

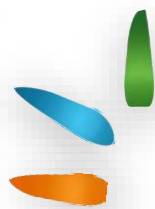
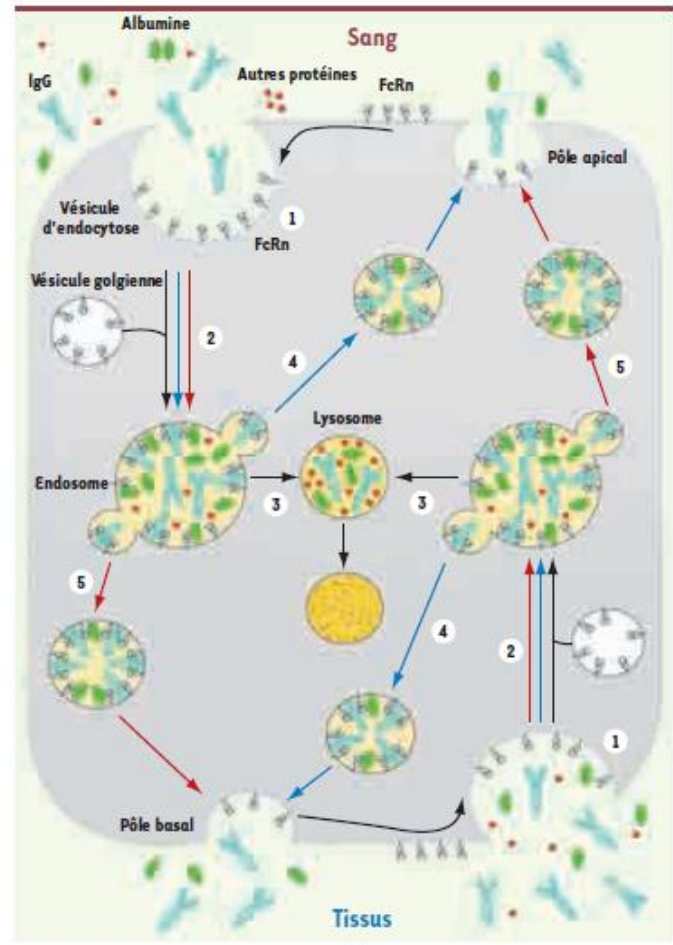
Anticorps Monoclonaux Sous cutanés

Mabs = candidats à la voie SC?



Absorption digestive :
Macromolécules
+ Polarité
+ Dégradation digestive } = 0

Absorption sous-cutanée :
Rôle du Récepteur Néonatal au Fragment Fc (FcRn)



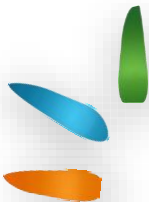
Mabs = candidats à la voie SC?



Volumes compatibles avec la voie SC ?



Figure 2. Administration site before and immediately after infusion of rituximab SC coformulated without (left panel) and with (right panel) rHuPH20. Although the forearm is shown, preclinical evidence suggests that the most appropriate place for rituximab SC administration is the abdomen (Kagan et al, 2012).
Abbreviation: IgG, immunoglobulin G; rHuPH20, recombinant human hyaluronidase; SC, subcutaneous.



