

Applications du TDM dans de nouvelles aires thérapeutiques

Julien Bensoussan

Club utilisateurs

-
Octobre 2023



DISCLAIMER

This document has been prepared by THERADIAG (the "Company"), listed on NYSE Alternext in Paris, solely for information as part of a Company presentation to prospective clients and investors. This document is confidential and must be treated as such by all persons who attend these presentations. By attending this presentation and/or accepting to receive this document, you are agreeing to be bound by the foregoing restrictions. Any of failure to comply with such restrictions may constitute a violation of the applicable securities laws.

This document may not be reproduced, distributed or published, directly or indirectly, in whole or in part, nor distributed to any persons other than those invited to attend this presentation. You must observe and comply with all applicable regulations and legislation regarding this information, including national laws on insider trading and other market manipulations, regulations and recommendations issued by the Autorité des Marchés Financiers (the AMF). This document may not be reproduced, published, circulated or distributed in the USA, Canada, Australia, Italy, Japan or in any other country where its reproduction, publication, circulation or distribution is prohibited.

This document does not constitute an offering or invitation to sell or to subscribe for securities in any country whatsoever, nor is it a part of any such offering. This document is solely an advertisement and does not constitute a prospectus within the meaning of Directive 2003/71/EC of the European Parliament and the Council of November 4th, 2003, as amended, in particular by Directive 2010/73/EC of the European Parliament and of the Council of November 24, 2010, to the extent such Directive has been transposed in the relevant member State of the European Economic Area (the "Prospectus Directive"). Any decision to buy or to subscribe for shares pursuant to any public offering in France must be made exclusively on the basis of information contained in a Prospectus approved by the AMF. The information contained in this document has not been subject to independent verification. No representation, warranty or undertaking, express or implied, is made as to the accuracy, completeness or appropriateness of the information and opinions contained in this document, nor shall it serve as the basis for any claim. The Company, its advisors or representatives decline any responsibility or liability in this respect. The information contained in this document may be updated, supplemented, revised, verified or amended, and such information may be subject to significant changes. THERADIAG is not under any obligation to update the information contained herein and any opinion expressed in this document is subject to change without prior notice. Neither THERADIAG, nor its advisors or representatives, or any of the financial institutions participating in the Offering, accept any responsibility or liability whatsoever for the use of this document or its contents, or in connection with this document.

This document contains certain forward-looking statements. These statements are not guarantees of the Company's future performance. These forward-looking statements relate to the Company's future prospects, developments and marketing strategy and are based on analyses of earnings forecasts and estimates of amounts not yet determinable. Forward-looking statements are subject to a variety of risks and uncertainties as they relate to future events and are dependent on circumstances that may or may not materialize in the future. THERADIAG draws your attention to the fact that as forward-looking statements cannot under any circumstance be construed as a guarantee of the Company's future performance and that the Company's actual financial position, results and cash flow, as well as the trends in the sector in which the Company operate may differ materially from those proposed or reflected in the forward-looking statements contained in this document. Furthermore, even if THERADIAG's financial position, results, cash-flows and developments in the sector in which the Company operates were to conform to the forward-looking statements contained in this document, such results or developments cannot be construed as a reliable indication of the Company's future results or developments. The Company does not undertake any obligation to update or to confirm projections or estimates made by analysts or to make public any correction to any prospective information in order to reflect an event or circumstance that may occur after the date of this presentation. Certain figures and numbers appearing in this document have been rounded. Consequently, the total amounts and percentages appearing in the tables are therefore not necessarily equal to the sum of the individually rounded figures, amounts or percentages.

This document is a free translation into English of the Original slideshow written in French. It is not a binding document. In the event of a conflict in interpretation, reference should be made to the French version which is the authentic text.

THIS DOCUMENT IS STRICTLY PERSONAL AND CONFIDENTIAL. IT MAY NOT BE REPRODUCED, PUBLISHED, CIRCULATED OR DISTRIBUTED IN THE USA, CANADA, AUSTRALIA, ITALY, JAPAN OR IN ANY OTHER COUNTRY WHERE ITS REPRODUCTION, PUBLICATION, CIRCULATION OR DISTRIBUTION IS PROHIBITED.

Intérêt clinique du TDM des biothérapies dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP)

1

- Informations générales
- Symptômes
- Facteurs de risque
- Traitements
- Natalizumab
- Ocrelizumab

2

TDM en oncologie - Un domaine en devenir ?

- Nivolumab
- Pembrolizumab

3

Appliquer le TDM des biothérapies à la transplantation rénale ?

- Informations générales
- Avantages
- Après l'opération
- Traitements
- Bélatacept



Intérêt clinique du TDM des biothérapies dans le traitement de la sclérose en plaques (SEP)

Qu'est-ce que c'est ?

Maladie qui peut affecter le cerveau et la moelle épinière (système nerveux central) et qui peut être potentiellement invalidante.

Elle se caractérise par des lésions ou "plaques" dans lesquelles la gaine protectrice des neurones, la myéline, est détruite, entraînant une dégénérescence des neurones et une perte de communication entre le cerveau et les organes périphériques.

Mode d'action ?

Quelles en sont les conséquences ? Son évolution ?

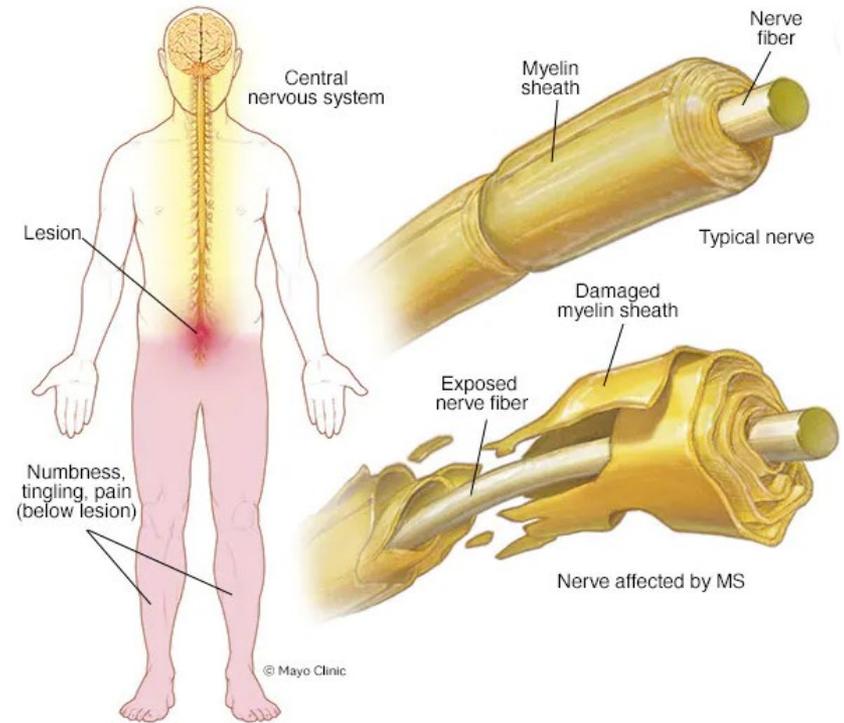
2 types :

- La première, caractérisée par des poussées transitoires de symptômes, est appelée SEP rémittente.
- La seconde, qui débute généralement 10 à 20 ans après le début de la maladie, est appelée SEP primaire progressive. Elle se caractérise par l'installation continue de symptômes résiduels permanents entraînant un handicap fonctionnel cognitif ou moteur.

Sclérose en plaques (SEP) - Symptômes

Les symptômes sont les suivants :

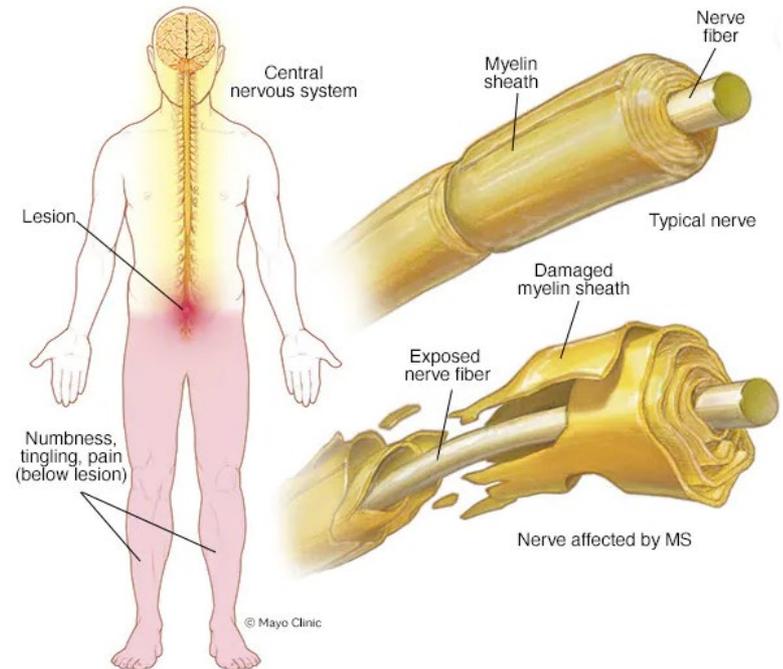
- Manque de coordination
- Démarche instable ou incapacité à marcher
- Perte partielle ou totale de la vision, généralement d'un œil à la fois, souvent accompagnée d'une douleur lors du mouvement des yeux
- Vision double prolongée
- Vision floue
- Vertige
- Problèmes sexuels, intestinaux et vésicaux
- Fatigue
- ...



Sclérose en plaques - Facteurs de risque

Facteurs de risque susceptibles d'augmenter le risque de développer la SEP :

- **Âge** : La SEP peut survenir à tout âge, mais elle se déclare généralement entre 20 et 40 ans.
- **Sexe** : Les femmes sont 2 à 3 fois plus susceptibles que les hommes d'être atteintes de la SEP-RR.
- **Tabagisme**
- **Obésité**
- **Origine** : Les personnes blanches, en particulier celles d'origine nord-européenne, sont les plus exposées au risque de développer la sclérose en plaques.
- **Autres...**



Multiple sclerosis - NHS
Multiple sclerosis - Symptoms and causes - Mayo Clinic

2 types de traitement :

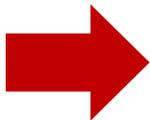
✓ Crises :

- Corticostéroïdes
- Transfert de plasma



✓ Traitements de fond (DMTs) :

- Traitements injectables : interféron bêta, acétate de glatiramère et anticorps monoclonaux (ofatumumab)
- Traitements oraux : Teriflunomide, fumarate de diméthyle, fumarate de diroximel, fumarate de monométhyle, fingolimod, siponimod, ozanimod, ponesimod, cladribine
- Traitements par perfusion : Natalizumab, Ocrelizumab, Alemtuzumab, (Rituximab)



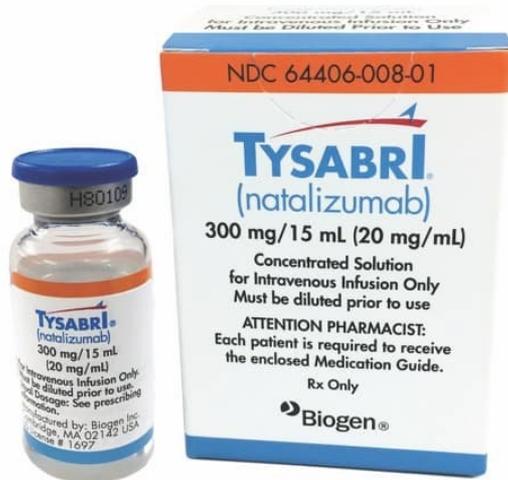
Traitements de première intention de la SEP : interféron bêta 1a, 1b, acétate de glatiramère

Traitements de deuxième intention pour la SEP : fingolimod et natalizumab



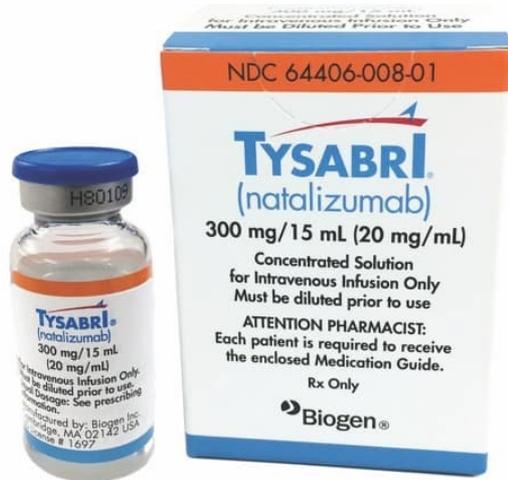
Natalizumab





NATALIZUMAB :

- Anticorps monoclonal humanisé recombinant anti- α 4-intégrine IgG4
- **Cible :** Sous-unité (CD49d) des intégrines α 4 (α 4B1 et α 4B7).
- **Nom commercial :** Tysabri®
- Commercialisé par  **Biogen**
- **FDA :** 2004

