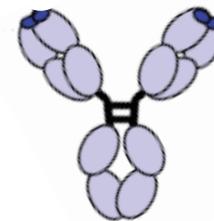
- Médicaments « classiques » :

- Libération
- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Excrétion



- Phases pertinentes :

- (Libération)
- (Absorption)
- **Distribution**
- Métabolisme = **Elimination**
- (Excrétion)



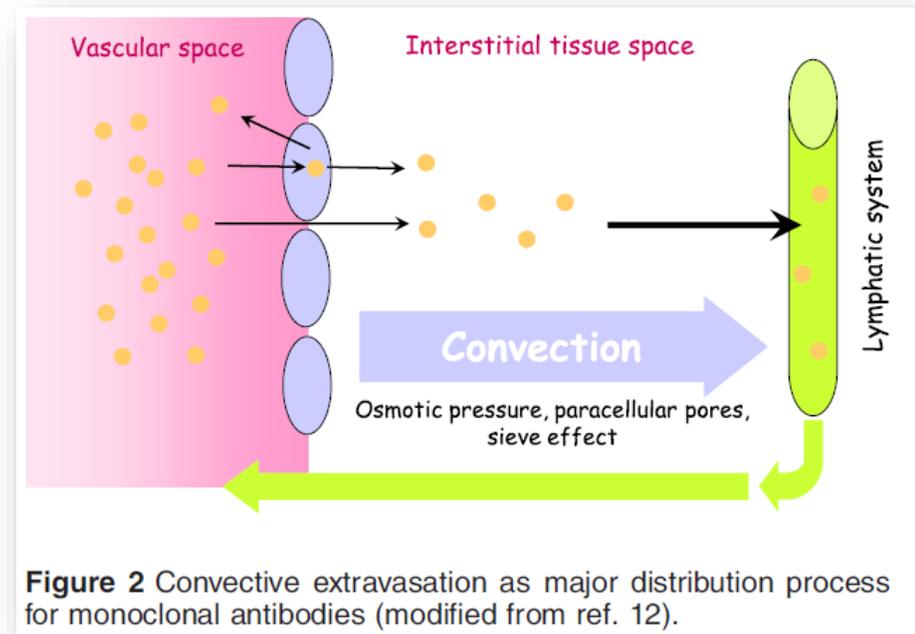
DISTRIBUTION

Le principal déterminant de la distribution à partir du compartiment sanguin est le **phénomène de convection** qui est fonction du Δ de pression

L'importance de la distribution est liée :

- à l'extravasation (f° de MM),
- à la localisation (site inj) et
- à la **densité de récepteurs**

Les macromolécules **ne passent pas** l'endothélium à jonction serrée (BHE) (< de 1%)



MÉTABOLISME / EXCRÉTION

- La **protéolyse ubiquitaire** est la voie majeure de catabolisme
- Pas de métabolisme par la plateforme hépatique (CYP, MAO,..., phases I, II ou III (transporteurs))
- La **clairance rénale par FG est faible** pour les MM > 50 KDa
- Les récepteurs FcRn jouent un rôle protecteur

PARTIE 1 : MM > 90 KDA

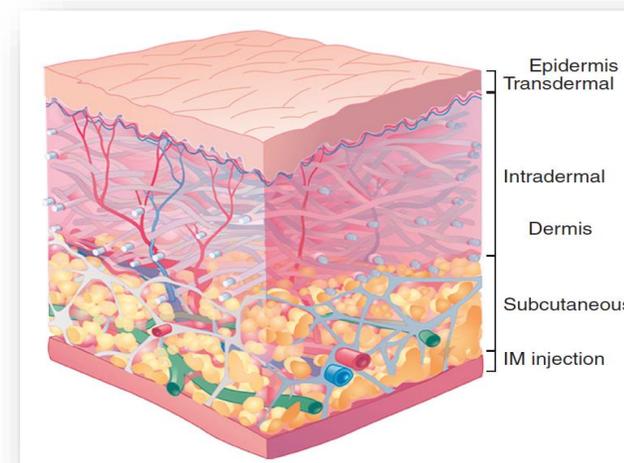
- I) Structure des Mabs, Cepts et autres
- II) Relation Structure – Activité & PK
- III) Particularités PK vs petites molécules
- IV) Phases (A)D(M)E
- V) PK des Mabs, Cepts et autres

Pas d'absorption par voie orale

- Compte-tenu des masses molaires :
 - ▣ Les **coefficients de diffusion sont très faibles** et d'autant plus que les MM sont élevées → Les règles de la diffusion passive s'appliquent peu aux MM > 20 KDa.
 - ▣ Ces molécules sont très hydrophiles ⇒ **Pas de passage transcellulaire par diffusion**
 - ▣ Dégradation en milieu gastro-intestinal du fait de l'acidité et de la protéolyse

(ABSORPTION) RESORPTION

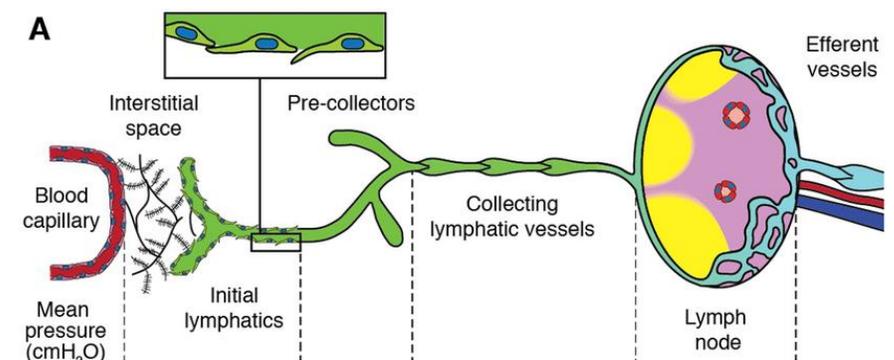
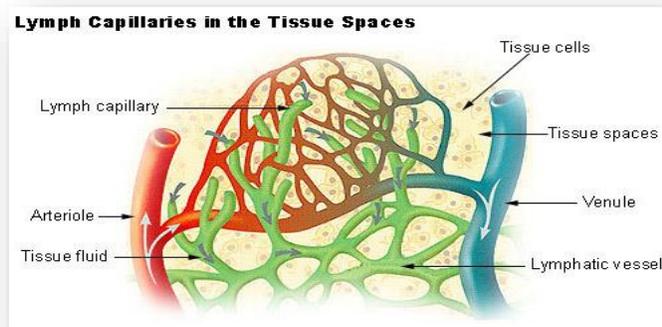
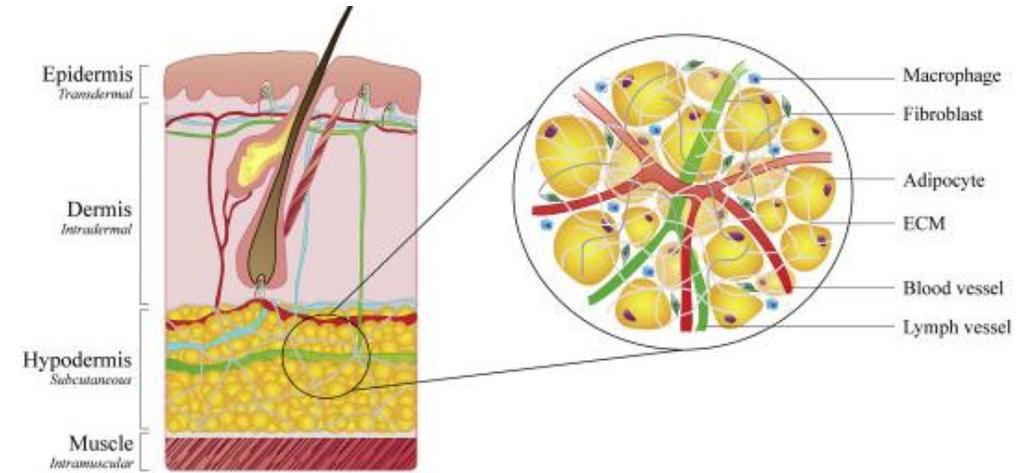
- IV, perfusion : non concernée : voie immédiate
- $\forall \Theta$: dégradation totale
- SC et (IM)
Ex : adalimumab, étanercept, omalizumab-xolair[®], (palivizumab : synagis[®] infections respiratoires de l'enfant dues au virus syncytial), Trastuzumab SC
- Voie pulmonaire à l'étude (cancer du poumon)
- Voie intratumorale (à l'étude)
- Intravitréenne : ranibizumab (Lucentis[®]) (dégénérescence maculaire)



BIODISPONIBILITÉ

- Résorption SC et IM des mAbs :
 - ▣ Très faible convection des macromolécules au niveau des fenêtres de l'endothélium
 - ▣ Convection par voie lymphatique majoritaire si $MM > 16 \text{ KDa}$

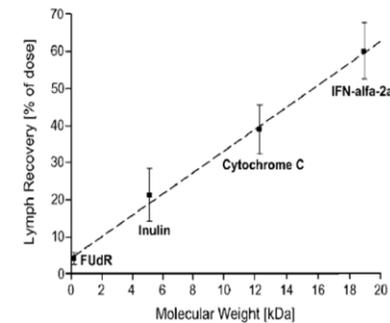
- Les mAbs vont donc atteindre la circulation générale principalement par la **voie lymphatique** après échanges au niveau des capillaires sanguins



Voie SC : Absorption/Biodisponibilité

- Elle est comprise entre 60 et 80% et dépend :
 - ▣ Du site d'injection → Importance du réseau lymphoïde
 - ▣ De la taille de l'anticorps (MM)
 - ▣ De la charge de l'anticorps (si chargé + → √ F)
 - ▣ De l'hydrophobicité de l'anticorps (↗ hydrophobie → √ F)
 - ▣ De la dose → Saturation de la résorption possible
- T_{max} élevé (7j en moyenne) car débit lymphatique faible
- La charge et l'hydrophobicité du mAb modifie les interactions avec le milieu interstitiel → Impact sur F , la vitesse d'entrée et la T_{max}

Role of Lymph Drainage for Absorption of Proteins



Supersaxo A, Hein WR, Steffen H. 1990. Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration. *Pharm Res* 7:167-169.