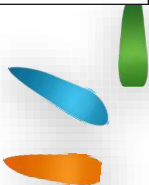
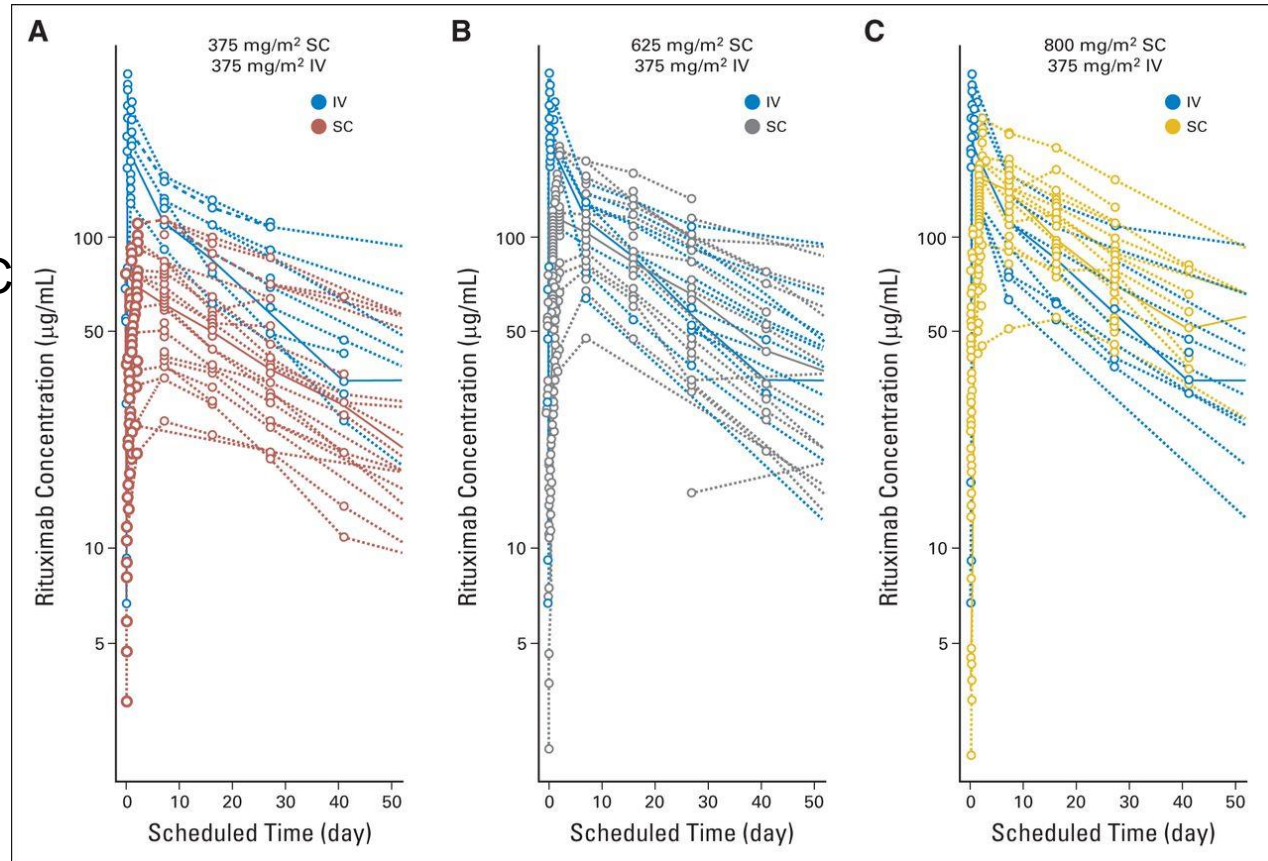
Bases PK de l'utilisation SC des Mabs

Sous-cutanée mais à quelle dose?

Biodisponibilité <100%

Majoration de la dose SC pour exposition équivalente à IV ?