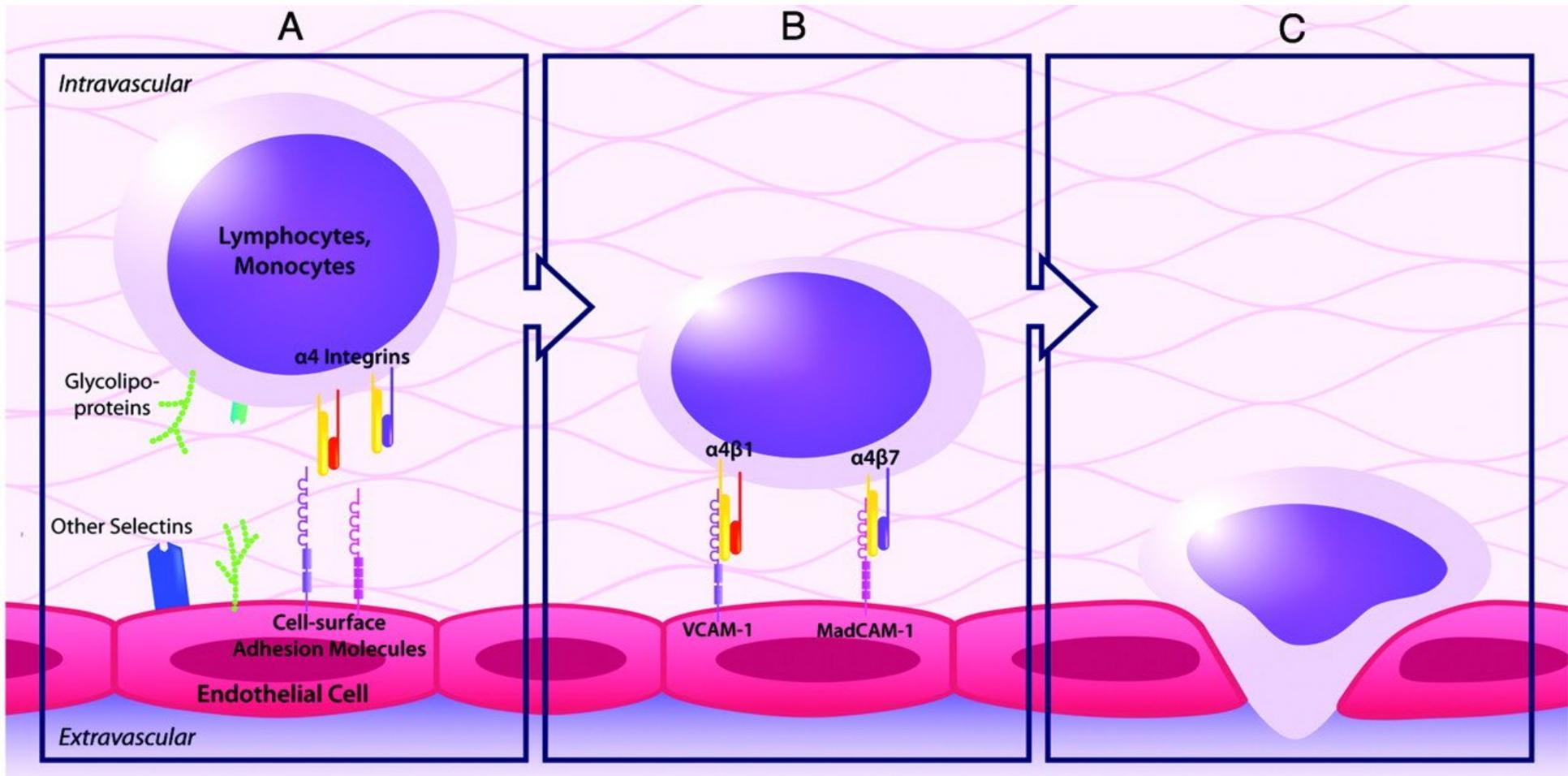


Formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP), comprenant le syndrome cliniquement isolé, la maladie récurrente-rémittente et la maladie secondaire progressive active, chez l'adulte.



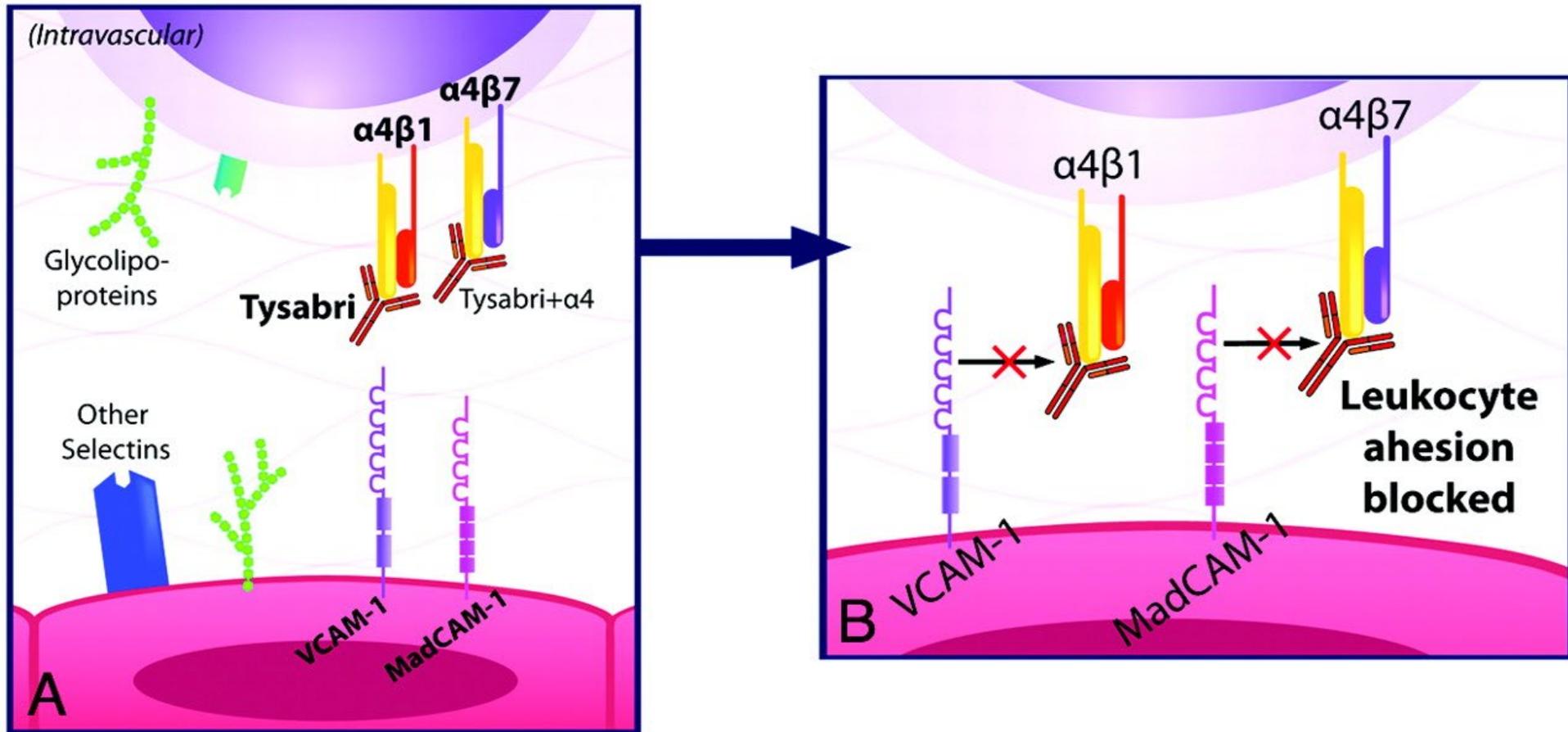
Perfusion de 300 mg toutes les 4 semaines

NATALIZUMAB - Mode d'action



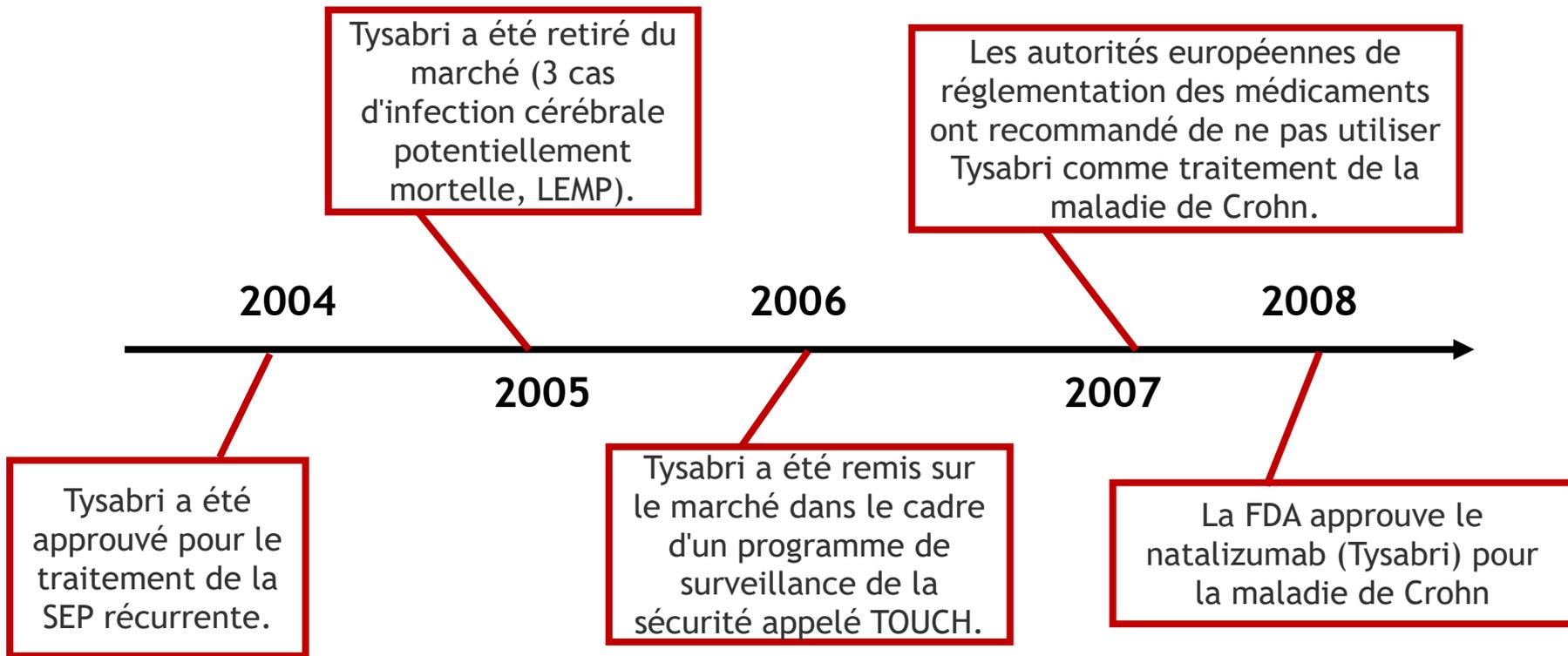
Selewski DT et al. *AJNR*. 2010

NATALIZUMAB - Mode d'action



Selewski DT et al. *AJNR*. 2010

NATALIZUMAB - Chronologie et sécurité



EFFICACY



SAFETY

FDA Approves Natalizumab (Tysabri) for Crohn's Disease | MedPage Today

UPDATE 1-European regulators reject Tysabri for Crohn's | Reuters

FDA Approves TYSABRI(R) for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease | Biogen

NATALIZUMAB - Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Qu'est-ce que c'est ?

Maladie virale de la substance blanche du cerveau (lésions progressives ou inflammation)

Elle est causée par le virus John Cunningham (JCV ou virus JC) qui est normalement contrôlé par le système immunitaire. Les patients sous natalizumab présentent un manque d'efficacité en ce qui concerne l'immunosurveillance du JCV, ce qui entraîne une réplication virale incontrôlée et une propagation de l'infection au SNC.

Mode d'action ?

Les symptômes varient en fonction de l'importance des lésions cérébrales et de leur localisation :

- Maladresse
- Faiblesse progressive
- Changements de la vue, de l'élocution et parfois de la personnalité
- Décès

Quelles sont les conséquences ? Les symptômes ?

Y a-t-il un avantage à effectuer le TDM du natalizumab ?