Il existe une **relation linéaire** entre MM et la fraction de dose absorbée par voie lymphatique

Voie SC : Métabolisme pré-systémique

- Le **métabolisme pré-systémique par activité protéolytique** (peptidases solubles, de l'interstitium et de la lymphe, exopeptidases des surfaces cellulaires) limite la biodisponibilité
- Le métabolisme pré-systémique est saturable avec une biodisponibilité qui augmente avec la dose : **F ↗ avec D ↗**
- Volume injectable limité : **2,5 mL en SC et 5 mL en IM**
- Solubilité des mabs ≈ 100 mg/mL **Quantité injectable max 500 - 600mg**

Distribution (IV, SC, IM,...) : Mécanismes

1) Transport sanguin

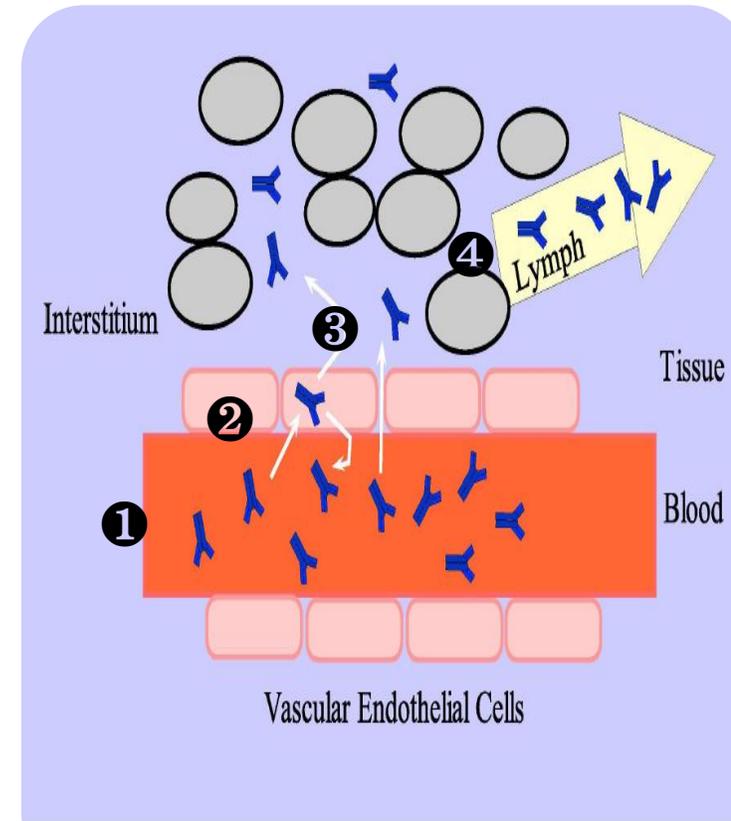
2) Passage de l'endothélium vasculaire :

- par Convection (importance de la taille des pores paracellulaires)
- par endocytose médiée par FcRn

3) Pénétration et liaison tissulaire

- Endocytose simple
- Transcytose médiée par un récepteur

4) Distribution lymphatique



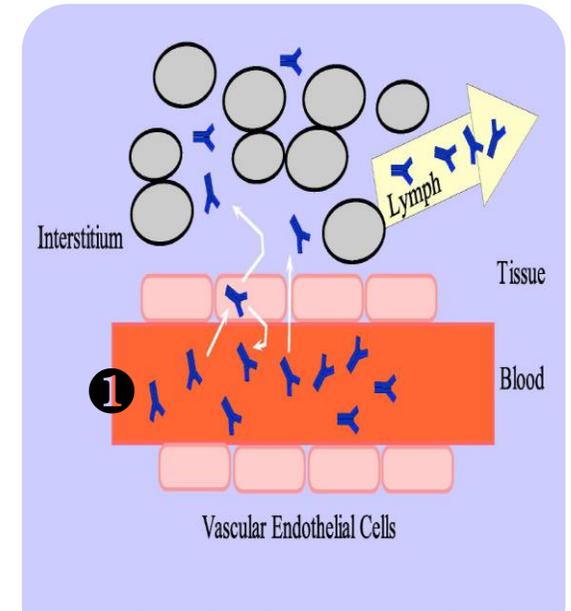
Modified from Lobo et al. J. Pharm. Sci 93 (2004) 2645

Modified from Lobo et al. J. Pharm. Sci 93 (2004) 2645

1. Transport sanguin

Les macromolécules peuvent se lier à des protéines qui augmentent leur clairance

- Liaison à son récepteur membranaire (cellules circulantes)
- Liaison Macromolécule/récepteur soluble circulant
- Macromolécule – Ac neutralisant



Modified from Lobo et al. J. Pharm. Sci 93 (2004) 2645

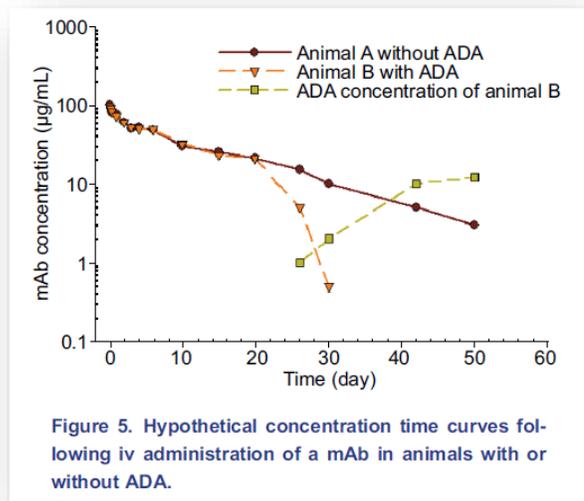
Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2125.2012.04612.x by University of Cambridge, Wiley Online Library on [02/12/2012]. See the Terms and Conditions (https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Vascular Endothelial Cell

1. Transport sanguin

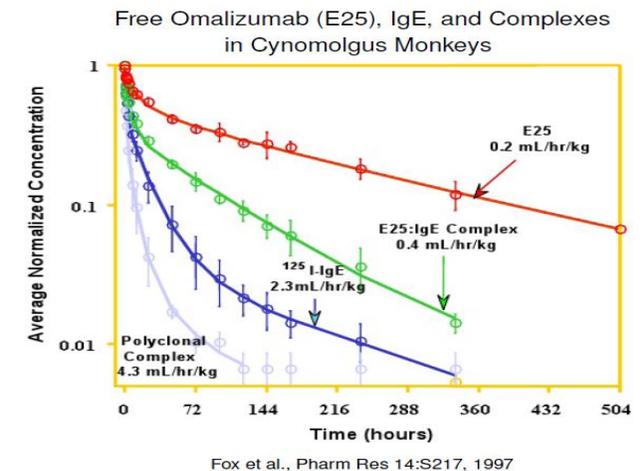
Ex : Anticorps neutralisants (HAMA, ADA)

- Valable pour les protéines animales, chimériques ou humanisées (ex. infliximab)
- Administration chronique, surtout en SC
- Formation d'Ac neutralisants et de complexes Mab - Ac ou liaison IgE (ex. omalizumab)
- Le **complexe est éliminé plus rapidement** que le Mab seul par le système réticulo-endothélial



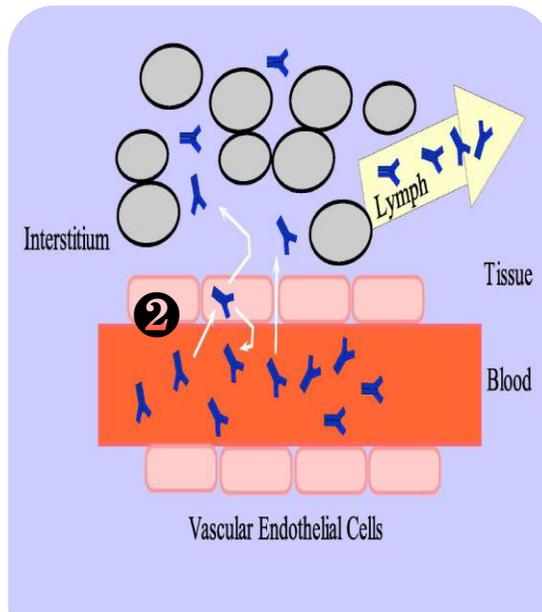
La clairance est augmentée par la complexation immune