Rituximab



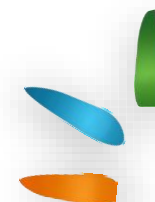
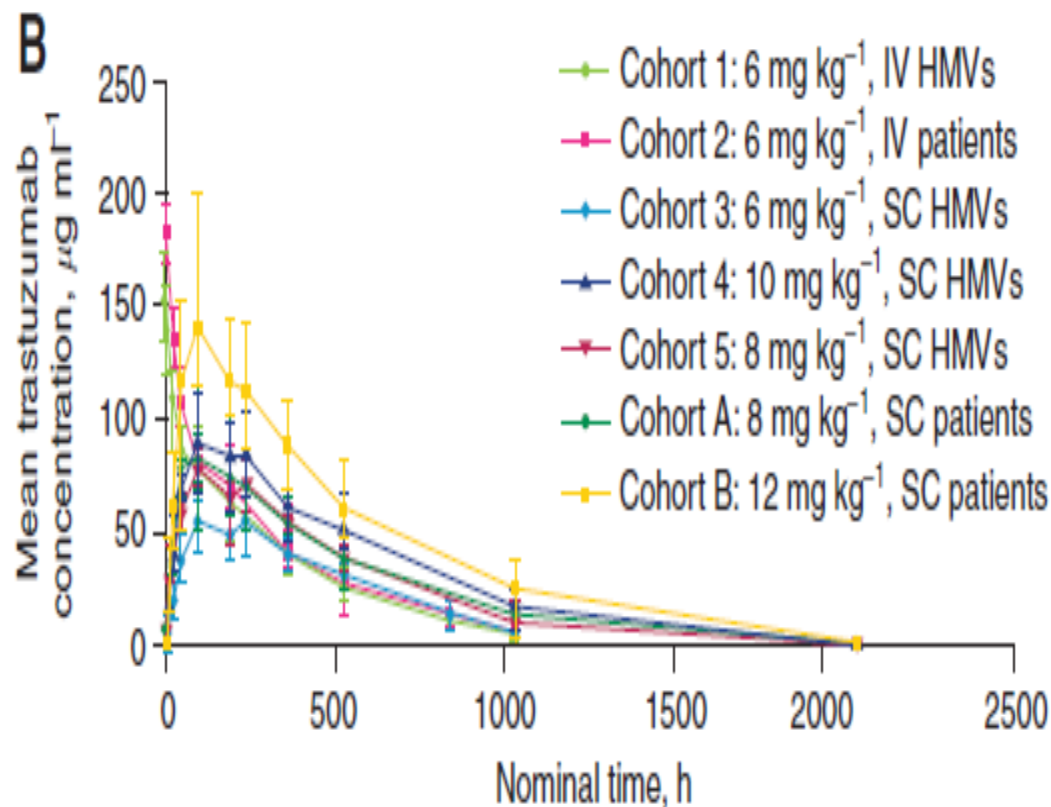
Bases PK de l'utilisation SC des Mabs

Sous-cutanée mais à quelle dose?

Biodisponibilité < 100%

Majoration de la dose SC pour exposition équivalente à IV ?

Trastuzumab



Bases PK de l'utilisation SC des Mabs

Intérêt d'adaptation des doses au poids ou à la surface corporelle ?

$$AUC = Dose / CL$$

→ Dose adaptée sur facteurs de variabilité de CL

Facteurs de variabilité de CL trastuzumab

$$CL = 0.241 \times \left[\frac{ALKP}{107} \right]^{0.141} \times \left[\frac{ECD}{17.9} \right]^{0.102} \times \left[\frac{WT}{68} \right]^{0.557}$$

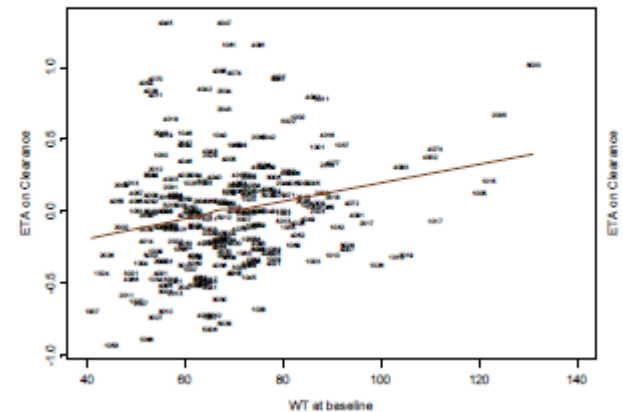
$$V_c = 3.02 \times \left[\frac{WT}{68} \right]^{0.484}$$

$$V_p = 2.68 \text{ (HER2=1: HER2 overexpression +3) or,}$$

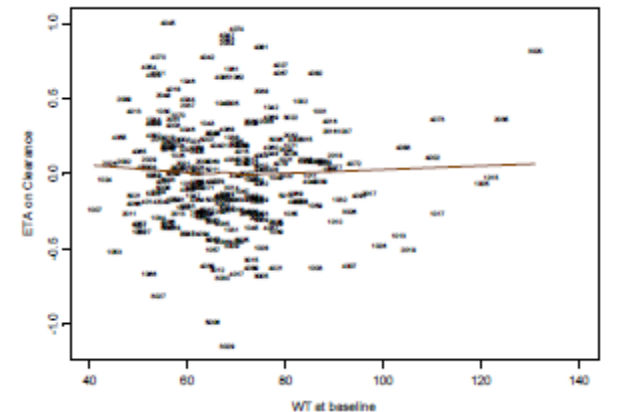
$$V_p = 2.68 \times 1.518 \text{ (HER2=0: HER2 overexpression +2 or others)}$$