OUI

- **Corrélation entre la saturation en CD49d et les concentrations minimales de natalizumab**
- **L'expression du CD49d comme biomarqueur pour surveiller l'efficacité du natalizumab**
- **Concentration élevée de natalizumab → risque plus élevé de LEMP**
- **Pendant la pandémie de COVID-19, les patients n'ont pas nécessairement respecté les intervalles recommandés entre les doses → Dosage à intervalle prolongé (6 semaines) → pas de changement chez les patients**
- **Les patients suivis avec des doses standard de natalizumab sont probablement surdosés**
- **Immunogénicité (~9%) → corrélée à la perte de réponse**
- **Plus de données disponibles (données pharmacocinétiques, concentration seuil...)**



Etudes cliniques

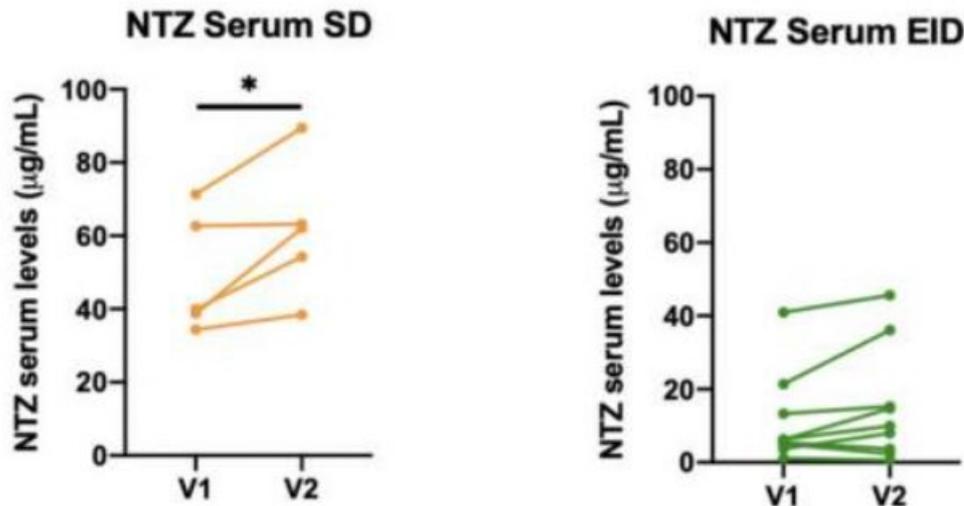
Natalizumab



Assessing Blood-Based Biomarkers to Define a Therapeutic Window for Natalizumab

➤ **Objectifs** : Identifier des biomarqueurs pour surveiller le traitement par Natalizumab et établir une dose personnalisée en utilisant une étude longitudinale en cours chez 29 patients atteints de SEP-RR sous Natalizumab avec une dose d'intervalle standard (SD) de 300 mg/4 semaines ou une dose d'intervalle étendue (EID) de 300 mg/6 semaines.

➤ **Resultats** :



Les niveaux de NTZ étaient significativement plus élevés chez les patients SD que chez les patients EID.

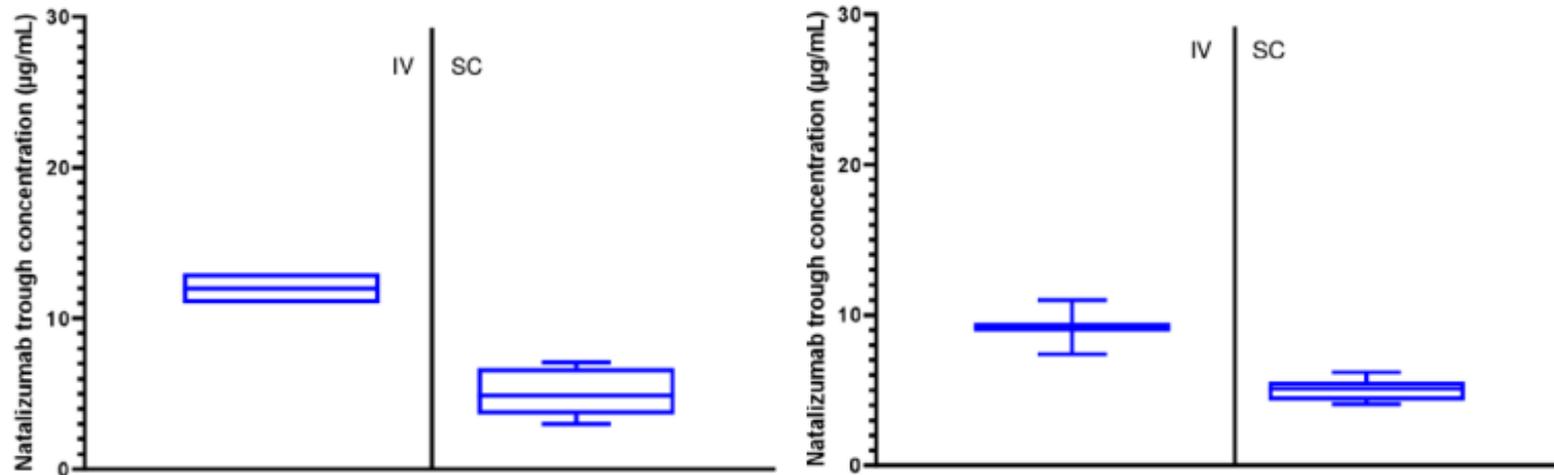
➤ **Conclusion** : En résumé, notre étude montre que la saturation en CD49d est un biomarqueur stable qui peut être utilisé pour surveiller les patients atteints de SEP-RR traités au NTZ. De plus, la mesure des niveaux de NTZ dans le sérum pourrait également être utilisée de cette manière dans la pratique clinique.

Granell-Geli et al. 2021. J Pers Med.

Decrease of natalizumab drug levels after switching from intravenous to subcutaneous administration in patients with multiple sclerosis

- **Objectifs :** Évaluer l'évolution des concentrations minimales de natalizumab chez les patients qui sont passés du natalizumab par voie intraveineuse au natalizumab par voie sous-cutanée à divers intervalles de traitement.

- **Résultats :**



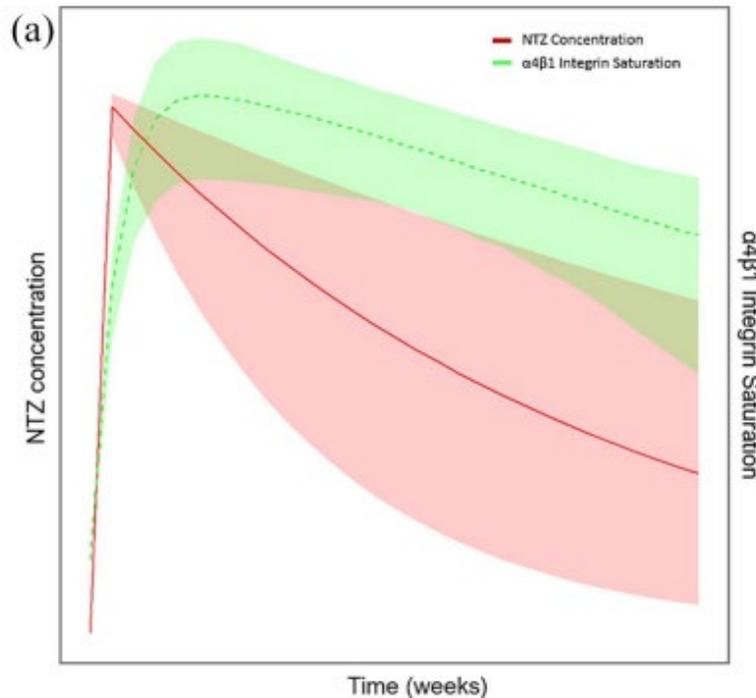
- **Conclusion :** Les concentrations minimales de NTZ peuvent diminuer après le passage du NTZ IV à celui administré par voie SC. Nous conseillons de surveiller les concentrations minimales de NTZ chez les patients dont les concentrations sont faibles pendant le traitement IV, chez les patients dont l'indice de masse corporelle est élevé ou chez les patients dont l'intervalle de traitement est prolongé et qui passent à l'administration de NTZ par voie SC.

Toorop et al. 2023. J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Extended dosing of monoclonal antibodies in multiple sclerosis

➤ **Objectifs :** Discuter de la pertinence d'un dosage prolongé et personnalisé du natalizumab, du rituximab, de l'ocrelizumab et de l'ofatumumab dans la SEP.

➤ **Résultats :**



Une concentration de 2 à 2,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (soit une saturation d'environ 50 %) pourrait constituer un seuil de sécurité pour la surveillance thérapeutique des médicaments.

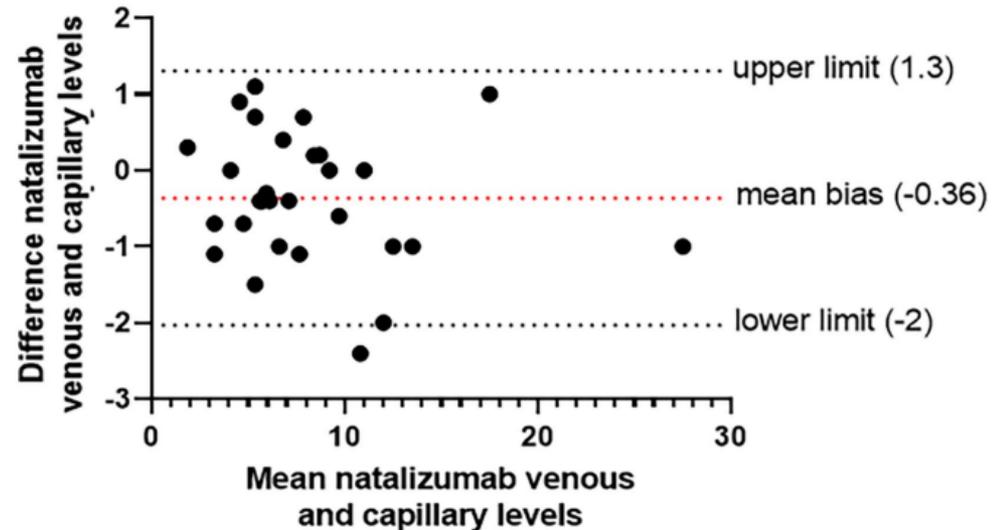
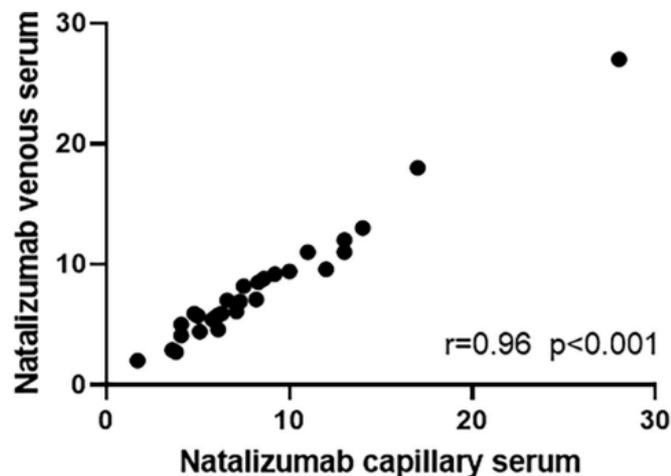
➤ **Conclusion :** Le dosage personnalisé est la voie à suivre car il pourrait apporter des avantages majeurs aux patients et aux soins de santé et permettre de mieux découvrir l'effet des différentes cibles thérapeutiques.

Van Kempen et al. 2022. Multiple Sclerosis Journal.

Fingerprick blood samples to measure serum natalizumab concentrations

- **Objectifs :** Compte tenu de la personnalisation de l'administration prolongée, dans laquelle les intervalles de traitement sont prolongés jusqu'à un seuil de concentration, il serait préférable de mesurer les concentrations de natalizumab dans le sang capillaire.

- **Résultats :**



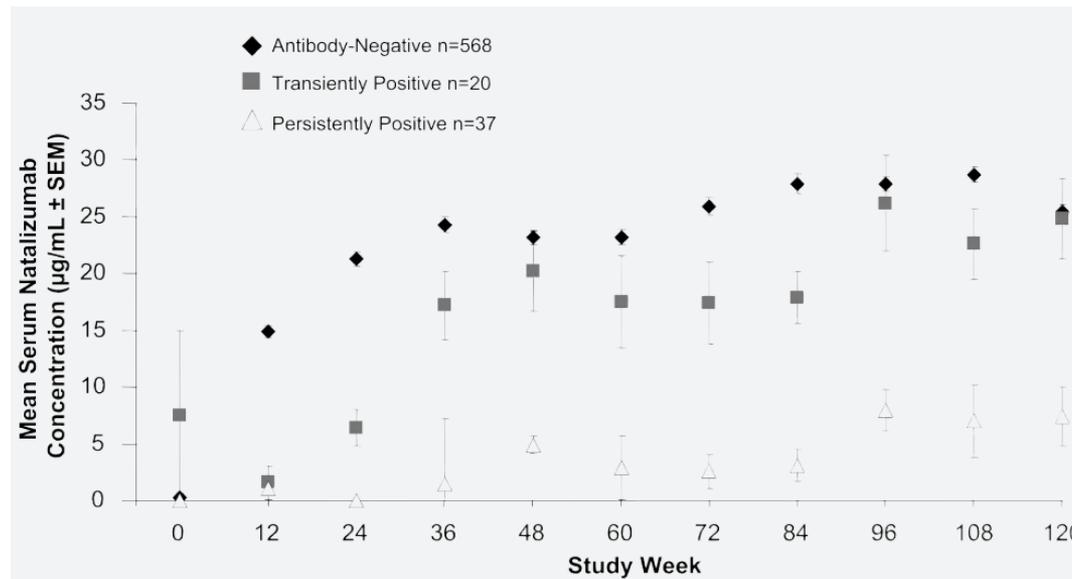
- **Conclusion :** Cette étude montre que les médecins peuvent surveiller les concentrations de natalizumab par une simple piqûre du doigt, ce qui pourrait être utilisé pour un dosage personnalisé et prolongé.

Toorop et al. 2022. Multiple Sclerosis Journal.

The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies

➤ **Objectifs :** Déterminer l'incidence et les effets cliniques des anticorps qui se développent au cours du traitement par le natalizumab.

