Nota Bene

La présentation suivante a été réalisée par un groupe d'étudiants du parcours Immunotechnologies pour la validation du module BMC532AC. Cette présentation n'a pas été corrigée et peut contenir des erreurs de forme ou de fond.

Nouvelles thérapies basées sur les anticorps monoclonaux

Anticorps monoclonaux anti-CD20

xxx & xxx

UNIVERSITE PIERRE & MARIE CURIE
LA SCIENCE A PARIS

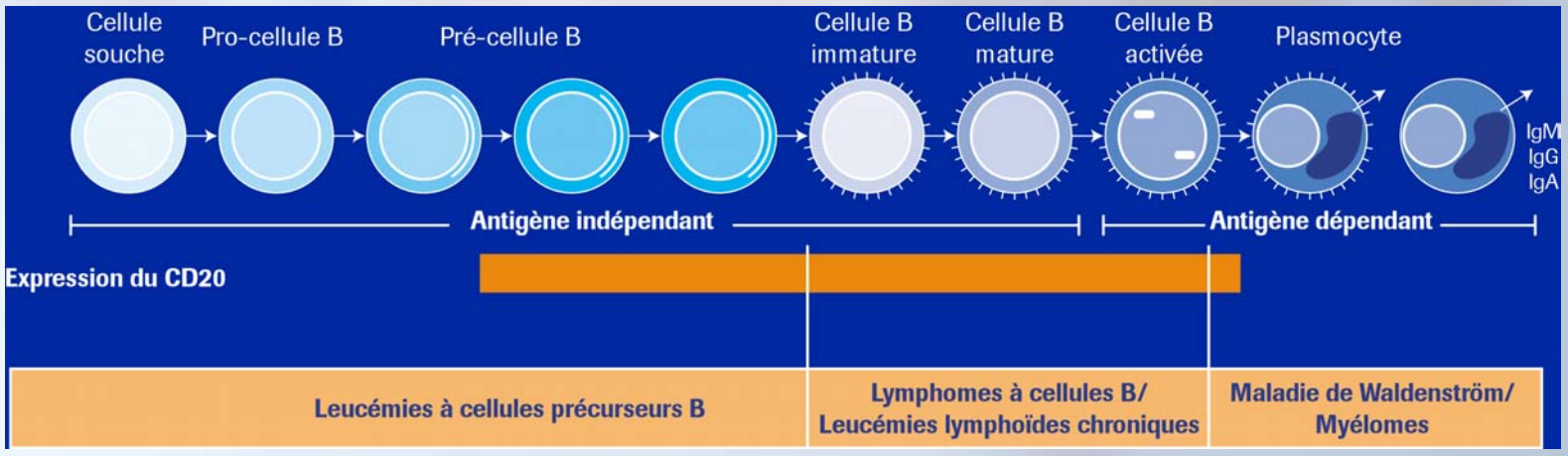
Immunotechnologies
Développement et Valorisation
Innovations Diagnostiques & Thérapeutiques

Anticorps monoclonaux

- Spécifique à un antigène
- Agent circulant
- Mobilise les mécanismes immunitaires du patient
- Peuvent être aussi couplés avec des agents toxiques ou radioactifs

→ Cas des anticorps anti-CD20

Choix de l'antigène



CD20 ne s'internalise pas
Pas de forme circulante
95% des cellules B l'expriment

Plan

- Traitement du Lymphome non Hodgkinien
  - Rituximab
  - ^{131}I-Tositumomab
- Traitement de la GVH
  - Rituximab

Traitement du Lymphome non Hodgkinien

Lymphome non Hodgkinien

- Gonflement des ganglions lymphoïdes
- Prolifération anormale des cellules B
- Symptômes : perte de poids, fièvre, sueurs, fatigue
- Traitement : chimiothérapie

IDEC-C2D8 Anti-CD20 Monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade non hodgkin's lymphoma