- Immune complexes can impact CL of Mabs
- $CL_{Free.IgE} > CL_{Omalizumab:IgE} > CL_{Free.Omalizumab}$



2. Passage de l'endothélium

- 2 mécanismes pour atteindre l'espace interstitiel et les tissus :

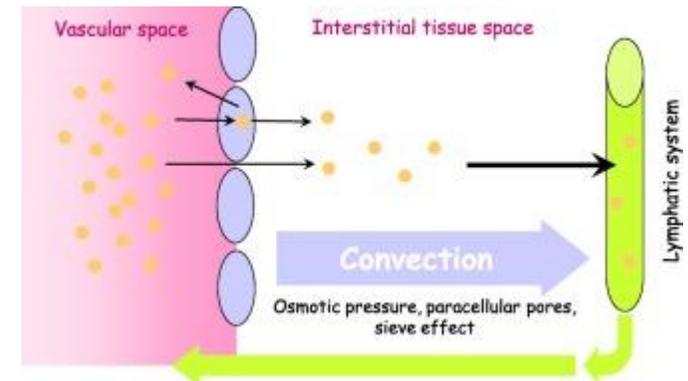


Modified from Lobo et al. J. Pharm. Sci 93 (2004) 2645

Modified from Lobo et al. J. Pharm. Sci 93 (2004) 2645

Vascular Endothelial Cells

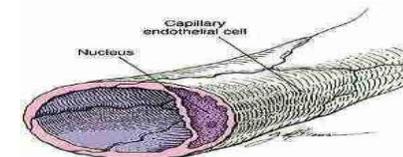
- Passage paracellulaire : **convection**
 - Taille pores paracellulaires
 - Pression osmotique



Ryman, CPT, 2017

2. Passage de l'endothélium

CONVECTION & Vaisseaux sanguins



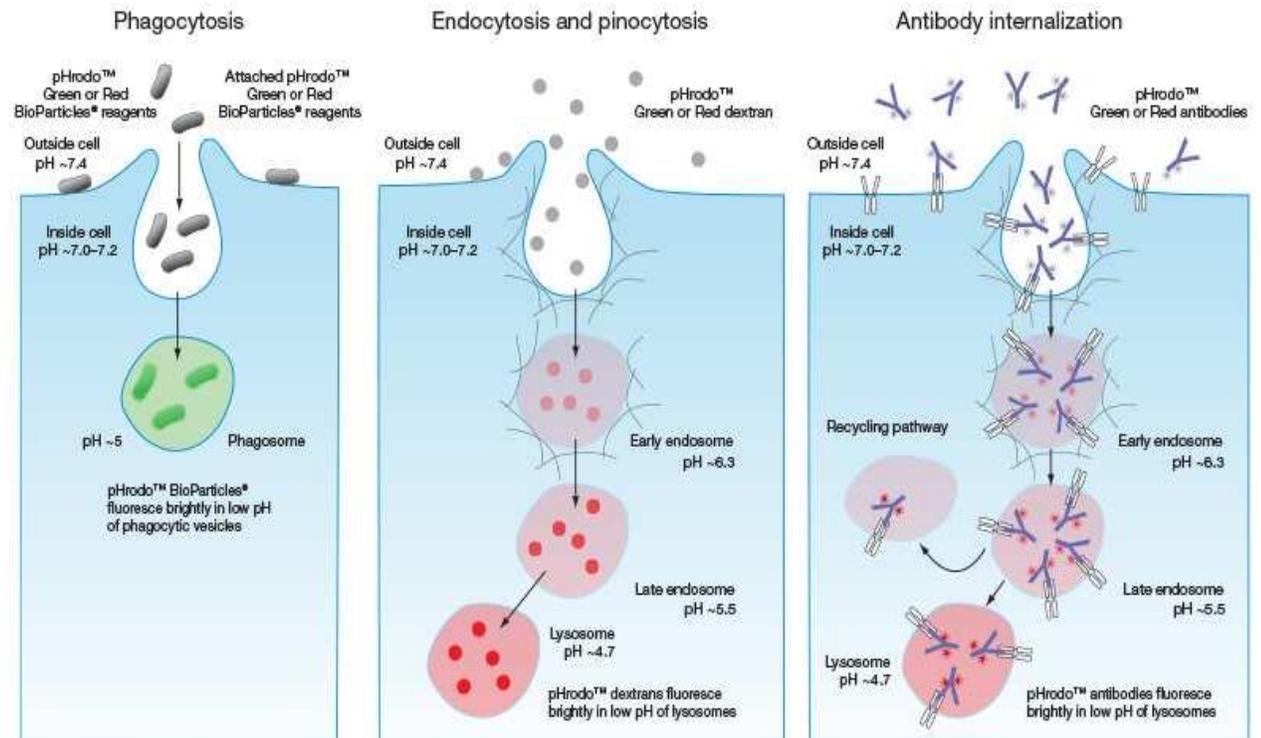
Type de capillaire	Limite de taille	Localisation	Coefficient de distribution des mAbs
Capillaire non fenestrés (jonctions serrées)	50-110 nm	Muscles, BHE, os	0.1-5
Capillaires fenestrés	50-800 nm	Reins, glandes endocrines	5-10
Capillaires discontinus (sinusoïdes)	1-10 μm	Foie, rate, moelle osseuse	10-15

2. Passage de l'endothélium

□ 2 mécanismes pour atteindre l'espace interstitiel et les tissus :

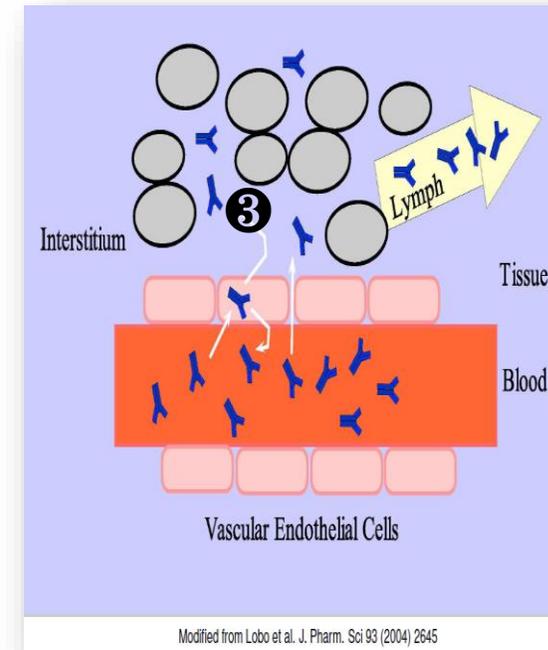
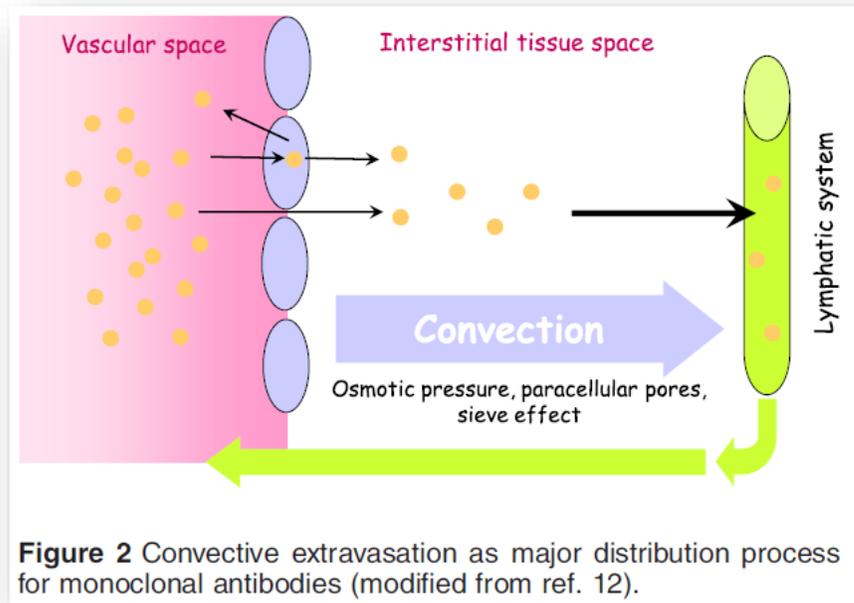
• Passage transcellulaire

- Diffusion passive
 - faible car PM élevé + hydrophilie
- Transcytose +++ via les cellules épithéliales vasculaires
 - Phagocytose
 - Pinocytose
 - Endocytose médiée par le récepteur (après liaison du mAb à sa cible ou FcRn)