➤ **Résultats :**



➤ **Conclusion :** Dans l'étude AFFIRM, des anticorps ont été détectés chez 9 % des patients traités par natalizumab (3 % étaient positifs de façon transitoire et 6 % étaient positifs de façon persistante). Les patients positifs persistants ont montré une perte d'efficacité clinique mesurée par la progression du handicap, le taux de rechute et l'IRM par rapport aux patients négatifs pour les anticorps.

Calabresi et al. 2007. Neurology.



Ocrelizumab





OCRELIZUMAB :

- Anticorps monoclonal humanisé IgG1
- Cible : CD20
- Nom commercial : Ocrevus®
- Commercialisé par 
- EMA 2018 / FDA 2017

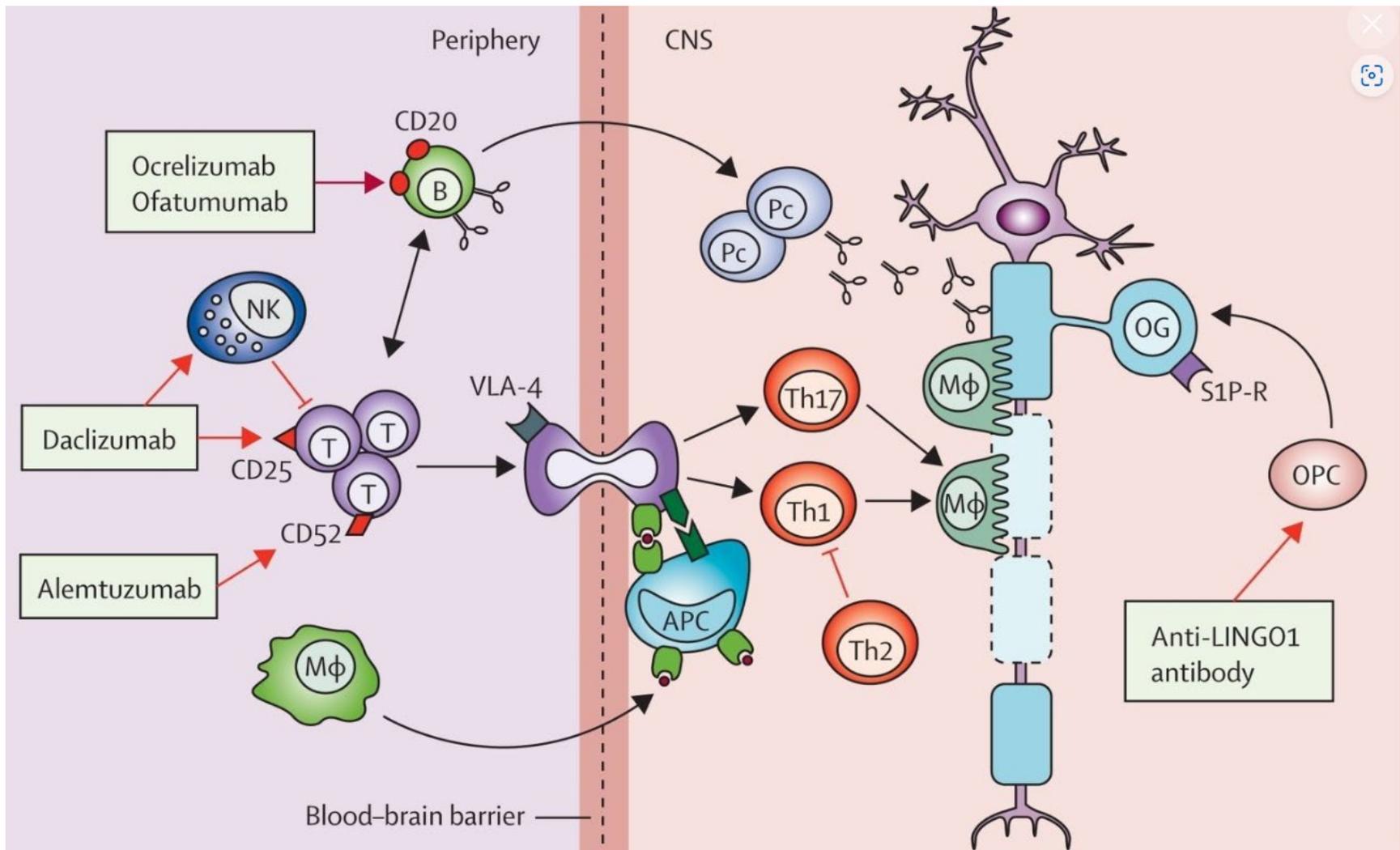


- **Formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP), y compris le syndrome cliniquement isolé, la maladie récurrente-rémittente et la maladie progressive secondaire active, chez l'adulte.**
- **Sclérose en plaques primaire progressive, chez l'adulte.**



2 doses fixes de 300 mg IV à 2 semaines d'intervalle, puis une dose fixe de 600 mg IV tous les 6 mois chez les patients adultes

OCRELIZUMAB - Mode d'action





Etudes cliniques

Ocrelizumab



Ocrelizumab concentration and antidrug antibodies are associated with B-cell count in multiple sclerosis

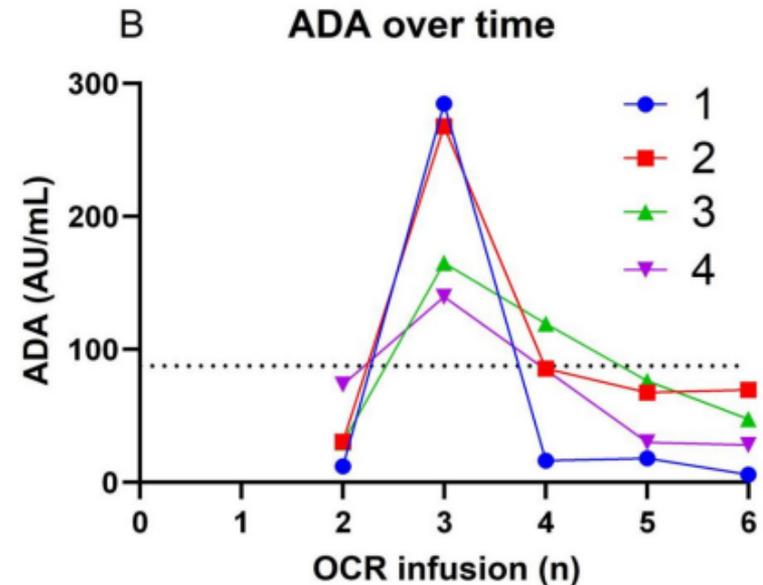
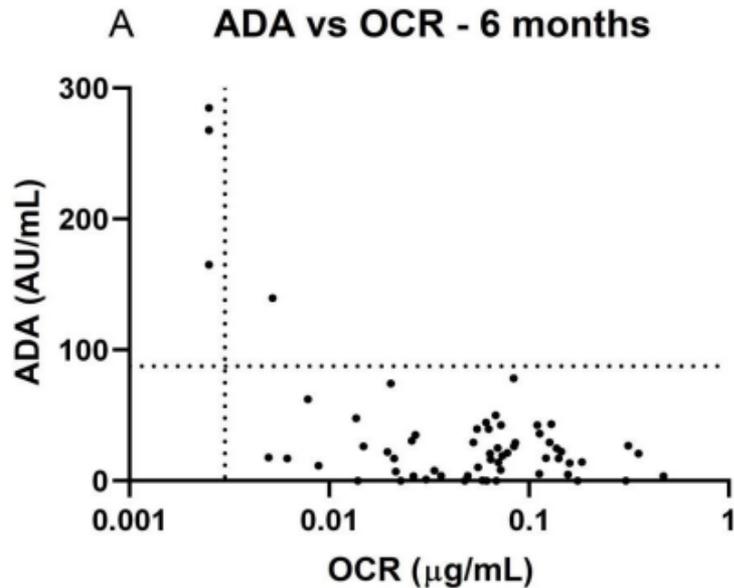
- **Objectifs** : Évaluer l'association entre la concentration de l'ocrelizumab, les anticorps anti-médicaments (ADA) et le nombre de cellules B CD19, et définir une concentration d'ocrelizumab seuil pour le début de la repopulation des cellules B.

- **Méthodes** :
 - Des échantillons de sang ont été prélevés dans une biobanque à différents moments du traitement par l'ocrelizumab.
 - Les concentrations sériques d'ocrelizumab et les ADA ont été mesurés à l'aide de deux tests différents développés pour cette étude.
 - Une courbe ROC a été utilisée pour déterminer une concentration d'ocrelizumab seuil pour le début de la repopulation des cellules B (définie par ≥ 10 cellules/ μL).
 - Au début de la pandémie de COVID-19, les patients ont reçu une dose d'ocrelizumab à intervalles prolongés, personnalisée et guidée par les cellules B. La numération des cellules B CD19 a été surveillée. Le nombre de cellules B CD19 a été contrôlé toutes les 4 semaines et la perfusion d'ocrelizumab a été reportée jusqu'à ce que le nombre de cellules B CD19 soit ≥ 10 cellules/ μL .

Toorop et al. 2023. J Neurol Neurosurg Psychiatry.

Ocrelizumab concentration and antidrug antibodies are associated with B-cell count in multiple sclerosis

➤ Résultats :



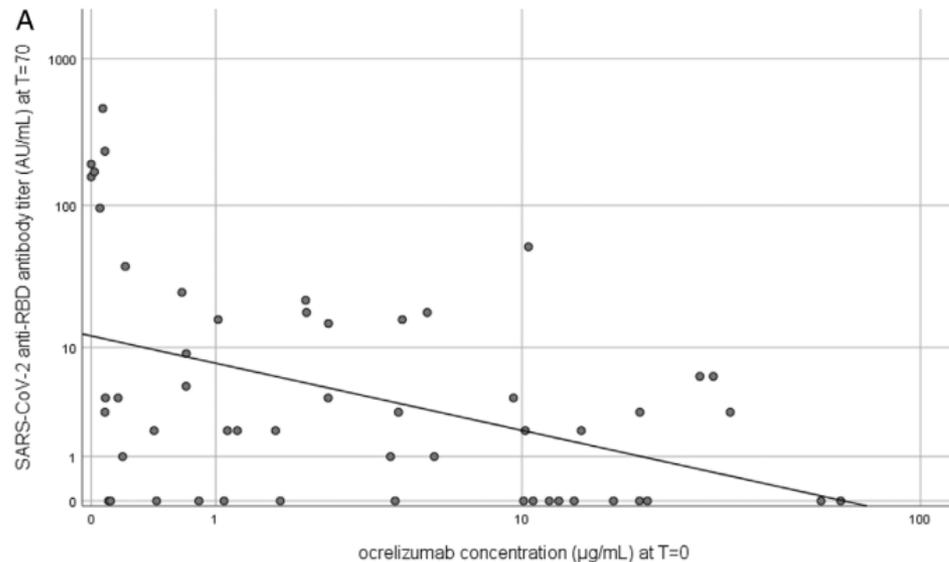
- **Conclusion :** La concentration sérique d'ocrelizumab était fortement associée à la numération des LB. Un seuil de concentration d'ocrelizumab de $0,06 \mu\text{g/ml}$ a été trouvé pour le début de la repopulation des cellules B de ≥ 10 cellules/ μl . La mesure des concentrations d'ocrelizumab et des ADA pourrait jouer un rôle important pour personnaliser davantage le traitement et prédire le début de la repopulation des cellules B.

Toorop et al. 2023. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.

Ocrelizumab Concentration Is a Good Predictor of SARS-CoV-2 Vaccination Response in Patients with Multiple Sclerosis

➤ **Objectifs :** Évaluer si la concentration d'ocrelizumab pourrait avoir une valeur ajoutée pour prédire les réponses humorales après la vaccination contre le SRAS-CoV-2 par rapport à la numération des cellules B et au temps de vaccination après la dernière perfusion.

➤ **Résultats :**



➤ **Conclusion :** La concentration d'ocrelizumab est un biomarqueur qui, bien qu'égal à la numération des lymphocytes B en termes de précision diagnostique, pourrait être préféré pour la prédiction d'une réponse humorale après la vaccination contre le SRAS-CoV-2 chez les patients atteints de SEP traités à l'ocrelizumab, car il pourrait conduire à une prédiction plus fiable du moment optimal de la vaccination.