Blood, Vol 90, No 6
1997
David G.Maloney & co

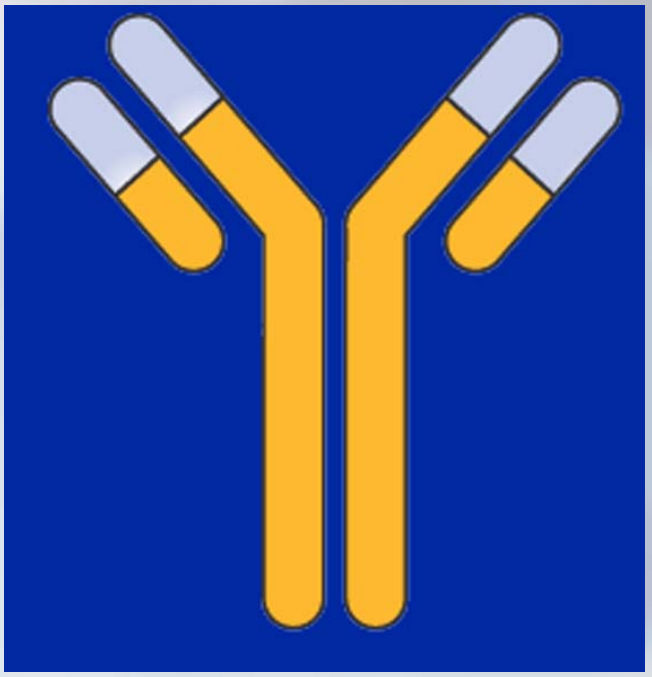
Rituximab
Anticorps monoclonal chimérique

<u>Région Fab murine</u>

Dirigé contre la molécule CD 20

<u>Région Fc humaine</u>

- Prolonge la demi-vie
- Déclenche le système effecteur
- Limite les problèmes de réponse antigénique



Essais cliniques

Phase 1
Toxicité

Évaluation de la posologie

Étude de l'absorption et de l'élimination

Phase 2
Efficacité

Efficacité et détermination de la forme administrée

Évaluation dose thérapeutique

Phase 3
Expertises cliniques

Efficacité thérapeutique par rapport à un placebo

Étude des effets secondaires

Phase 4
Marketing & Étude post-AMM

Étude de la tolérance et de l'effet thérapeutique dans une populations de patients

Étude réalisée

- Essai sur 37 patients
- Dose: 375 mg/m^2
- Fréquence: une prise par semaine pendant 4 semaines

Profil des patients

Age	50	29-01
Sex		
Female	16	43
Male	21	57
Histologic grade*		
Low	34	92
A	4	11
B	21	57
C	9	24
Intermediate	3	8
D	2	5
G	1	3
Stage at diagnosis		
I	5	14
II	2	5
III	10	27
IV	18	49
Unknown	2	5

Prior Therapy		
Chemotherapy	37	100
Median no. of regimens	2	1-5
Time from last Rx median (mo)	10.2	0.9-70.4
Radiotherapy	13	35
ABMT	3	8
All therapy	37	100
Median no.	2	1-8
Time from last Rx, median (mo)	7.2	0.9-67.9
First chemotherapy		
Single agent	9	25
COP or CP	11	31
Aggressive combination	17	44
Response to first chemotherapy		
CR or PR	29	81
Duration, median (mo)	12	
No response	5	14
Unknown	2	5
Response to last therapy		
CR or PR	25	86
Duration, median (mo)	12	
Unknown	2	5

Effets indésirables

- Fièvre
- Problèmes respiratoires
- Frissons
- Hypotension

Résultats

- Pas de changement significatif du niveau d'Ig
- Pas de réponse HACA ou HAMA
- Déplétion en LB périphérique

Réponse clinique

- 17 cas de rémissions:
  - 3 rémissions complètes
  - 14 rémissions partielles
- Réponses observées dès le 1er mois après traitement
- Réponse maximalle après 4 mois suite au traitement