3. Pénétration et liaison tissulaire

- La pénétration tissulaire passe par 2 mécanismes
 - ▣ Endocytose simple
 - ▣ Endocytose médiée par Fc γ & FcRn



3. Pénétration et liaison tissulaire

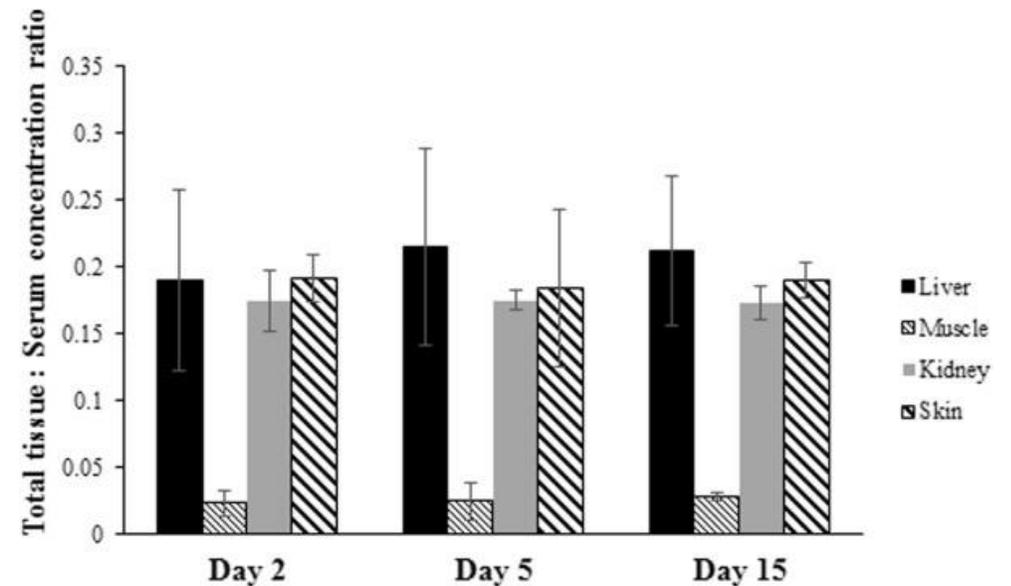
Source de variabilité

- Les récepteurs sont en nombre variable et peuvent être saturés \Rightarrow **clairance non linéaire**
- D'où l'importance de la **concentration**, de la **distribution des récepteurs**, de leur **débit d'internalisation** et de leur **turn over** dans la clairance du Mab
- Ceci est source de **variabilité pharmacocinétique intra- et inter-individuelle**

3. Pénétration et liaison tissulaire

- Du fait de leur propriété physicochimiques et du type de l'endothélium, les mAbs se distribuent dans :
 - Le plasma
 - La lymphe
 - Le foie et la rate
 - Les poumons (réseau capillaire important)
 - Les os (moelle notamment) et système digestif
 - La tumeur

- L'équilibre plasma/tissu est beaucoup plus lent que pour les petites molécules



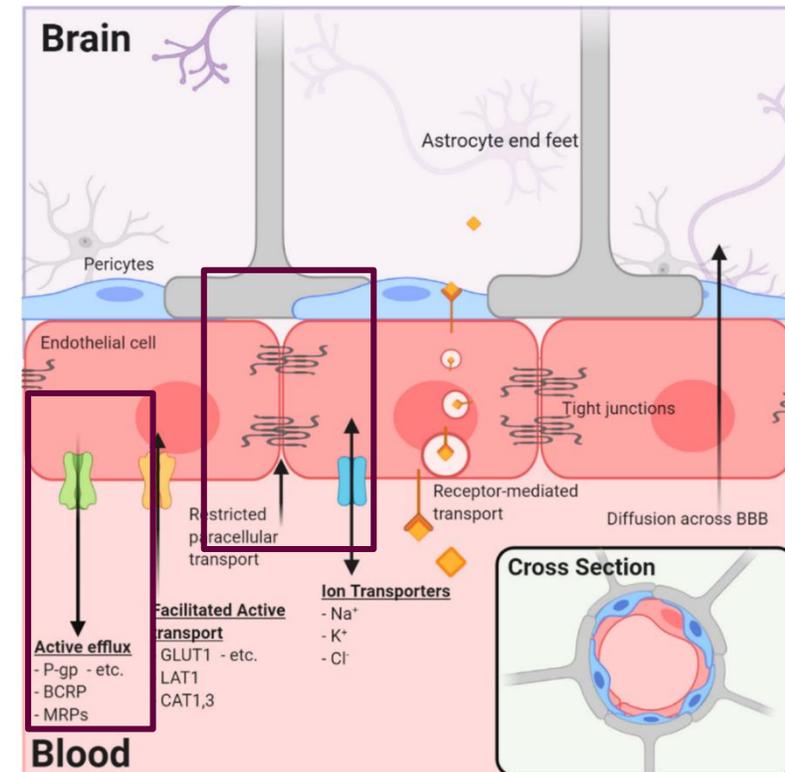
Jadhav, Journal of Pharmaceutical Sciences, 2017

3. Pénétration et liaison tissulaire

45

- La BHE est une membrane biologique
 - ▣ Riche en P-gp → Efflux des molécules
 - ▣ Forte expression du FcRn
 - Role d'efflux des mAbs
 - ▣ Nombreuses jonctions serrées
 - Convection difficile

- **Faible passage des mAbs (<0.5%)**



Griffith et al, Pharmaceutics, 2020

Distribution : quantification

- Le plus souvent, modèle bicompartimental (sang + lympho/tissu cible)
- Le volume de distribution utile au calcul de dose est le Vd_{ss} ($V_c + V_p$)

$$Vd_{ss} = V_p + \frac{f_u \times V_t}{f_{u_t}}$$

D'une façon générale, le Vd_{ss} des macromolécules protéiques est proche du volume : **plasmatique ou V_c (3L) + lymphatique ou V_p (5 à 10L)**

V_t représentant le volume total de répartition des cibles

Soit un Vd_{ss} **de l'ordre de 8 à 15L**

Distribution : quantification

- V_D proche volume plasmatique +/- espace interstitiel (3 – 10L)

Molécule	Type	Cible	V_D (L)	$t_{1/2}$ (jour)
Adalimumab	hlgG1	TNF α	5.5	16
Basiliximab	chimeric: mVar-hlgG1	CD25	7.5	4
Bevacizumab	mCDR-hlgG1	VEGF	3.0	20
Cetuximab	chimeric: mVar-hlgG1	EGFR	4.2 L	4.8
Daclizumab	mCDR-hlgG1	CD25	5.9 L	20
Omalizumab	mCDR-hlgG1	IgE	5.5 L	20
Trastuzumab	mCDR-hlgG1	HER2	4.2.L	28

Clairance des mAbs et des Cepts

- Les voies habituelles empruntées par les petites molécules (métabolisme hépatique avec excrétion biliaire ou rénale) sont peu concernées
- La voie principale de clairance est l'*uptake cellulaire* (suivi du catabolisme intracellulaire en petits peptides et AA)
- Il y a deux types de clairance d'*uptake cellulaire* pour les Mabs

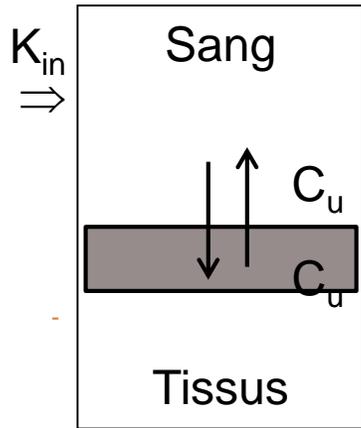
Clairance des mAbs et des Cepts

- Une clairance non spécifique, non saturée médiée par l'endocytose simple, les interactions Fc des mAbs et des récepteurs cellulaires (FcRn, FcγR) puis le catabolisme lysosomal (concentration de mAbs = 1 % des concentrations en IgG) ; **clairance linéaire**
- Une clairance spécifique, saturable, médiée par l'interaction spécifique des Fab2 du Mab et leurs récepteurs cibles pharmacologiques (Vmax (f) nombre de récepteurs, Km (affinité)) : $Cl_{int} = V_{max}/K_m$; **clairance non linéaire de type Michaelis-Menten**
 - On parle de TMDD pour Targeted-mediated drug disposition (dépend de l'expression de la cible)

La clairance non spécifique est 5 à 10 fois inférieure à la **clairance spécifique**

