



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **30 janvier 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame POUZIN Clémence**

Titre de la thèse : « *Approches de modélisation PK/PD dans le développement des conjugués anticorps-médicaments* »

Résumé



Le cancer du poumon est l'une des principales causes de mortalité par cancer en France et dans le monde¹. Parmi les deux types de cancer du poumon existant, le cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) est le type le plus courant, représentant 80 à 85 % des cancers du poumon. Les options thérapeutiques sont multiples et ont évolué considérablement ces dernières années. Jusqu'à récemment, la chimiothérapie était l'unique traitement disponible. L'arrivée de l'immunothérapie, et notamment des anticorps monoclonaux a révolutionné le traitement de telles pathologies, avec la mise sur le marché, entre autres, du nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab et durvalumab²⁻⁶, anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines PD-1 et PD-L1 (points de contrôle immunitaire qui restaurent l'activité lymphocytaire pour une réponse antitumorale cytotoxique efficace). Cependant, certains patients ne répondent pas à ces traitements, et leur maladie continue de progresser. De nouvelles approches sont donc nécessaires pour traiter au mieux ces patients résistants.

Les conjugués anticorps-médicament (« antibody-drug conjugates », ou ADC) font partie d'une classe innovante de thérapies ciblées. Ils sont constitués d'un anticorps monoclonal (ciblant un récepteur spécifique à la surface de la cellule tumorale) lié à un agent cytotoxique puissant (inhibant la prolifération tumorale)^{7,8}. Ils présentent ainsi un double avantage : pouvoir détruire des cellules cancéreuses cibles grâce à des doses cytotoxiques plus puissantes que ce que permet une chimiothérapie classique, tout en préservant les tissus sains. Ce type de traitement a déjà montré une efficacité significative dans un certain nombre de cancers réfractaires aux traitements habituels, aussi bien pour des tumeurs solides que liquides⁹.

Le tusamitamab ravtansine (SAR408701) est un ADC composé d'un anticorps monoclonal de type IgG1 et d'un puissant cytotoxique dérivé de la maytansine : le DM4. L'anticorps spécifique du SAR408701 détecte et cible

les cellules tumorales exprimant l'antigène carcinoembryonnaire CEACAM5. Cet antigène est impliqué dans l'adhésion, la différenciation, la prolifération et la survie cellulaire, et est fortement exprimé dans différents types de tumeurs épithéliales^{10,11}. Le DM4 et son dérivé méthylé (Me-DM4) sont connus pour être de puissants agents cytotoxiques (agents anti-tubuline) inhibant la division cellulaire¹²⁻¹⁵.

En raison de la structure spécifique des ADCs, la caractérisation de la pharmacocinétique (PK) de population de ce type de médicament est complexe, car petites et grosses molécules circulent et sont généralement quantifiées dans le plasma. L'approche habituelle (souvent utilisée pour les ADCs déjà commercialisés) consiste à décrire séparément la PK de l'anticorps conjugué et du cytotoxique. De nouvelles approches, plus innovantes, sont apparues : elles tentent d'intégrer des considérations plus mécanistiques et de décrire la PK de toutes les entités simultanément dans un même modèle mathématique.

Les travaux de cette thèse ont consisté en la construction d'un nouveau type de modèle PK semi-mécanistique, visant à décrire simultanément la PK de toutes les entités circulantes dérivant du SAR408701 (anticorps conjugué : SAR408701 ; cytotoxiques : DM4 et Me-DM4 ; et anticorps nu), sur la base des données cliniques de phase I/II. Le modèle développé intègre un processus de déconjugaison successive des agents cytotoxiques, en incluant des mesures de ratio anticorps/médicament (« drug-to-antibody ratio », ou DAR). Il a permis, entre autres, d'identifier les principaux facteurs (covariables) expliquant la variabilité PK interindividuelle observée et a servi de support pour répondre à plusieurs questions soulevées lors du développement clinique.

Les travaux de cette thèse ont également consisté en l'élaboration d'un modèle PK/PD (basé sur le modèle PK semi-mécanistique développé) visant à décrire la cinétique de la taille tumorale (« tumoral size », ou TS) et le temps de progression chez des patients présentant un CPNPC. Ce modèle a servi, entre autres, à identifier les meilleurs prédicteurs de la diminution de la taille tumorale (PK de l'ADC circulant, et/ou des cytotoxiques), à évaluer l'impact de facteurs pronostiques sur les dynamiques de taille de tumeur et de temps de progression.

Toutes ces approches innovantes de modélisation nécessitent d'intégrer un grand nombre de données générées au cours du développement. Les modèles PK et PK/PD de population développés ont permis de soutenir le développement du SAR408701 à différents niveaux, en apportant des éléments de réponses à de nombreuses questions posées lors des études cliniques. De plus, ils tentent d'améliorer la compréhension du mécanisme d'action complexe des ADCs en modélisant la déconjugaison du cytotoxique. La combinaison de ces modèles PK avec des marqueurs d'efficacité (tels que la taille tumorale ou le temps jusqu'à progression tumorale) vise à aider et à anticiper les phases tardives de développement, afin de prédire plus précocement l'efficacité du médicament développé dans certaines populations cibles.

REFERENCES

1. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **71**, 209–249 (2021).
2. Borghaei, H. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* **373**, 1627–1639 (2015).
3. Langer, C. J. *et al.* Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* **17**, 1497–1508 (2016).
4. Rittmeyer, A. *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **389**, 255–265 (2017).
5. Herbst, R. S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* **387**, 1540–1550 (2016).
6. Spigel, D. R. *et al.* Five-Year Survival Outcomes From the PACIFIC Trial: Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **40**, 1301–1311 (2022).
7. Peters, C. & Brown, S. Antibody–drug conjugates as novel anti-cancer chemotherapeutics. *Biosci Rep* **35**, e00225 (2015).
8. Chau, C. H., Steeg, P. S. & Figg, W. D. Antibody–drug conjugates for cancer. *The Lancet* **394**, 793–804 (2019).
9. Baah, S., Laws, M. & Rahman, K. M. Antibody–Drug Conjugates—A Tutorial Review. *Molecules* **26**, 2943 (2021).
10. Hammarström, S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin. Cancer Biol.* **9**, 67–81 (1999).
11. Taheri, M. *et al.* Self recognition in the Ig superfamily. Identification of precise subdomains in carcinoembryonic antigen required for intercellular adhesion. *J Biol Chem* **275**, 26935–26943 (2000).
12. Oroudjev, E. *et al.* Maytansinoid-Antibody Conjugates Induce Mitotic Arrest by Suppressing Microtubule Dynamic Instability. *Mol Cancer Ther* **9**, 2700–2713 (2010).
13. Lopus, M. *et al.* Maytansine and cellular metabolites of antibody-maytansinoid conjugates strongly suppress microtubule dynamics by binding to microtubules. *Mol Cancer Ther* **9**, 2689–2699 (2010).
14. Erickson, H. K. *et al.* Antibody-maytansinoid conjugates are activated in targeted cancer cells by lysosomal degradation and linker-dependent intracellular processing. *Cancer Res* **66**, 4426–4433 (2006).
15. Erickson, H. K. *et al.* Tumor delivery and in vivo processing of disulfide-linked and thioether-linked antibody-maytansinoid conjugates. *Bioconjug Chem* **21**, 84–92 (2010).