Figure 2: Body Weight Effect on ω_{CL}

Effect of WT on ETA1 CL (Basic model)



Effect of WT on ETA1 CL (Final model)

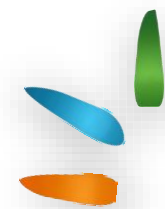
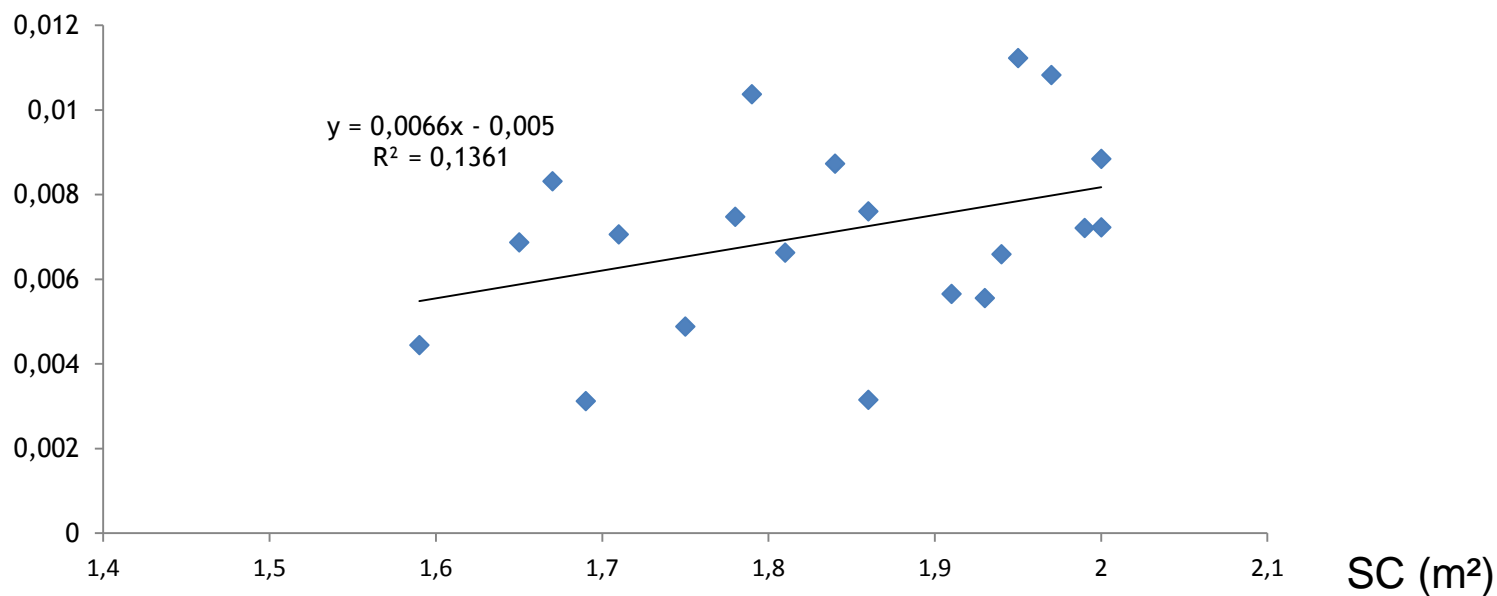


Bases PK de l'utilisation SC des Mabs

Observations identiques avec Rituximab

CL (L/h)

CL rituximb vs Surface Corporelle

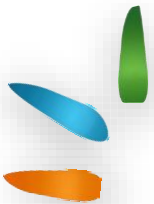


Bases PK de l'utilisation SC des Mabs

Intérêt d'adaptation des doses au poids ou à la surface corporelle ?