Clairance des mAbs et des Cepts

MODÈLE DE CLAIRANCE MACROMOLÉCULES

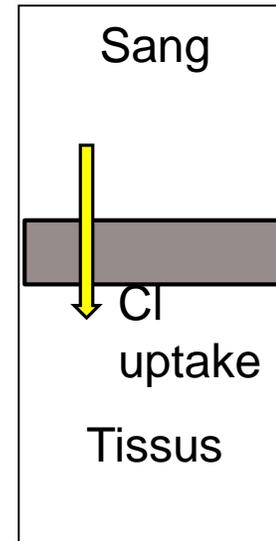


à l'équilibre

⇒ **Clairance**

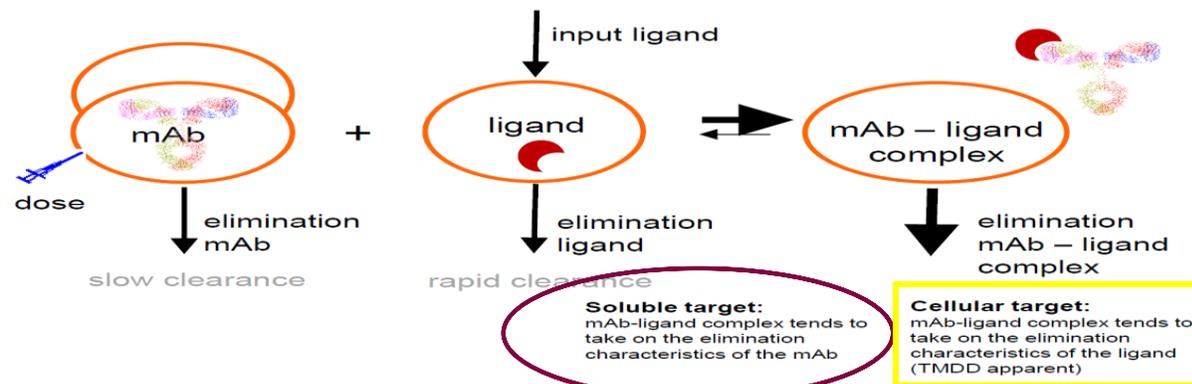
- Petites molécules
- $Cl_t \times C_{ss} = K_{in} [D]$
- $V_{ss} = f$ de $C_{Sanguine}$
- V_{ss} indépendant de Cl

$K_{in} \Rightarrow$



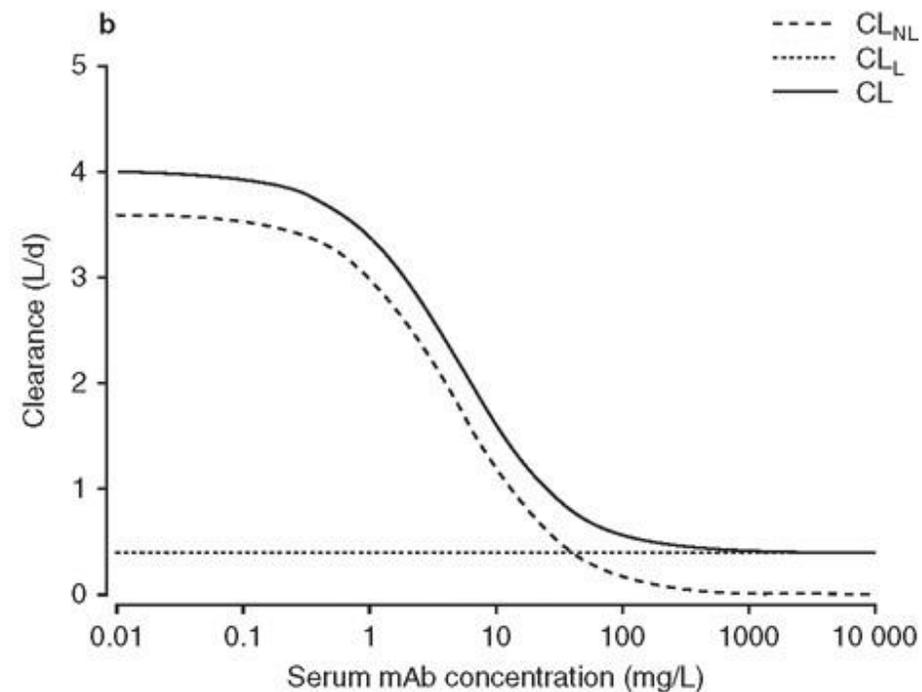
⇒ **Clairance**

- $Cl_{upt} \times C_{ss} = K_{in} [D]$
- V_{ss} dépend de la clairance d'uptake
- V_{ss} ne dépend pas que de la concentration sanguine



Clairance des mAbs et des Cepts

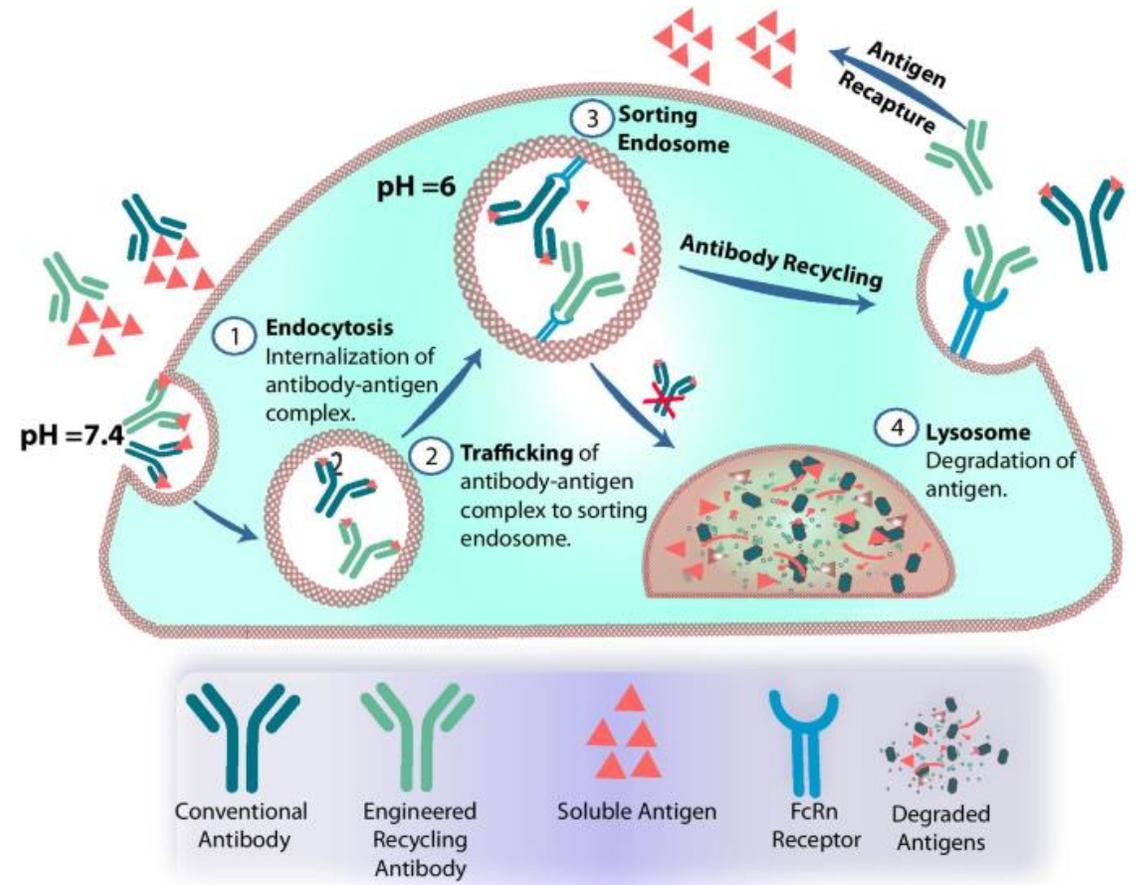
- Relativement différentes des petite molécules
 - ▣ Pas de métabolisme → **Catabolisme +++**
 - ▣ **Pas de filtration glomérulaire** (150 kDa > 70 kDa)
 - ▣ **Impact IH et IR minoritaire** → Pas d'adaptation poso
- 3 voies principales
 - ▣ **Élimination non spécifique**
 - Linéaire et non saturable
 - ▣ **Élimination liée à la liaison à la cible (TMDD)**
 - Non linéaire et saturable
 - ▣ Formation d'anti drug antibodies (ADA)
 - Anticorps dirigés contre le mAb