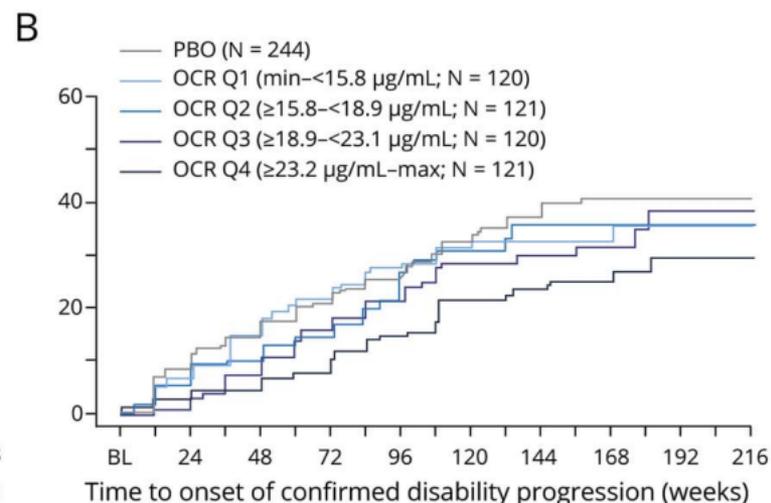
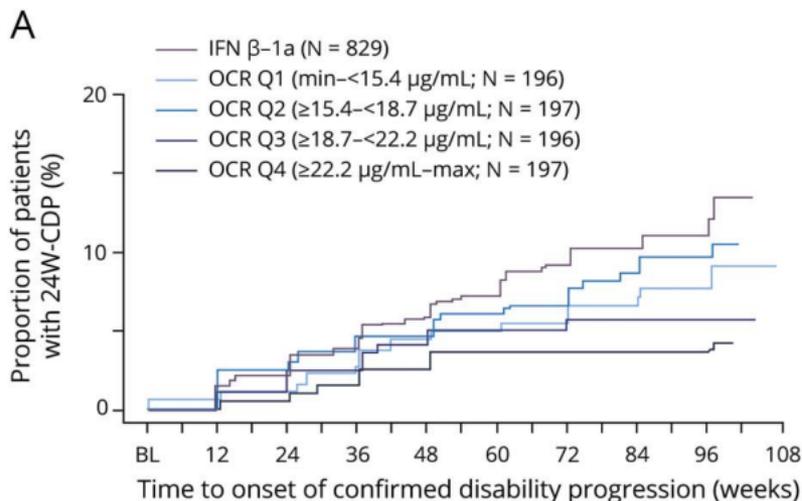
Van Kempen et al. 2023. Ann Neurol.

Association of Higher Ocrelizumab Exposure With Reduced Disability Progression in Multiple Sclerosis

➤ **Objectifs :** Évaluer les relations entre l'exposition de la population, l'efficacité et la sécurité de l'ocrelizumab chez les patients atteints de SEP récurrente et progressive primaire.

➤ **Résultats :**

24 W-CDP =
24-week
confirmed
disease
progression



➤ **Conclusion :** Une exposition plus élevée à l'ocrelizumab et des niveaux médians plus faibles de cellules B dans le sang ont été associés à un bénéfice constant et durable sur les taux de progression de l'invalidité, à travers plusieurs mesures de résultats dans la RMS et, dans une certaine mesure, dans la PPMS. Une exposition plus élevée à l'ocrelizumab et une plus grande déplétion des cellules B peuvent être importantes pour le contrôle de la progression de l'invalidité.

Hauser et al. 2023. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.

TDM dans la sclérose en plaques - Conclusion

TDM dans la SEP

- Similitudes avec les maladies gastro-intestinales
- Tests effectués dans les mêmes laboratoires
- Intérêt clinique
- Nouveau domaine thérapeutique
- De plus en plus de données disponibles

Natalizumab & Ocrelizumab

- Intérêt clinique (retour d'information des cliniciens)
- De plus en plus de publications/données (concentrations seuil, études pharmacocinétiques, immunogénicité...)
- Question de sécurité → rôle du TDM

Nouvelles molécules ?

- Alemtuzumab
- Ofatumumab



2



TDM en oncologie - Un domaine en devenir ?

TDM en oncologie - Un domaine en devenir ?



Demandes des
cliniciens



Recherche
bibliographique

TDM

Y a-t-il un intérêt à
implémenter le TDM ?



Compétition ?

**Études en cours ? Immunogénicité ?
Pharmacocinétique/pharmacodynamique ? Autres molécules sur le
marché ?**

TDM en oncologie - Un domaine en devenir ?

FDA-approved monoclonal antibodies for cancer:

Name	Antigen	Format	Indications (Year of First Approval) ¹
Unconjugated Antibodies			
Atezolizumab	PD-L1	Humanized IgG1	Bladder, Non-small cell lung (2016), and Triple-negative breast (2019) cancers (2019)
Avelumab	PD-L1	Human IgG1	Urothelial Carcinoma (2017) and Merkel Cell Carcinoma (2017)
Bevacizumab	VEGF	Humanized IgG1	Colorectal (2004), Non-small cell lung (2006), Renal (2009), Glioblastoma (2009), and Ovarian (2018) Cancers
Cemiplimab	PD-1	Human IgG4	Cutaneous squamous-cell carcinoma (2018)
Cetuximab	EGFR	Chimeric IgG1	Colorectal cancer (2004) and Head and neck squamous cell carcinoma (2006)
Daratumumab	CD38	Human IgG1	Multiple Myeloma (2015)
Dinutuximab	GD2	Chimeric IgG1	Neuroblastoma (2015)
Durvalumab	PD-L1	Human IgG1	Bladder Cancer (2017)
Elotuzumab	SLAMF7	Humanized IgG1	Multiple Myeloma (2015)
Ipilimumab	CTLA-4	Human IgG1	Melanoma (2011) and Renal cell carcinoma (2018)
Isatuximab	CD38	Chimeric IgG1	Multiple Myeloma (2020)
Mogamulizumab	CCR4	Humanized IgG1	Cutaneous T-cell lymphoma (2018)
Necitumumab	EGFR	Human IgG1	Non-small cell lung cancer (2015)
Nivolumab	PD-1	Human IgG4	Melanoma (2014), Lung (2015), and Renal (2018) cancers

Zahavi et al. 2020. Antibodies.

TDM en oncologie - Un domaine en devenir ?

Obinutuzumab	CD20	Humanized IgG2	Chronic lymphocytic leukemia (2013)
Ofatumumab	CD20	Human IgG1	Chronic lymphocytic leukemia (2014)
Olaratumab	PDGFR α	Human IgG1	Sarcoma (2016)
Panitumumab	EGFR	Human IgG2	Colorectal Cancer (2006)
Pembrolizumab	PD-1	Humanized IgG4	Melanoma (2014), Various (2015-)
Pertuzumab	HER2	Humanized IgG1	Breast cancer (2012)
Ramucirumab	VEGFR2	Human IgG1	Gastric cancer (2014)
Rituximab	CD20	Chimeric IgG1	B-Cell Lymphoma (1997)
Trastuzumab	HER2	Humanized IgG1	Breast cancer (1998)

Zahavi et al. 2020. Antibodies.



Nivolumab





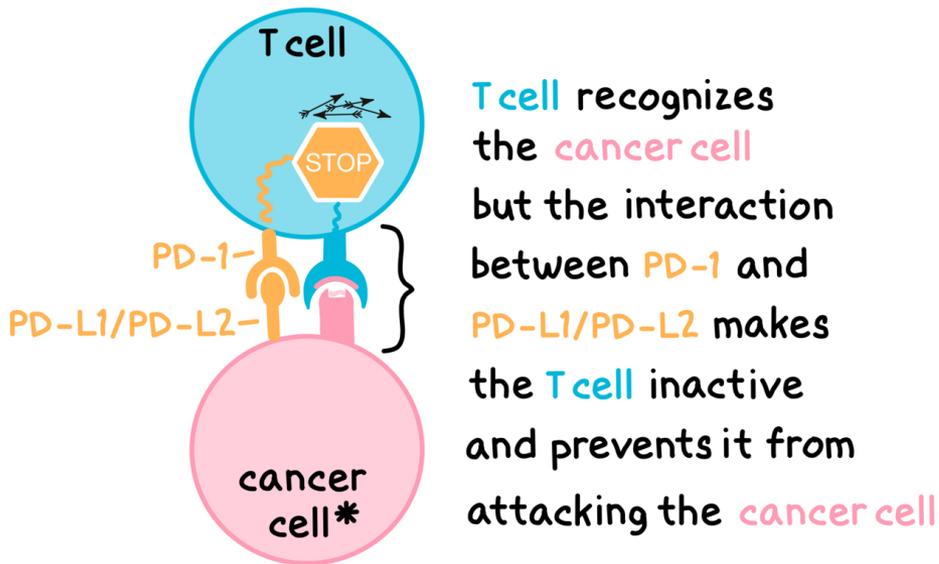
NIVOLUMAB :

- Anticorps monoclonal humain IgG4
- **Cible : Récepteur de mort programmée 1 (PD-1)**
- **Nom commercial : Opdivo®**
- Commercialisé par  Bristol Myers Squibb

- Mélanome
- Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)
 - Cancer avancé de Kindey
 - Cancer du foie avancé
 - Cancer colorectal (MSI-H/dMMR)
- Cancer de l'estomac, de la jonction gastro-œsophagienne ou de l'œsophage
 - Cancer épidermoïde de la tête et du cou
- Cancer de la vessie ou des voies urinaires (urothélial)
 - Lymphome de Hodgkin classique
 - Mésothéliome pleural malin

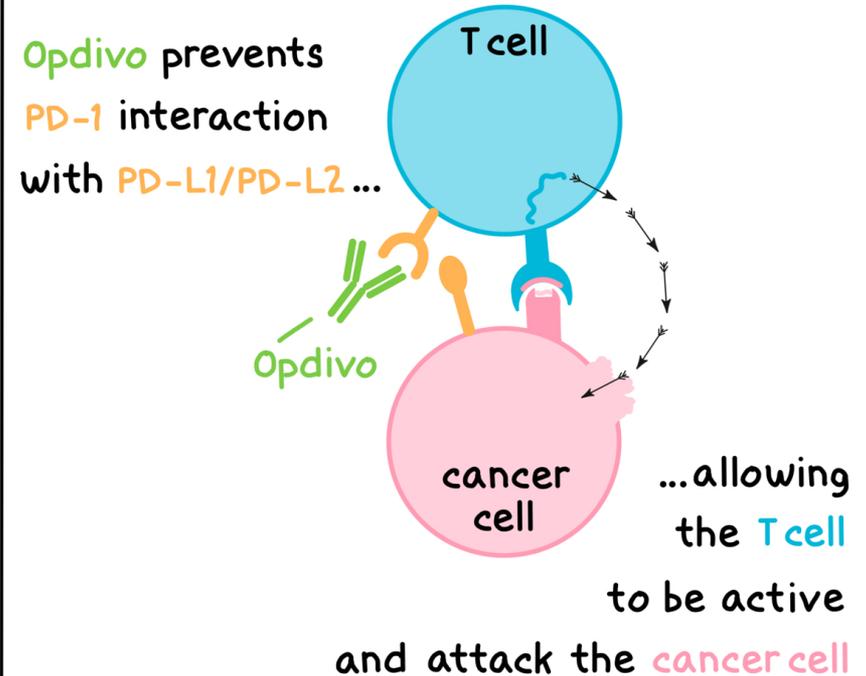
Indications	Doses recommandées et temps de perfusion
<p>Mélanome (avancé ou adjuvant) Carcinome à cellules rénales Carcinome urothélial infiltrant le muscle (MIUC) (traitement adjuvant)</p>	<p>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 60 minutes</p>
<p>Cancer de l'œsophage ou de la jonction œsophagienne (traitement adjuvant)</p>	<p>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes ou 480 mg toutes les 4 semaines pendant 30 minutes les 16 premières semaines, puis 480 mg toutes les 4 semaines pendant 30 minutes</p>
<p>Cancer du poumon non à petites cellules Lymphome de Hodgkin classique Carcinome épidermoïde de la tête et du cou Carcinome urothélial Carcinome épidermoïde de l'œsophage</p>	<p>240 mg toutes les 2 semaines pendant 30 minutes</p>

without Opdivo



UCIR.org

with Opdivo



*other cells within the tumor mass or elsewhere can also display PD-L1/PD-L2 on their surface and make T cells inactive

Nivolumab (Opdivo) Drug Information (ucir.org)



Etudes cliniques

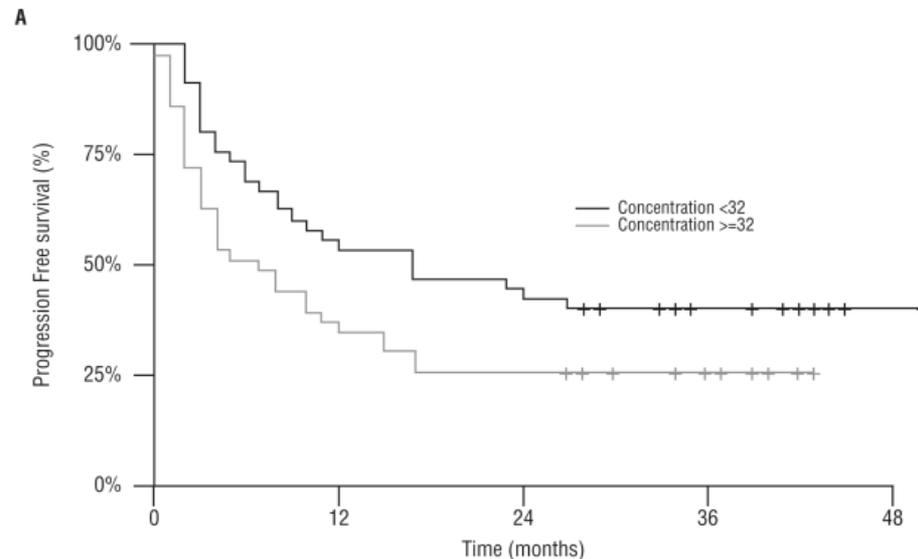
Nivolumab



Nivolumab serum concentration in metastatic melanoma (MM) patients could be related to outcome and enhanced immune activity: a gene profiling retrospective analysis

➤ **Objectifs** : Évaluer si, chez les patients atteints de MM et traités par nivolumab, la concentration sérique de l'agent anti-PD-1 est associée à la survie du patient et à sa réponse au traitement, et si le profil génétique du patient influe sur cette corrélation.