Impact peu significatif des caractéristiques morphologique sur la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques des Mabs

Possibilité d'une dose fixe ?



Bases PK de l'utilisation SC des Mabs

Trastuzumab dose fixe SC vs dose IV adaptée au poids

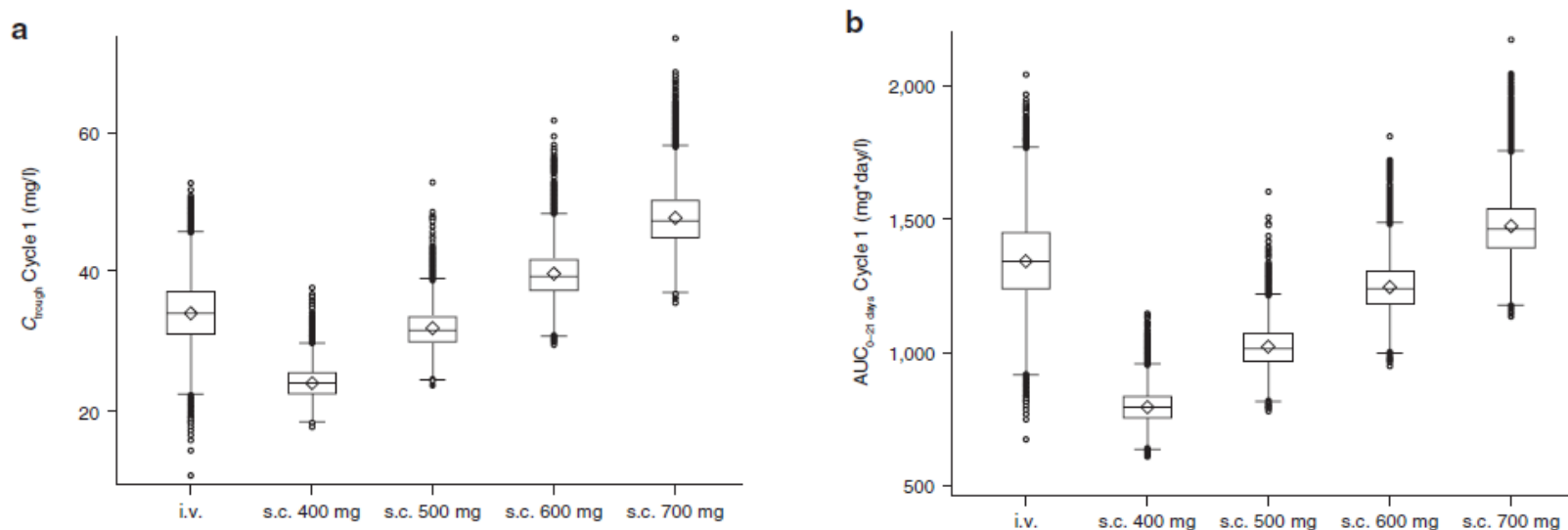
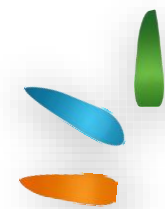


Figure 3 Distributions of simulated pharmacokinetic parameters. (a) C_{trough} at Cycle 1. (b) $AUC_{0-21 \text{ days}}$ at Cycle 1. (c) C_{trough} at predose Cycle 8. Boxes indicate the interquartile range, and the whiskers indicate the range, excluding any outliers. Circles represent outliers, defined by distance >1.5 times the interquartile range below the first quartile or above the third quartile. Within each box, the horizontal line represents the median, and the diamond represents the mean. $AUC_{0-21 \text{ days}}$, area under the time–concentration curve from time zero to day 21; C_{trough} , minimum serum concentration.