Kuester, BJC, 2008

Clairance des mAbs et des Cepts

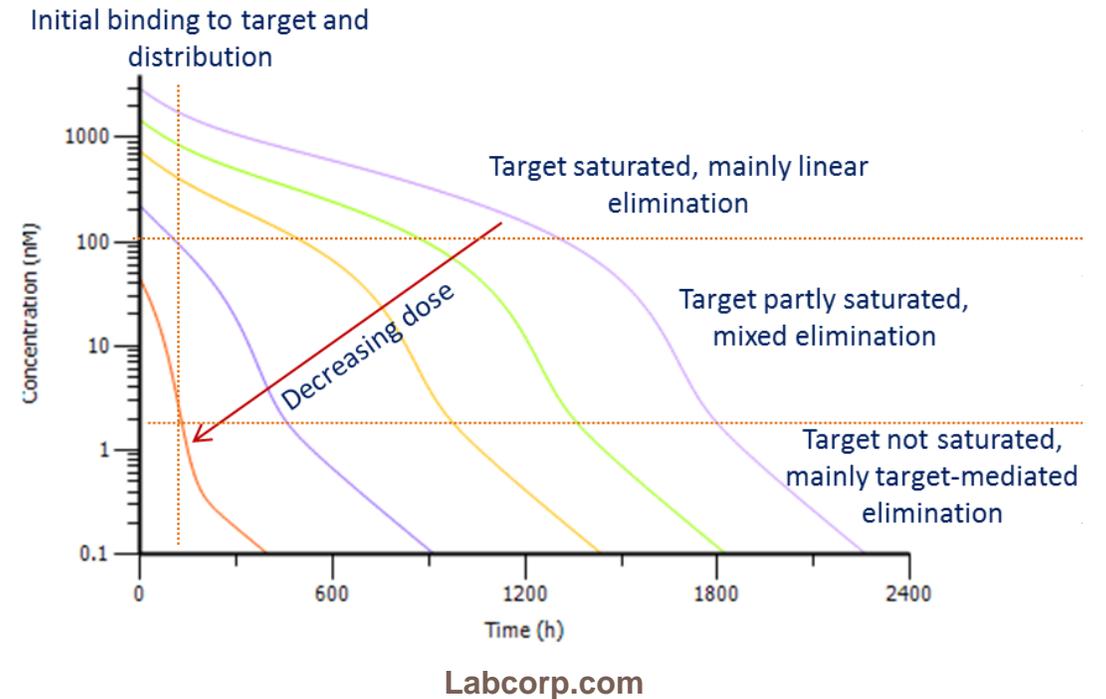
- Identique aux anticorps endogènes
- Fc-Receptor mediated elimination
 - ▣ Uptake cellulaire (endocytose constitutive)
 - ▣ Modification du pH dans les endosomes
 - ▣ Déplacement de la liaison FcRn-mAbs
 - ▣ Dégradation du mAbs si non lié au FcRn
 - ▣ Formation de peptides et d'AA
- Clairance **linéaire et non saturable**
- $Cl_{\text{non spécifique}} > Cl_{\text{spécifique}}$
 - ▣ 5 à 10 fois plus importante



Klaus, Journal of Biomedical Science, 2021

Clairance des mAbs et des Cepts

- Receptor-mediated endocytosis
 - Liaison mAb – Ag \rightarrow internalisation complexe au niveau du tissu
 - Suite classique
- **Saturable** \rightarrow Non linéaire
 - Quantité fini de cible
 - Dépend de [cible]
 - Dépend de [mAb]
- Pas présent pour tous les mAbs



Pharmacocinétique des mAbs (Cepts)

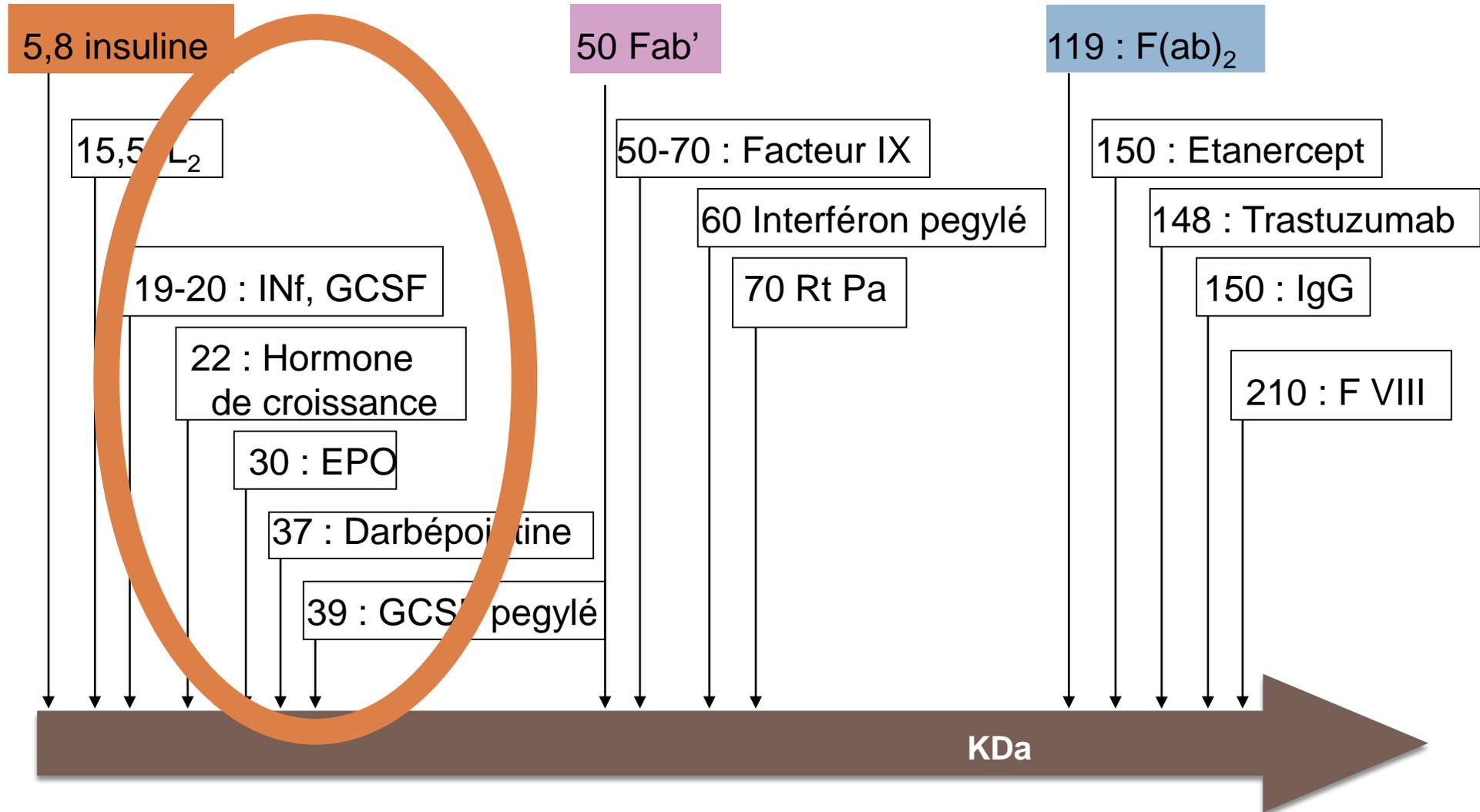
Attributes		mAb characteristics	
Binding		<ul style="list-style-type: none"> • Binding very specific for target antigen • Binding to FcRn and recycling contributes to long half-life • Binding to Fcγ receptors can result in effector functions 	Ag, FcRn, Fcγ
PK/PD	Biphasic & long $t_{1/2}$	<ul style="list-style-type: none"> • PK usually dependent on biology of target antigen and PD • Typically biphasic PK profiles with relatively fast distribution phase and slower elimination phase; long half-life 	
Dose proportionality		<ul style="list-style-type: none"> • Non-linear PK at low doses • Linear PK at high doses after saturation of target • mAbs against soluble antigens with low endogenous levels typically exhibit linear PK 	Non linear & Linear
Distribution	Small Vd	<ul style="list-style-type: none"> • Distribution usually limited to blood and interstitial spaces • Partitioning from blood to tissues is typically ~5–15%, except for brain where it is much lower 	
Metabolism	No excretion but cellular uptake	<ul style="list-style-type: none"> • Catabolism by proteolytic degradation into amino acids 	Catabolism
Excretion		<ul style="list-style-type: none"> • No renal CL of intact antibody. May be cleared by damaged kidneys. Uncommon if MW >20 kDa 	
Immunogenicity		<ul style="list-style-type: none"> • Formation of ATAs against mAb could occur • ATAs could impact PK, PD, efficacy, safety • Immunogenicity in animals not predictive of humans 	Impact of ADAs

PARTIE 2 : MM < 45 KDA

- I) Absorption
- II) Distribution
- III) Elimination
- IV) Métabolisme
- V) Modulation PK
- VI) Modèles PK