➤ **Résultats** :



➤ **Conclusion** : Chez les patients atteints de MM, une concentration sérique élevée de nivolumab est en corrélation directe avec la réponse complète des patients. Ces résultats préliminaires montrent que chez les patients atteints de MM, la concentration de nivolumab est en corrélation avec les résultats cliniques.

Mallardo et al. 2022. J Immunother Cancer.

Immunogenicity of immunomodulatory, antibody-based, oncology therapeutics

- **Objectifs :** Décrire les mécanismes d'action des agents immunomodulateurs approuvés à base d'anticorps, potentiellement liés à leur immunogénicité, et discuter de l'incidence rapportée des anticorps anti-médicaments (ADA) ainsi que de leur pertinence clinique chez les patients atteints de cancer.

- **Résultats :**

Table 2 Incidence of anti-drug antibodies (ADA) and neutralizing antibodies (NAb) reported in patients treated with immune checkpoint inhibitor mAbs^a

mAb	Patients N, regimen, tumor type	ADA assay	ADA %	NAb %	Reference	Year
Anti-PD-1						
Nivolumab	N = 1086, pool of 6 clinical studies	ECL	12.7	0.8	Agrawal et al.	2017
	N = 2085	ECL	11.2	0.7	US PI	2018
	Nivo 3 mg/kg followed by ipi 1 mg/kg Q3W	NR	23.8-26 ADA to nivo	0.5-1.9 nivo NAb	US PI	2018
	Nivo 1 mg/kg followed by ipi 3 mg/kg Q3W	NR	37.8 ADA to nivo	4.6 nivo NAb	US PI	2018
	Nivo followed by ipi	NR	4.1-8.4 ADA to ipi	0-0.3 ipi NAb	US PI	2018
Pembrolizumab	N = 1087	ECL	1.7	NR	Van Vugt et al.	2016
	NSCLC	ECL	2.5	NR	Van Vugt et al.	2016
	melanoma	ECL	0.7	NR	Van Vugt et al.	2016
	N = 1289 ^b	ECL	2.1	0.5	US PI	2018

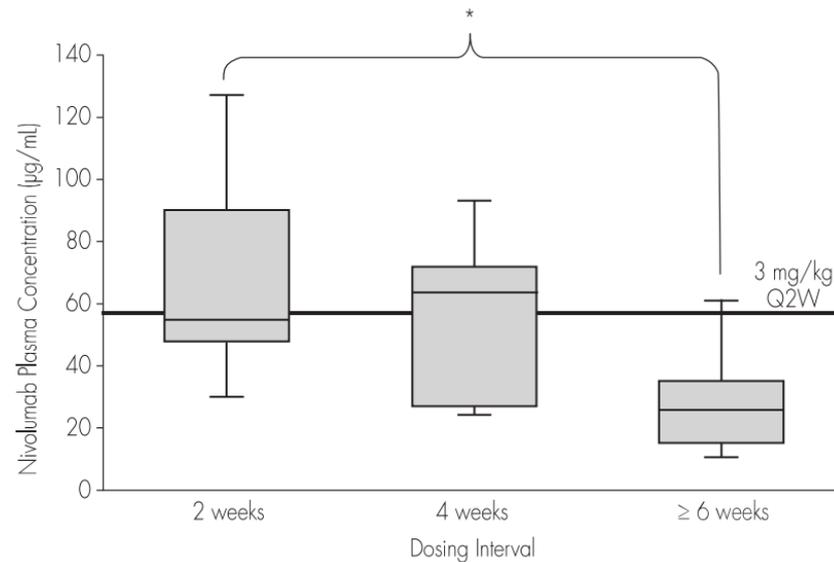
- **Conclusion :** Les patients atteints de cancer peuvent présenter une plus grande hétérogénéité en termes de caractéristiques, de traitements antérieurs et de comorbidités, la prise en compte des réponses potentielles d'ADA peut, dans certains cas, apporter un éclairage supplémentaire lors de la sélection des modalités de traitement appropriées pour chaque patient.

Davda et al. 2019. J Immunother Cancer.

Therapeutic drug monitoring of nivolumab in routine clinical practice. A pilot study

➤ **Objectifs** : Explorer les possibilités de personnalisation du traitement au nivolumab par le biais du TDM, afin d'en améliorer l'efficacité et l'efficience.

➤ **Résultats** :



➤ **Conclusion** : Les données actuelles contribuent à confirmer les soupçons antérieurs concernant les possibilités d'explorer de nouveaux scénarios pour **améliorer et personnaliser le dosage du nivolumab**. Des études supplémentaires visant à le confirmer dans des séries plus importantes et à le corrélérer avec les résultats cliniques, ainsi qu'à mieux définir le rôle du TDM dans le traitement, sont justifiées, non seulement pour des raisons financières, mais aussi pour améliorer la qualité de vie des patients et les aspects liés à la gestion clinique.

Sureda et al. 2020. Farmacia Hospitalaria.



Pembrolizumab





PEMBROLIZUMAB :

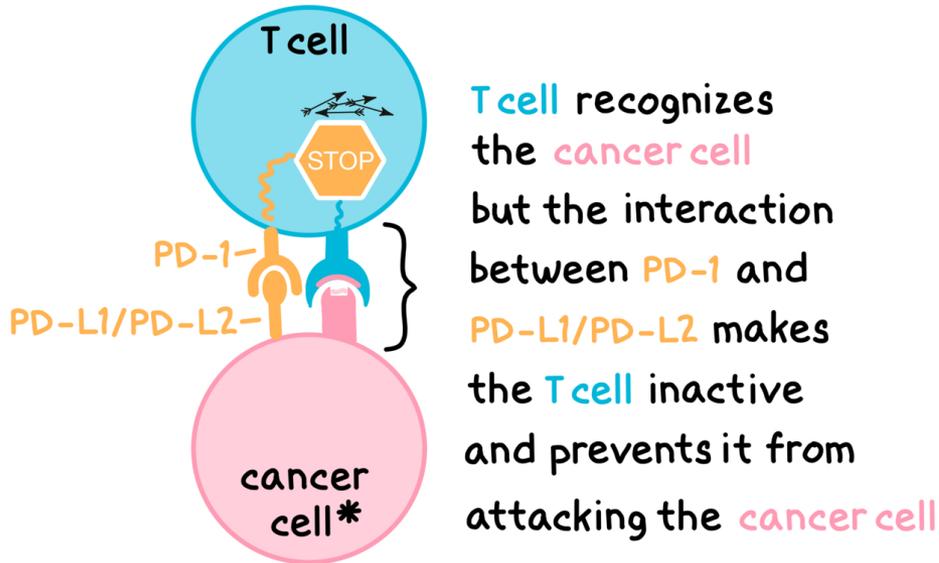
- Anticorps monoclonal humanisé IgG4
- **Cible : Récepteur de mort programmée 1 (PD-1)**
- **Nom commercial : Keytruda®**
- Commercialisé par  **MERCK**

- Mélanome
 - Cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC)
- Cancer de la vessie non invasif sur le plan musculaire à haut risque (NMIBC)
 - Cancer du col de l'utérus à un stade avancé
- Cancers colorectaux et endométriaux avancés (MSI-H/dMMR)
 - Carcinome épidermoïde cutané (cSCC)
 - Cancer urothélial avancé de la vessie
- Cancer du sein triple négatif à un stade précoce et à haut risque (TNBC)
 - Cancer épidermoïde de la tête et du cou
 - Cancer du rein (RCC)
 - Cancer de l'œsophage avancé

Indications	Doses recommandées
<p>Mélanome non résecable ou métastatique Traitement adjuvant Cancer du poumon non à petites cellules Carcinome épidermoïde de la tête et du cou Lymphome hodgkinien classique Lymphome médiastinal primaire à grandes cellules B Carcinome urothélial Instabilité des microsatellites - Cancer élevé Cancer colorectal à instabilité des microsatellites élevée ou à déficit de réparation des mésappariements Cancer de l'œsophage Cancer du col de l'utérus Carcinome hépatocellulaire ...</p>	<p>200 mg IV toutes les 3 semaines OU 400 mg toutes les 6 semaines</p>
<p>Cancer de l'estomac</p>	<p>200 mg IV toutes les 3 semaines OU 400 mg toutes les 6 semaines PLUS trastuzumab, chimiothérapie contenant de la fluoropyrimidine et du platine</p>

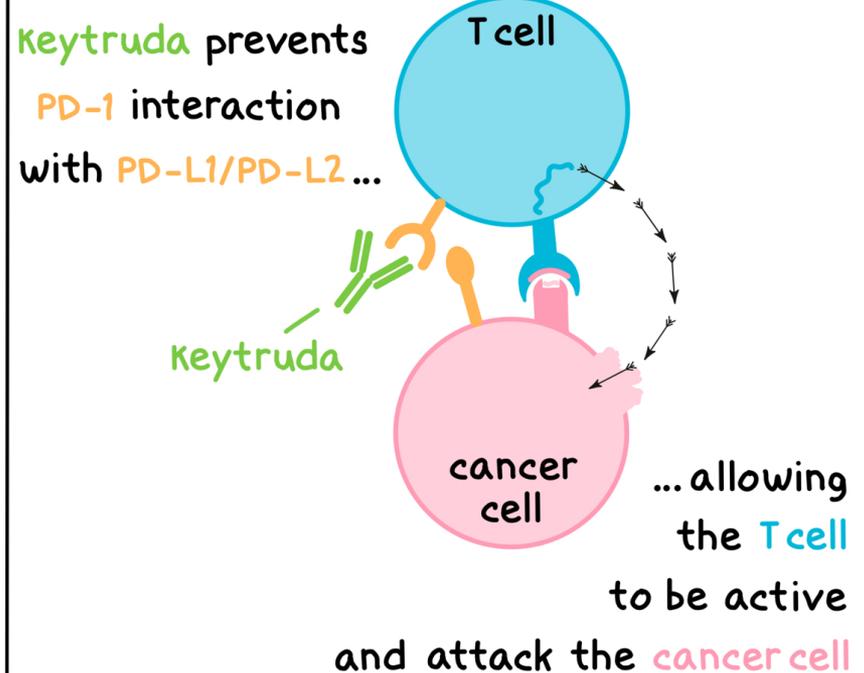
Keytruda (pembrolizumab) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more (medscape.com)

without keytruda



UCIR.org

with keytruda



*other cells within the tumor mass or elsewhere can also display PD-L1/PD-L2 on their surface and make T cells inactive



Etudes cliniques

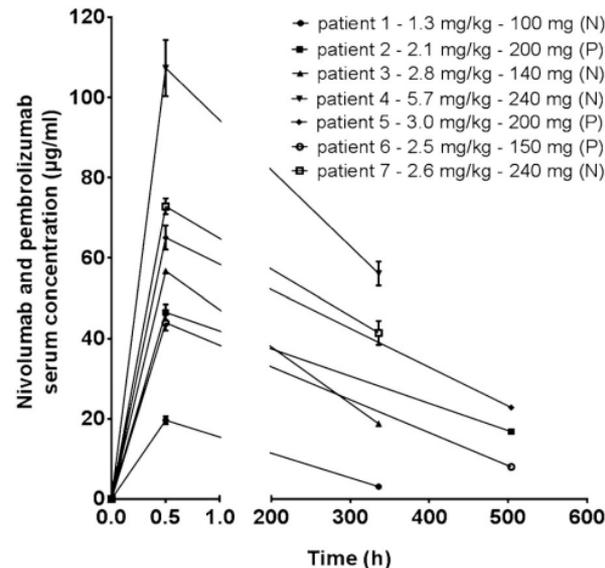
Pembrolizumab



Enzyme linked immunosorbent assay for the quantification of nivolumab and pembrolizumab in human serum and cerebrospinal fluid

➤ **Objectifs** : Présenter un test immuno-enzymatique (ELISA) capable de mesurer les concentrations de nivolumab et de pembrolizumab dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR) avec une sensibilité et une spécificité élevées.

➤ **Résultats** :



➤ **Conclusion** : Nous avons développé et validé un ELISA sensible pour la détermination quantitative du nivolumab et du pembrolizumab dans le sérum et le LCR. L'ELISA a un LLQ de 2 ng/mL, ce qui permet une quantification précise des faibles niveaux de ces anticorps anti-PD-1 trouvés dans le LCR. Les concentrations de nivolumab dans le LCR étaient comprises entre 14,5 et 304 ng/mL, à des niveaux sériques minimaux de nivolumab chez 5 patients recevant du nivolumab à 1 et 3 mg/kg, respectivement.

Pluim et al. 2019. J Pharm Biomed Anal.