Bases PK de l'utilisation SC des Mabs

Rituximab dose fixe SC vs dose IV adaptée à la surface corporelle

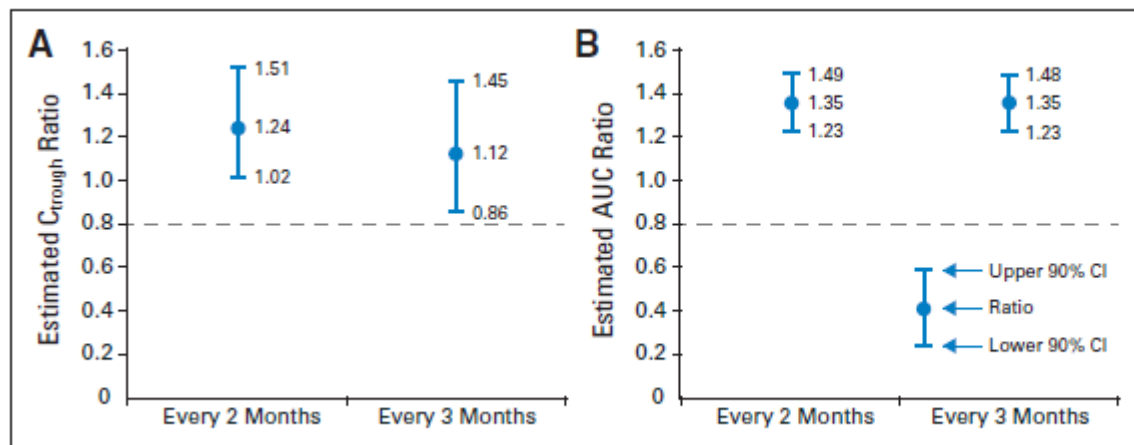
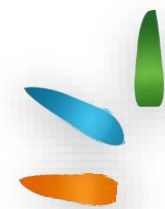


Fig 4. (A) Serum trough concentration (C_{trough}) and (B) area under the concentration-time curve over the dosing interval ($AUC_{0-\tau}$) ratios by treatment regimen in stage 2.

Mabthera 1400 mg SC vs Mabthera 375 mg/m² IV

C_{res} et AUC SC > C_{res} et AUC IV



Comparaison clinique



Trastuzumab IV vs Trastuzumab SC

Etude HannaH : Néo-adjuvant et adjuvant (FEC -docetaxel)

N= IV : 263; SC : 260

Randomisée, ouvert

Objectifs : Taux de réponse; Survie Sans Progression, sécurité, PK

Résultats :

Taux de réponses comparables (CR : 37,4% vs 42,2% / OR : 88,8% vs 87,2%)

Survie sans progression (2 ans de suivi) HR = 0,97 [IC 95% : 0,63-1,49]

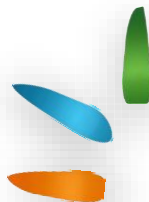
Niveaux d'exposition comparables

Effets indésirables

Réactions liées à l'administration : 37,2% vs 47,8% (grades ≤ 2 +++)

Infections : 5,0% vs 6,7%

AC anti trastuzumab : 7,1% vs 14,6% (sans corrélation avec PK ni réponse)



Comparaison clinique



Rituximab IV vs Rituximab SC

Etude Sabrina LF non pré-traités

Rituximab IV 375 mg/m² vs Rituximab SC 1400 mg (après C1 IV 375 mg/m²)
+ R-CHOP ou R-CVP puis maintenance

Objectifs : PK, réponse, sécurité

Résultats : N= 64 IV vs 63 SC

PK : expositions comparables

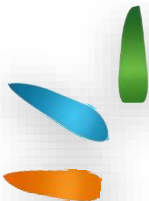
Taux de réponses comparables 88% vs 86%(quelle que soit la surface corporelle)

Effets indésirables : comparables à part

Neutropénies fébriles (3% vs 10%)

Réactions liées à l'administration : 32% vs 50% (grades ≤2 +++)

AC anti rituximab AC anti rHuPH20 sans corrélation PK ni PD



Conclusion



SC = IV

- Intérêt d'une dose fixe
- Pas 100% des patients (réactions liés à l'administration)
- AC anti mabs...à suivre

En pratique

- Gain de temps de perfusion
- Et si chimiothérapie associée ?

- Réorganisation des HDJ?

- Réorganisation des URC?