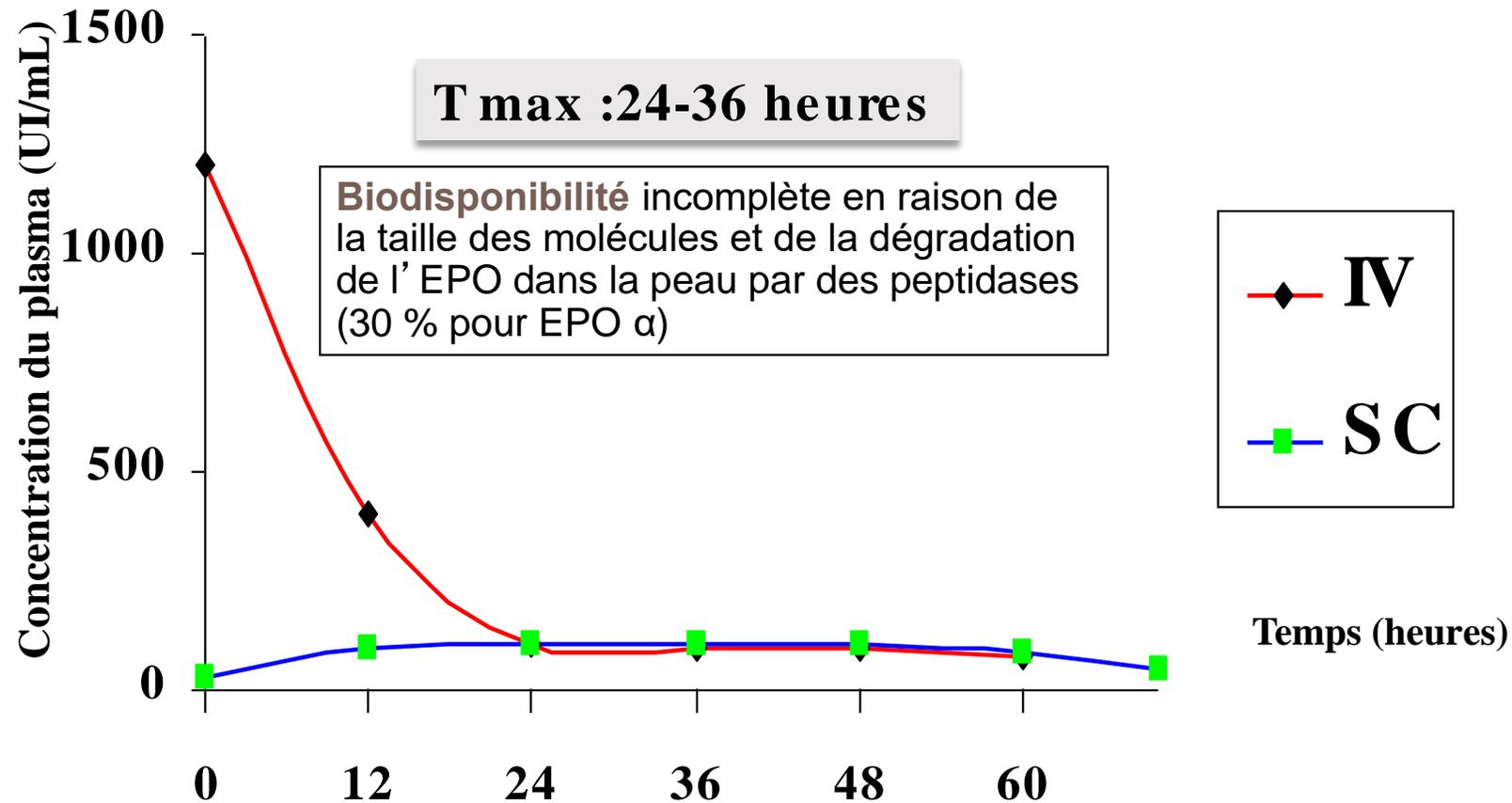
Exemple : Erythropoïétines

Particularités : masses molaires (MM)



ABSORPTION

R-HUEPO (30KDA) PAR VOIE SC



DISTRIBUTION : R-HUEPO (30KDA)

- Diffusion non négligeable (MM \approx 30 KDA)

➔ Vd augmenté / Mabs

- **Convection** (importance des endothélias fenestrés)
- **Endocytose** médiée par un récepteur cible
- Distribution : Sang - Foie - Rate - Reins - Moelle
- $Vd_{ss} \approx 8,9$ L

ELIMINATION/MÉTABOLISME : R-HUEPO (30KDA)

- **Endocytose** (et catabolisme) dans les cellules circulantes ou cellules endothéliales (clairance médiée ou non par un récepteur)
- **Endocytose simple ou médiée par un récepteur** et catabolisme hépatocytaire
- **Excrétion rénale et catabolisme**

La vitesse du métabolisme (clairance) est largement dépendante des séquences d'AA qui définissent l'accessibilité offerte aux peptidases

EXCRETION/MÉTABOLISME RÉNAL(E)

- 1) Filtration glomérulaire (< 50 KDa) et **dégradation possible** par les exopeptidases de la bordure en brosse des cellules du TCP
- 2) Filtration glomérulaire (< 50 KDa) et **réabsorption tubulaire** maximale par endocytose et destruction dans les lysosomes
- 3) Extraction à partir des capillaires sanguins **péritubulaires** et métabolisme dans TCP

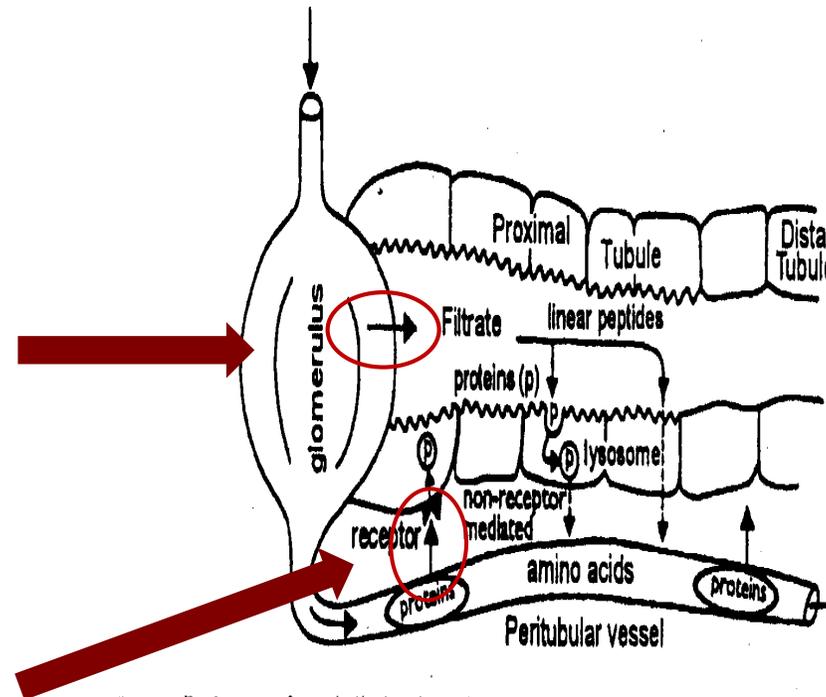


Fig. 4 Pathways of renal elimination of proteins, including glomerular filtration, catabolism at the luminal membrane, tubular absorption followed by intracellular degradation, and postglomerular peritubular uptake followed by intracellular degradation. [From Rabkin *et al.* (12)].

R-HUEPO (30KDA) & DARBÉPOÏÉTINE

- **EPO α et β** sont un mélange de 6 isoformes contenant 9 à 14 molécules d'acide sialique avec une MM de 34 KDa (epoétine α : Eprex[®], Epoétine β : Néorécormon[®],...)
- La **darbepoïétine** présente deux chaînes N-glycosylées supplémentaires, 22 acides sialiques et a un MM de 37,5 KDa : Aranesp[®] (*Novel Erythropoiesis stimulating protein*)

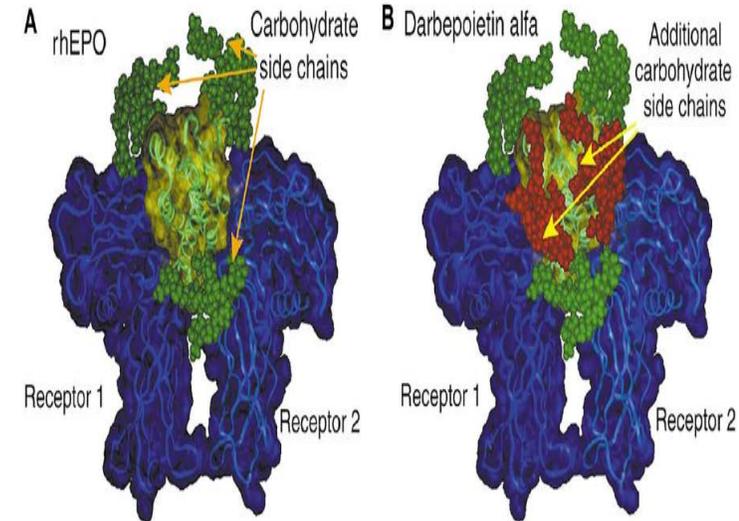


Figure 5. Molecular structures of rhEPO (A) and darbepoetin alfa (B). Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Biotechnology [7], 2003. rhEPO = recombinant human erythropoietin.