Development of an Enzyme-Linked Immune Sorbent Assay to Measure Nivolumab and Pembrolizumab Serum Concentrations

- **Objectifs** : Développer un test immunosorbant lié à l'enzyme (ELISA) pour mesurer les concentrations sériques de nivolumab et de pembrolizumab chez les patients cancéreux traités.
- **Résultats** :

	Nivolumab	Pembrolizumab
Concentrations minimales (µg/mL)	17.3 – 31.1	9.1 – 19.7

- **Conclusion** : L'ELISA développé en interne permet de mesurer les concentrations sériques de nivolumab et de pembrolizumab. Cela peut aider à identifier les relations possibles entre la réponse chez les patients cancéreux traités et peut potentiellement conduire à des ajustements de dose à l'avenir.

Basak et al. 2018. Ther Drug Monit.

Immunogenicity of immunomodulatory, antibody-based, oncology therapeutics

- **Objectifs :** Décrire les mécanismes d'action des agents immunomodulateurs approuvés à base d'anticorps, potentiellement liés à leur immunogénicité, et discuter de l'incidence rapportée des anticorps anti-médicaments (ADA) ainsi que de leur pertinence clinique chez les patients atteints de cancer.

- **Résultats :**

Table 2 Incidence of anti-drug antibodies (ADA) and neutralizing antibodies (NAb) reported in patients treated with immune checkpoint inhibitor mAbs^a

mAb	Patients N, regimen, tumor type	ADA assay	ADA %	NAb %	Reference	Year
Anti-PD-1						
Nivolumab	N = 1086, pool of 6 clinical studies	ECL	12.7	0.8	Agrawal et al.	2017
	N = 2085	ECL	11.2	0.7	US PI	2018
	Nivo 3 mg/kg followed by ipi 1 mg/kg Q3W	NR	23.8-26 ADA to nivo	0.5-1.9 nivo NAb	US PI	2018
	Nivo 1 mg/kg followed by ipi 3 mg/kg Q3W	NR	37.8 ADA to nivo	4.6 nivo NAb	US PI	2018
	Nivo followed by ipi	NR	4.1-8.4 ADA to ipi	0-0.3 ipi NAb	US PI	2018
Pembrolizumab	N = 1087	ECL	1.7	NR	Van Vugt et al.	2016
	NSCLC	ECL	2.5	NR	Van Vugt et al.	2016
	melanoma	ECL	0.7	NR	Van Vugt et al.	2016
	N = 1289 ^b	ECL	2.1	0.5	US PI	2018

- **Conclusion :** Les patients atteints de cancer peuvent présenter une plus grande hétérogénéité en termes de caractéristiques, de traitements antérieurs et de comorbidités, la prise en compte des réponses potentielles d'ADA peut, dans certains cas, apporter un éclairage supplémentaire lors de la sélection des modalités de traitement appropriées pour chaque patient.

Davda et al. 2019. J Immunother Cancer.

TDM en oncologie

- Nouveau domaine thérapeutique
- Diversification de notre gamme de molécules
- Certaines données sont déjà disponibles

Nivolumab & pembrolizumab

- Demandées par les cliniciens
- Certaines données sont déjà disponibles (TDM, immunogénicité, quantification du sérum...)

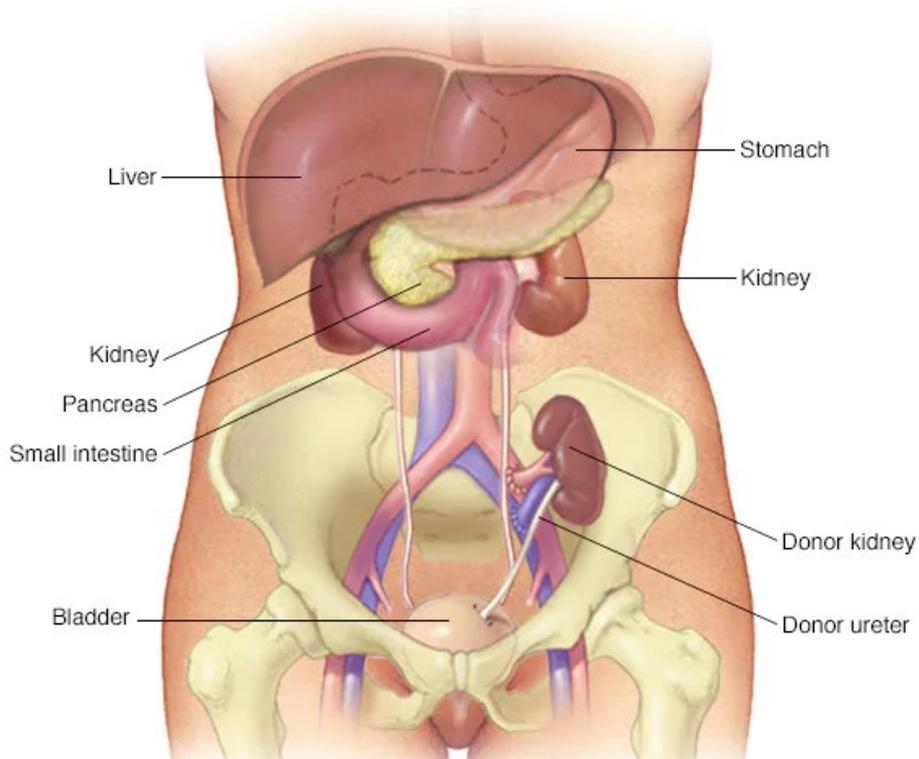
Nouveaux développements ?

- Ipilimumab
- Ofatumumab



Appliquer le TDM des biothérapies à la transplantation rénale ?

Transplantation rénale - Informations générales

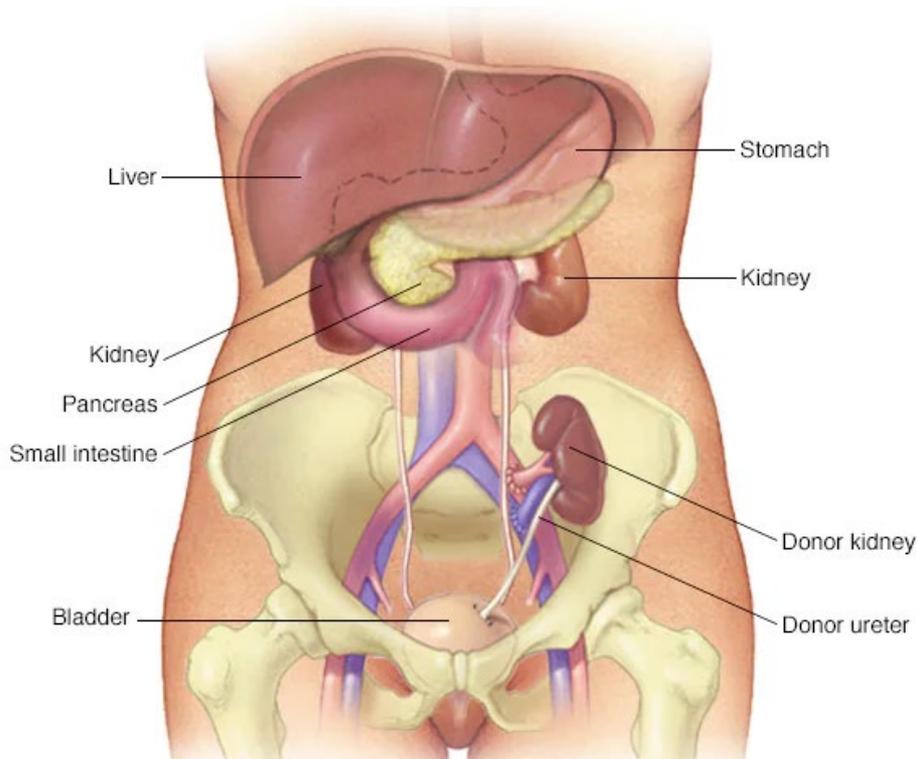


Une greffe de rein est une opération chirurgicale qui consiste à placer un rein sain provenant d'un donneur vivant ou décédé chez une personne dont les reins ne fonctionnent plus correctement.

Lorsque les reins perdent cette capacité de filtrage, des niveaux nocifs de liquide et de déchets s'accumulent dans l'organisme, ce qui peut augmenter la pression artérielle et entraîner une insuffisance rénale (insuffisance rénale terminale).

Leur principale fonction est de filtrer et d'éliminer les déchets, les minéraux et les liquides du sang en produisant de l'urine.

Transplantation rénale - Informations générales



Les causes courantes de l'insuffisance rénale terminale sont les suivantes :

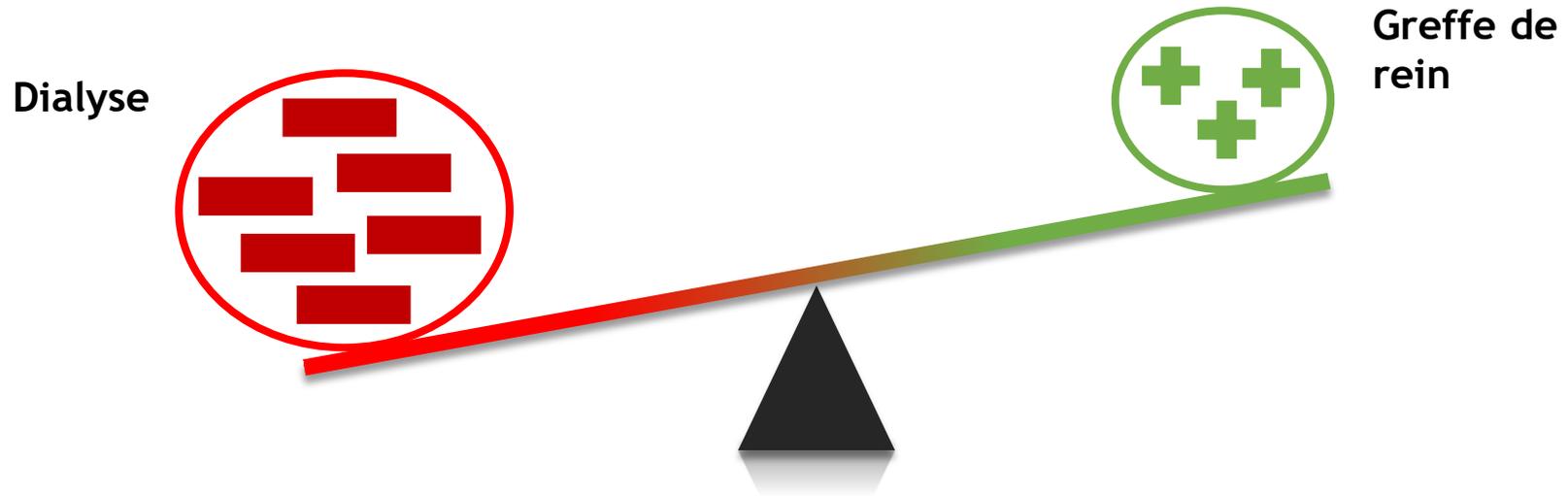
- Diabète
- Hypertension artérielle chronique non contrôlée
- Glomérulonéphrite chronique (inflammation et éventuellement cicatrisation des minuscules filtres situés à l'intérieur des reins)
- Maladie polykystique des reins



Les avantages de la transplantation rénale



Transplantation rénale - Pourquoi ?



Par rapport à la dialyse, la transplantation rénale est associée à :

- **Meilleure qualité de vie**
- **Diminution du risque de décès**
- **Moins de restrictions alimentaires**
- **Coût du traitement moins élevé**



Après la transplantation



Greffe de rein - Que se passe-t-il après l'intervention ?

Après une greffe de rein, les patients prendront des médicaments pour empêcher leur organisme de rejeter le rein du donneur. Ces médicaments peuvent entraîner divers effets secondaires, notamment :

- L'amincissement des os et lésions osseuses
- Diabète
- Croissance excessive des cheveux ou perte de cheveux
- Hypertension artérielle
- Cholestérol élevé



Prise de médicaments le reste de leur vie...



Traitements



Transplantation rénale - Quel type de médicaments après la greffe ?

Le rejet se produit lorsque le système immunitaire identifie le nouvel organe comme une menace.