Étude pharmacocinétique

- On observe une concentration croissante d'AcM après chaque injection
- Établissement d'un rapport entre la concentration d'AcM avec la rémission des patients

Conclusion

- Peu d'effets secondaires
- Traitement intéressant
- Offre de nouvelles perspectives au traitement du lymphome non Hodgkinien

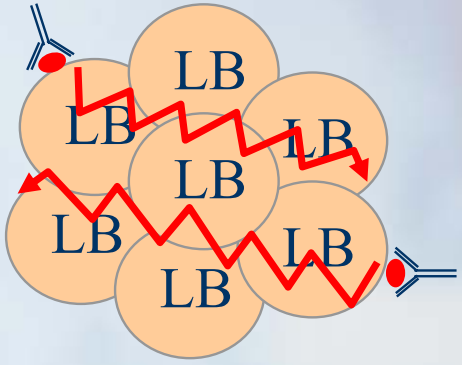
^{131}I-Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma

New England Journal of Medecine
Février 2005

Mark S. Kaminski *(University of Michigan Medical enter)*

Bexxar
Anticorps anti-CD20 couplé

- Tositumomab : AcM murin anti-CD20 cytotoxique
- Association au radio-isotope Iode^{131}
- Mode d'action :



Études antérieures

- Essais sur stade III et IV en rechute ou réfractaires à la chimiothérapie
  - 60% de réponses partielles
  - 30% de réponses complètes

- *Pourquoi ne pas tester le Bexxar en première ligne?*

Descriptif de l'essai

- Etude de phase II
- 76 patients
- Durée de l'étude : 3 ans
- Critères d'éligibilité :
  - Lymphomes de type B stade III ou IV
  - Pas de traitement antérieur
  - <25% d'infiltration dans la moelle

Mode d'administration

- 2 étapes
- J = 0 : 450 mg de tositumomab froid (1h) + 35 mg de tositumomab-I^{131} 5 mCi (20 min) *=> dose dosimétrique*
- J+7 ou J+14 : même chose mais quantité d'iode est calculée pour que la radioactivité totale du corps soit de 75 mGy *=> dose thérapeutique*

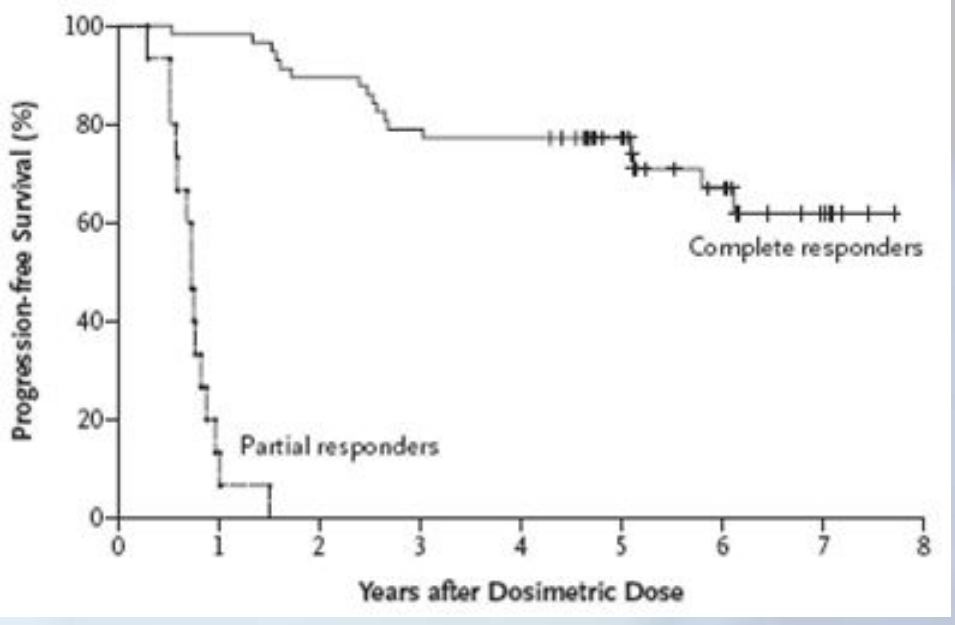
Critères d'évaluation

- Cliniques : persistance, taille, progression des tumeurs (palpation et tomographie)
- Toxicité : Effets secondaires (4 niveaux de gravité)
- Réponse HAMA : ELISA Ig anti-souris