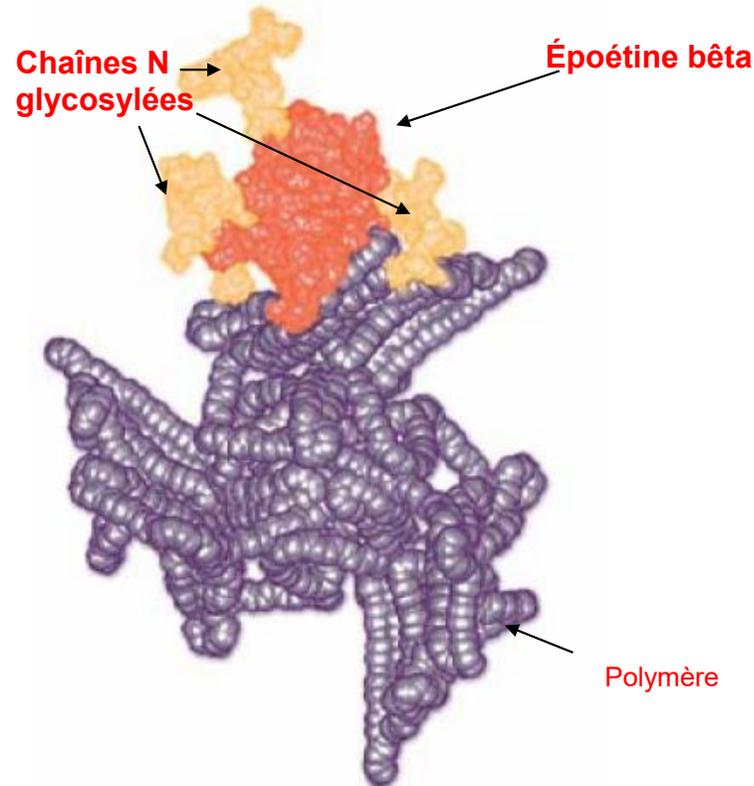
Séquence des AA différente : la NESP n'est pas de l'érythropoïétine mais une protéine voisine : 5AA changés, mais même activité
La partie protéique permet à la molécule de se fixer sur son récepteur

R-HUEPO (30KDA) & DARBÉPOÏÉTINE : DEMI-VIE

$T_{1/2}$	Époïétine alfa	Epoïétine bêta	Darbepoïétine alfa
Voie sous- cutanée	24 h	13 - 28 h	49 h
Voie intra- veineuse	8 h	4 - 12 h	25 h

MODULATION PHARMACOCINETIQUE : PEGYLATION

MIRCERA[®], CONTINUOUS ERYTHROPOÏESIS RECEPTOR ACTIVATION



- Masse moléculaire de 60 KDa (environ 30KDa de PEG)
- Intégration d'un pont amide entre un groupement amine et l'acide méthoxypolyéthylène glycolsuccinimidyl butanoïque
- Une injection mensuelle est possible

Macdougall IC, Eckardt KU. Lancet 2006; 368: 947-53

DEMI-VIE DES EPO

Agent	Population	Demi-vie (h) moyenne (\pm SE)	
		IV	SC
Epoetin alfa	Volontaires sains ¹	6.8 \pm 0.6	19.4 \pm 2.5
Epoetin beta	Volontaires sains ¹	8.8 \pm 0.5	24.2 \pm 2.6
Darbepoetin alfa	Patients en dialyse péritonéale ²	25.3 \pm 2.2	48.8 \pm 5.2
C.E.R.A.	Volontaires sains ^{3,4}	133 \pm 9.8	137 \pm 21.9
C.E.R.A.	Patients en Dialyse péritonéale ^{4,5}	134 \pm 19	139 \pm 20

1. Halstenson et al. *Clin Pharmacol Ther.* 1991;50:702-7122. Macdougall et al. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2392-2395

3. Dougherty et al. ASCO 2004

4. Macdougall et al. NKF 2006

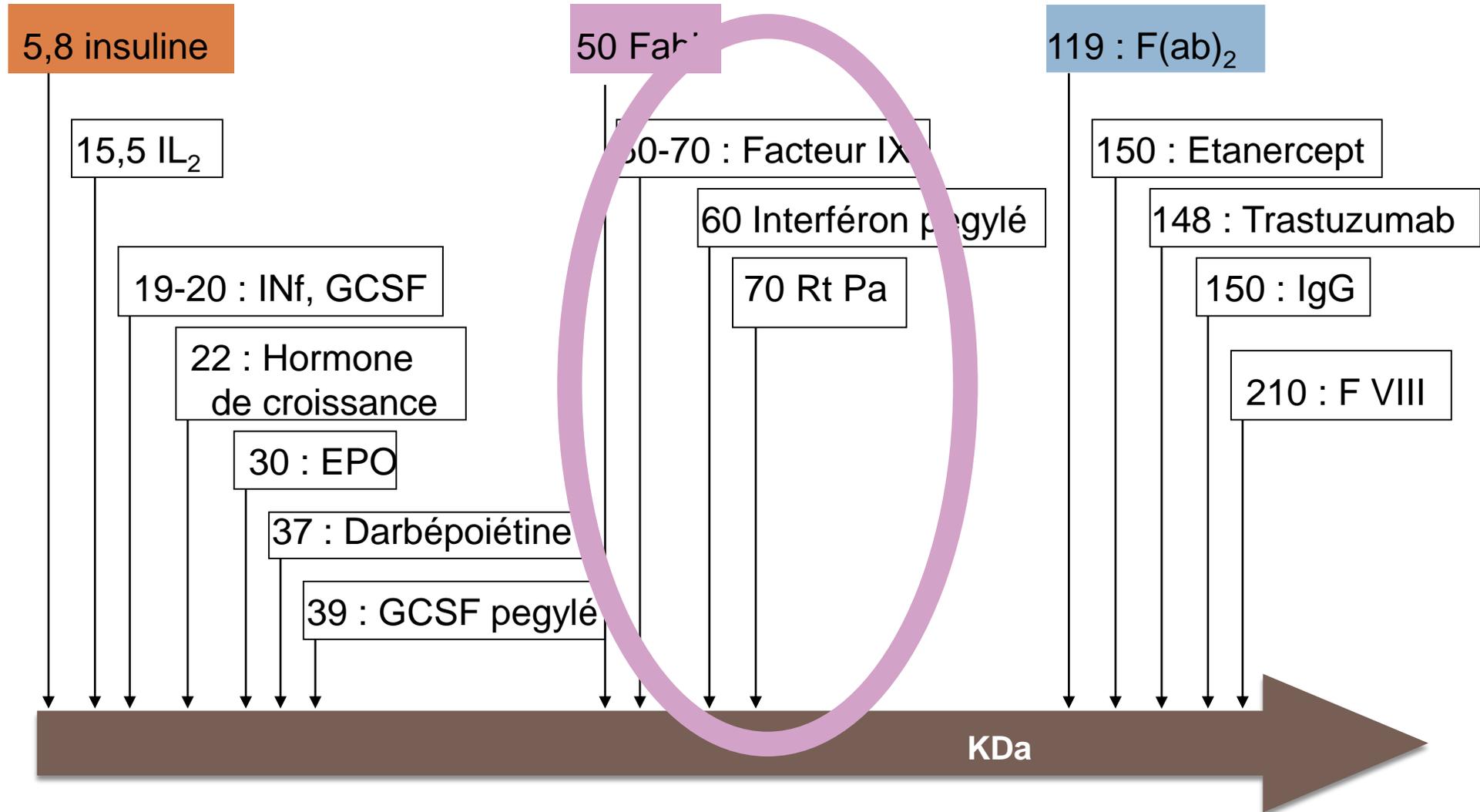
5. Macdougall et al. ASN 2005

PARTIE 3 : $45 < MM < 90$ KDA

- I) Absorption
- II) Distribution
- III) Elimination
- IV) Métabolisme
- V) Modulation PK
- VI) Modèles PK

Fab ou glycoprotéines

Particularités : masses molaires (MM)



ABCIXIMAB (RÉOPRO®)

- MM = 45 KDa → cinétique classique d'une protéine avec catabolisme et filtration/catabolisme rénal
- Cinétique bicompartimentale : $t_{1/2\alpha} = 19$ min correspondant à la liaison aux récepteurs GPIIb/IIIa des plaquettes (≈ 2 abciximab/GPIIb/IIIa)
- $T_{1/2\beta} = 30$ min dans le serum

ALTÉPLASE RTPA (ACTILYSE®)

- Glycoprotéine
- MM 59 KDa
- Liaison forte affinité à la fibrine
- Active la plasmine
- $V_d = 2,8$ à $4,6$ L
- **Métabolisme hépatique**
- 80 % clairé du plasma en 10 min
- $Cl_t = 35$ L/h
- $T_{1/2\alpha} \approx 5$ min, $T_{1/2\beta} \approx 40$ min

CE QU'IL FAUT RETENIR

Il existe des **différences PK** très importantes entre les macromolécules de $MM > 90 \text{ KDa}$ et $< 90 \text{ KDa}$

Pour les $MM > 90 \text{ Kda}$ et notamment les Mabs :

- $V_{d_{ss}}$, Cl_T sont faibles et la localisation sanguine ou tissulaire de la cible **complexifie** la PK et la linéarité PK avec la dose.
- Importance des FcγR et FcRn
- Inflammation, protéinémie et de l'immunogénicité
- Il existe une **clairance non linéaire**.
- On note **peu de variabilité** due à l'IH ou l'IR

Pour les $MM < 90 \text{ KDa}$

- On peut réaliser une **modulation** de la demie vie par sialylation ou pégylation
- On se rapproche des mécanismes la PK des petites MM