Pour empêcher le système immunitaire d'endommager le nouvel organe, les patients se verront prescrire des immunosuppresseurs après leur transplantation :

- Tacrolimus (Prograf) ou cyclosporine (Neoral)
- Prednisone (Biogaran)
- Mycophénolate (CellCept, Myfortic) ou azathioprine (Imuran)
- Sirolimus (Rapamune)
- Évérolimus (Zortress)
- **Bélatacept (Nulojix)**



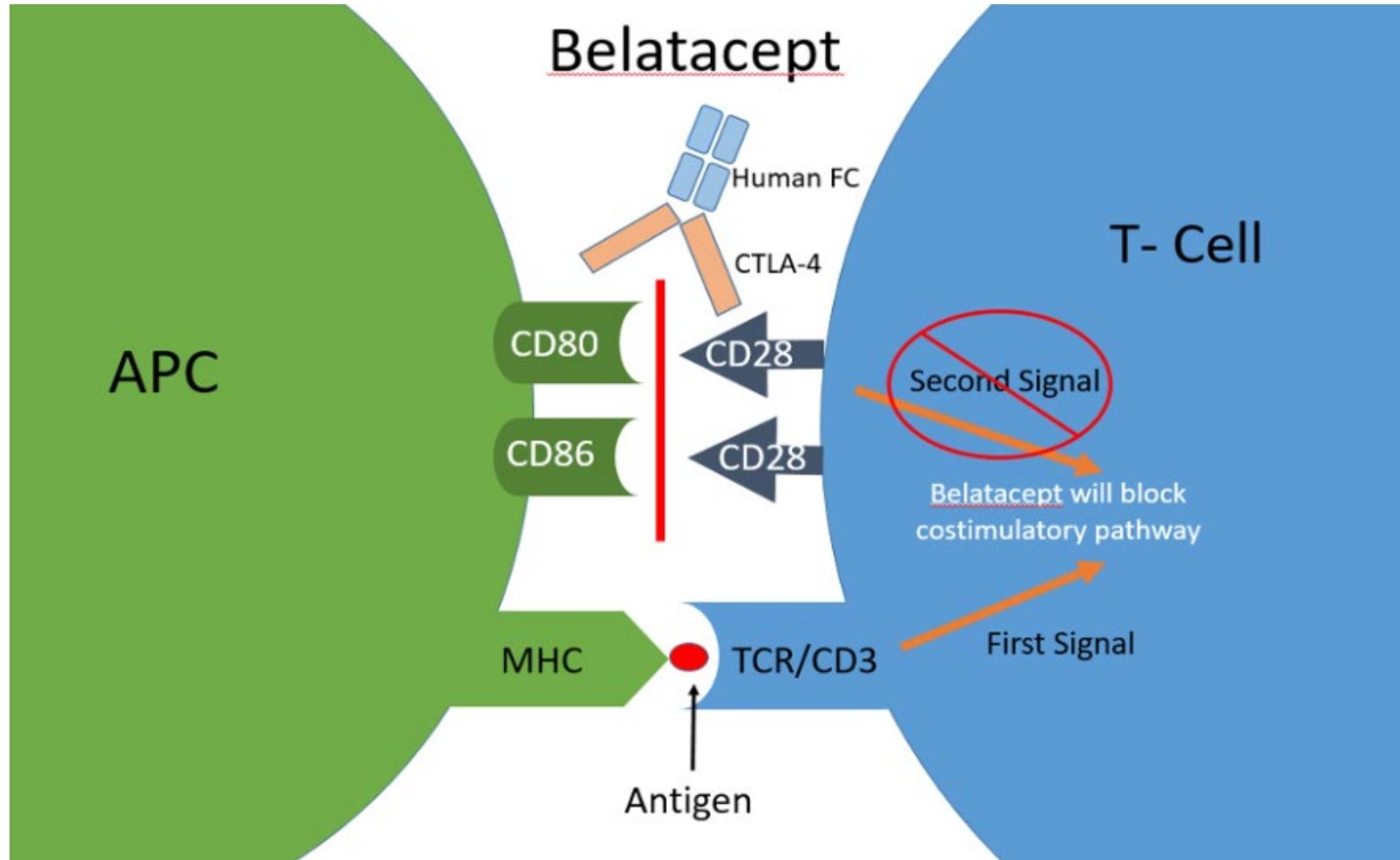
Belatacept





BELATACEPT :

- Protéine de fusion soluble constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques humains (CTLA 4) lié à la partie Fc de l'immunoglobuline G1 humaine (IgG1)
- **Cible :** Récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigènes
- **Nom commercial :** Nulojix®
- Commercialisé par  Bristol Myers Squibb





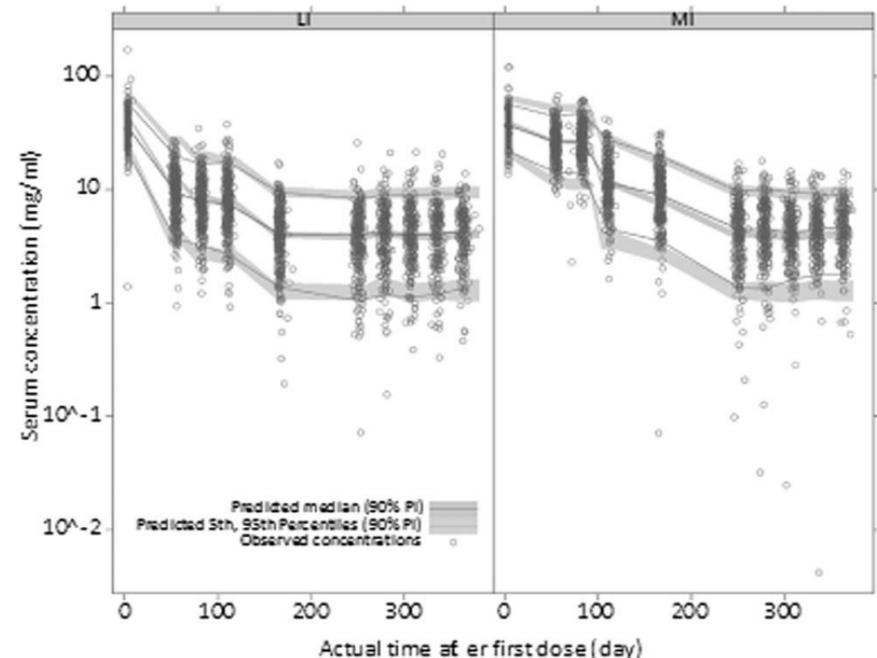
Etudes cliniques

Belatacept



Therapeutic Drug Monitoring of Belatacept in Kidney Transplantation

- **Objectif :** Cet article examine la nécessité et la possibilité d'un suivi thérapeutique des médicaments (TDM) pour le bélatcept.
- Le TDM du bélatcept semble réalisable car ses concentrations sériques peuvent être mesurées de manière exacte et précise à l'aide d'une méthode ELISA validée.
- L'existence d'une relation concentration-effet du bélatcept avec une variabilité intra-patient probablement faible, et la disponibilité de tests pour mesurer les concentrations du médicament ou ses effets, sont des arguments en faveur du TDM.

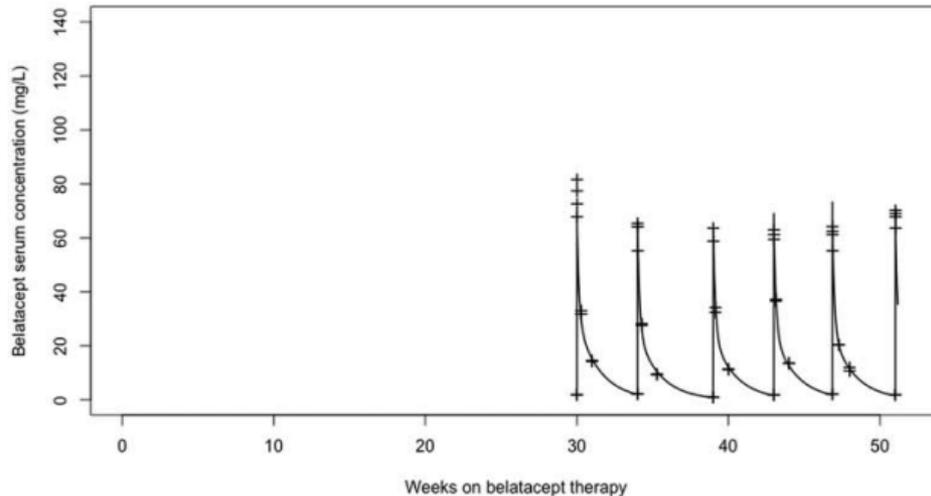


De Graav. 2015. Therapeutic Drug Monitoring

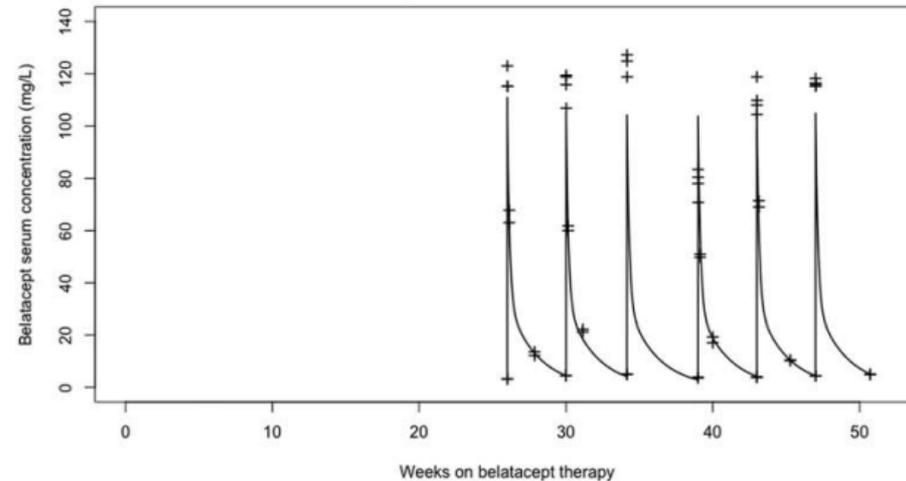
A Fully Automated Method for the Determination of Serum Belatacept and Its Application in a Pharmacokinetic Investigation in Renal Transplant Recipients

- **Objectif :** Peu d'études ont décrit la pharmacocinétique du bélatacept. Nous avons mis au point un test de capture du médicament (utilisant une cible médicamenteuse) pour mesurer le bélatacept dans le sérum et avons appliqué ce test dans une étude pharmacocinétique chez des receveurs de greffes rénales.

Patient 1



Patient 2



- Nous avons mis au point un test automatisé, exact et précis pour la **détermination des concentrations sériques de bélatacept**. Ce test a été appliqué avec succès dans une étude pharmacocinétique chez des transplantés rénaux recevant des perfusions de bélatacept.

Klaasen. 2019. Therapeutic Drug Monitoring

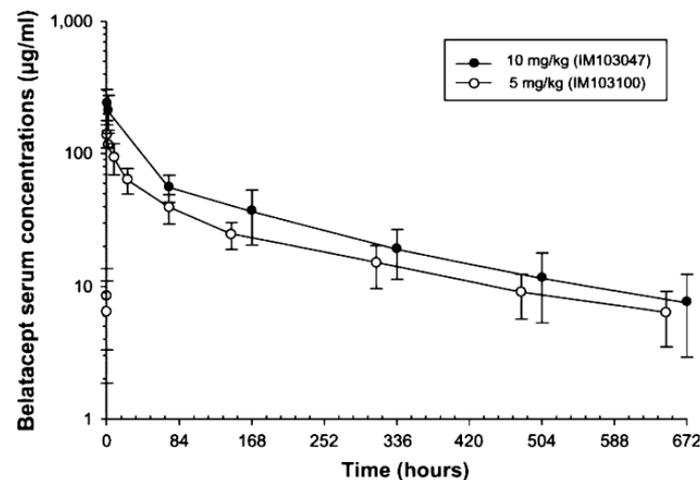
Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Immunogenicity of Belatacept in Adult Kidney Transplant Recipients

- **Objectif** : Rappporter la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'immunogénicité du bélatcept.

Table 2 Belatacept serum trough concentration in the BENEFIT [11] and BENEFIT-EXT [13] studies

Studies/Regimens	Time									
	Day	Weeks								
	5	8	12	16	24	36	52	104	128	156
BENEFIT										
LI regimen (n)	208	197	183	176	177	179	173	166	164	102
C_{trough}^a (µg/mL)	34.8 (59)	8.4 (49)	7.0 (54)	6.8 (53)	3.5 (59)	3.5 (81)	3.4 (63)	4.1 (55)	5.0 (54)	4.7 (62)
MI regimen (n)	202	194	190	174	171	171	162	152	150	97
C_{trough}^a (µg/mL)	35.4 (32)	23.7 (59)	26.2 (38)	10.7 (79)	7.8 (66)	3.8 (60)	3.8 (51)	4.5 (58)	5.3 (65)	5.7 (57)
BENEFIT-EXT										
LI regimen (n)	150	146	139	130	131	126	114	107	104	95
C_{trough}^a (µg/mL)	35.7 (31)	9.6 (60)	8.5 (83)	8.0 (57)	4.3 (57)	3.9 (52)	4.3 (57)	4.1 (71)	5.6 (66)	5.3 (60)
MI regimen (n)	155	151	141	128	136	130	119	112	101	89
C_{trough}^a (µg/mL)	38.3 (54)	26.4 (40)	27.7 (64)	12.9 (46)	9.3 (46)	4.2 (61)	4.1 (54)	4.8 (102)	5.6 (63)	6.0 (86)

C_{trough}^a serum trough concentration, CV% percentage coefficient of variation, LI less intensive, MI more intensive

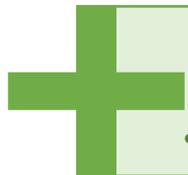


- Le bélatcept chez l'adulte ayant subi une transplantation rénale a montré une pharmacocinétique linéaire avec une faible variabilité et une pharmacodynamie concentration-dépendante.

Shen. 2014. Clin Drug Investig.

TDM en transplantation rénale - Conclusion

- ✓ Possibilité de mesurer les concentrations sériques de bélatcept (ELISA)
- ✓ Existence d'une relation entre concentration et efficacité
- ✓ Ajuster le traitement pour obtenir la concentration minimale efficace afin d'éviter le rejet du greffon
- ✓ Tests effectués dans les mêmes laboratoires que pour les maladies gastro-intestinales



- Nouveau domaine thérapeutique
- Diversification de notre gamme de produits
- Les cliniciens ont montré un intérêt pour le suivi de cette molécule