Résultats cliniques

Type	*Pourcentage*
Réponses	95%
Réponse complète	75%
Rémission complète après 5 ans	77%
Décès dus au lymphome	8%
Rechute (après 1, 2, 4 ans)	25, 13, 4%
Survie après 5 ans	89%

Résultats cliniques



Résultats

- Toxicité : Effets secondaires modérés (21%), surtout du à la réponse HAMA

- Réponse HAMA : 63% des patients présentent des Anticorps anti-Ig de souris

Conclusion

- Excellente efficacité en première ligne
- Administration moins lourde que le Rituximab
- Essai de phase III en cours : essai Bexxar + CHOP vs. Rituximab + CHOP
- Recherches en cours pour utiliser un anticorps chimérique ou humanisé pour limiter la réponse HAMA

Discussion

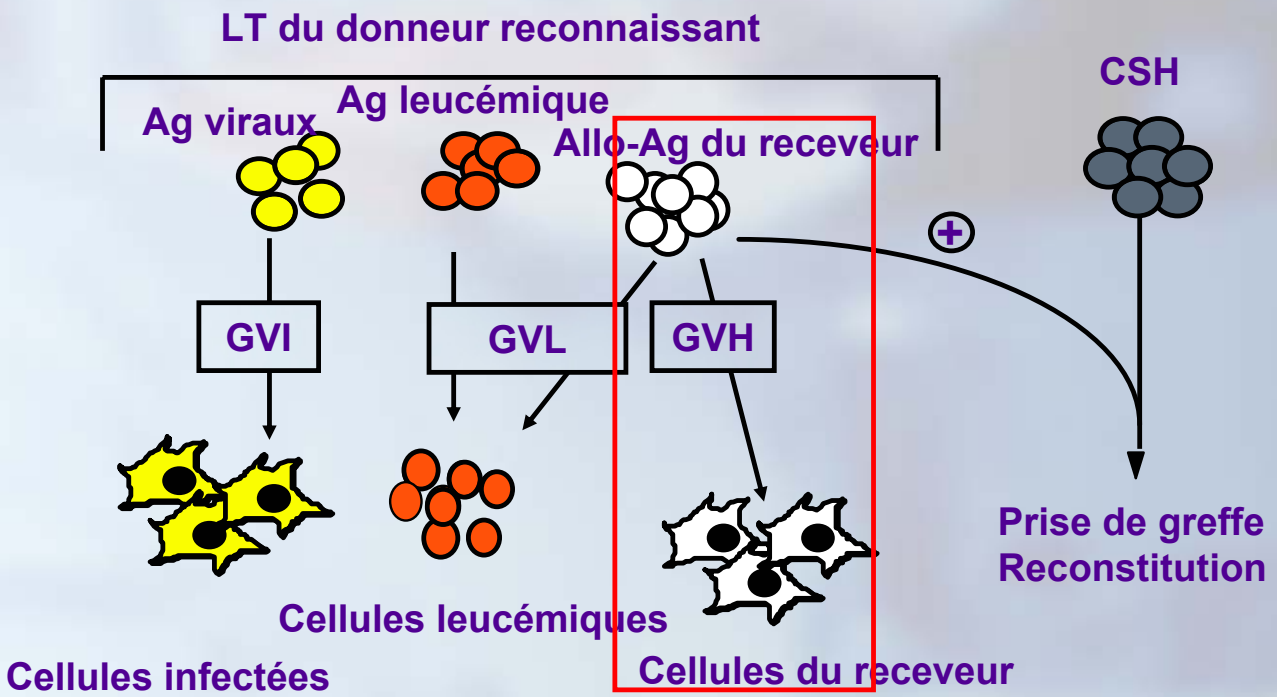
- Problème de clérance avec les anticorps chimériques ou humanisés ➔ risque de destruction d'organes sains
- Pas de comparatif réel avec le Rituximab (juste bibliographique)
- /!\ Iode^{131} nécessite chambre de convalescence plombée ➔ en France utilisation d'un AcM couplé à l'Ytrium^{90}

Traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH)

Anti-CD20 monoclonal antibody treatment in 6 patients with therapy-refractory chronic graft-versus-host disease

Blood
Octobre 2004
R. Canninga - Van Dijk

La maladie : La GVH



La maladie : La GVH

- « Graft versus Host » disease
- Cadre : Greffe de moelle osseuse allogénique
- Les LT du greffon vont attaquer les cellules du patient greffé
- Symptômes : anomalie épidermique, problèmes respiratoires, difficultés de déglutition…

Descriptif de l'essai

- 6 patients (1/6 femme)
- *Etat* : GVH chronique grave ou réfractaire aux traitements immunosuppresseurs classiques
- 30 mois de traitement antérieur au moins

Mode d'administration

- Perfusion hebdomadaire de 375 mg/m² de Rituximab pendant 4 semaines
- Nouveau cycle possible sans amélioration notable après 12 semaines

Critères d'évaluation

- Etude macroscopique de la cavité buccale et de la peau
- Biopsie
- Mesure des LB, LT, NK
- Effets secondaires indésirables

Résultats

Type	Nombre de patients
Réponse au traitement	5/6
Réponse incomplète	3/6
Amélioration après 2 cycles	1/3 (R. incomplète)

Résultats (2)

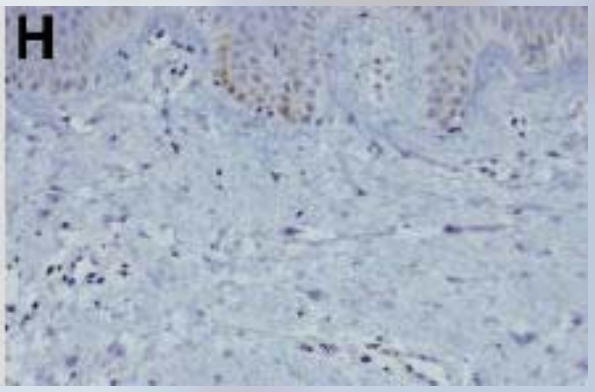
Symptômes	Nombre de patients avec amélioration
Anomalie dermique (sclérose)	3/4
Anomalie dermique (rougeurs)	4/4
Perte de cheveux	2/2
Dyspnée – Dysphagie	1/1

Résultats (2)

Résultats (3)

- LT, NK normaux mais déplétion totale de LB dans le sang périphérique
- Disparition d'Ig auto-réactives (2/3)
- Diminution des infiltrations de macrophages dans l'épiderme → corrélation avec l'amélioration de la sclérose tissulaire

Résultats (3)



Conclusion

- Essai prometteur
- 5 patients sur 6 avec amélioration
- Peu d'effets secondaires
- Essai en cours pour traiter avec le rituximab plus tôt et après moins de traitement aux immunosuppresseurs

Les anticorps anti-CD20

Résumé

- Traitement du Lymphome non Hodgkinien
  - Rituximab
  - ^{131}I-Tositumomab
- Traitement de la GVH
  - Rituximab

→ **Traitements efficaces**

Conclusion

- Employé de façon complémentaire à une chimiothérapie
- Traitement routinier dans le cas des lymphomes
- De nombreux essais cliniques dans d'autres pathologies