

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024/2025

N° 106

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Cynthia FLAMBARD

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/12/2024

**COMPARAISON DES ADMINISTRATIONS SOUS-CUTANÉE ET INTRAVEINEUSE
DU RITUXIMAB DANS LE LYMPHOME NON-HODGKINIEN PAR MODÉLISATION
CONJOINTE PHARMACOCINÉTIQUE-SURVIE**

JURY

Président : Pr. Véronique MAUPOIL, Professeur, UFR des Sciences Pharmaceutiques – TOURS

Membres : Dr. David TERNANT, MCU-PH, Faculté de Médecine – TOURS

Dr. Olivier LE TILLY, AHU, Faculté de Médecine – TOURS

Dr. Julien LEJEUNE, MCU-PH, Faculté de Médecine – TOURS

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Émilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE

GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Mathieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VIERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Date : 17/12/2024

L'étudiant

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Mme la Professeure Véronique Maupoil de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Merci Olivier d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir encadrée pour la partie simulations, ainsi que pour la relecture et tes conseils pour l'écriture de ce manuscrit.

Merci David de m'avoir formée à Monolix et confié ce projet quand j'ai évoqué l'idée de faire ma thèse de pharmacie au sein du labo. J'ai énormément appris grâce à toi. Je suis ravie de continuer en thèse de sciences avec toi !

Merci au Dr Julien Lejeune d'avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse.

Merci Céline pour ta gentillesse et ton expertise des techniques ELISA réalisées au labo.

Merci à toute l'équipe du laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHRU Bretonneau pour leur accueil, les pauses café (et nourriture !) et leur envie de transmettre leurs connaissances. J'ai passé un excellent externat.

Merci à ma famille et particulièrement à mes parents, qui m'ont toujours laissé la possibilité de suivre les études que je voulais alors même qu'ils n'y comprenaient pas grand-chose !

Merci Camille pour les délires, les soirées « dark » ou réconfort, la prise de cours quand je ne pouvais venir à cause de mes soucis de santé, l'apport d'Imijet dans les toilettes de la fac, mais aussi pour le sérieux pendant nos travaux en commun. Je n'ai jamais regretté de t'avoir demandé à ce que tu sois ma binôme de TP après la semaine de « TP gestes de base ». Je suis heureuse que tu aies trouvé ta voie dans l'officine et que tu sois épanouie.

Merci Élisabeth pour ton soutien en toutes circonstances, et surtout pour m'avoir emmenée chez SOS médecins un soir quand on était en 2A, c'est grâce à toi que j'ai pu enfin poser un diagnostic sur ces céphalées qui me font tant souffrir et que je vais un peu mieux. Je n'ai nul doute sur ta capacité à réussir médecine après ton admission via la passerelle. Tu feras une excellente chirurgienne !

Merci Stéphanie pour ton amitié sans failles depuis la L3 chimie et pour tous les bons moments partagés. Loin des yeux, mais certainement pas loin du cœur : tu es la seule personne que j'appelle en visio !

Merci Goodjide pour nos séances d'équitation et nos résultats prometteurs pour ces premiers concours ensemble. Tu es une jument sensible, il paraît que nous sommes bien assorties...

Merci aux cavaliers du samedi et votre bonne humeur constante, vos conseils sorties, gastronomie, vos encouragements. Vous m'avez plus d'une fois redonné le sourire !

Merci Sun et Shine, fidèles compagnes félines, pour votre soutien pendant les longues soirées de révisions après mes journées de travail. Pensées pour Hermione et Félix.

Enfin, Thomas, comment te remercier ? Je n'ai pas de mots pour décrire ton soutien à distance puis à Tours. Qui eût cru que le CERC et les tours de lac nous mèneraient là ? De tout mon cœur, je t'aime.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
LISTE DES FIGURES.....	8
LISTE DES TABLES	8
INTRODUCTION GENERALE	9
1. LE LYMPHOME FOLLICULAIRE	9
a. Physiopathologie et symptômes.....	9
b. Diagnostic et classification.....	9
c. Stratégie thérapeutique et pronostic.....	10
2. LES ANTICORPS MONOCLONAUX	11
a. Généralités et structure.....	11
b. Mécanisme d'action.....	11
c. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux	12
d. Le rituximab	12
3. PRINCIPES DE MODELISATION PHARMACOCINETIQUE	13
a. Approche de population et pharmacocinétique compartimentale	13
b. Modèles pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux.....	14
c. Modèles PK-survie	15
CONTEXTE ET OBJECTIF	16
I. INTRODUCTION	17
II. METHODS	18
1. PATIENTS AND TREATMENT	18
2. SAMPLE COLLECTION FOR PK ANALYSIS.....	18
3. STRUCTURAL MODELS	19
3.a. Pharmacokinetic model	19
3.b. Time-to-event analysis.....	19
3.c. Joint pharmacokinetic analysis.....	19
4. COVARIATES.....	20
5. MODEL SELECTION AND EVALUATION.....	21
6. SIMULATIONS	21
III. RESULTS.....	22
IV. DISCUSSION.....	35
CONCLUSION	36
REFERENCES	37

Liste des abréviations

AcMo	Anticorps monoclonal
ADCC	Antibody-dependent cellular cytotoxicity
Ag	Antigène
AIC	Akaike Information Criterion
AUC	Area Under Curve
BIC	Bayesian Information Criterion
BICc	corrected Bayesian Information Criterion
CDC	Complement-dependent cytotoxicity
CDR	Complementary Determining Region
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
DLBCL	Diffuse Large B-Cell Lymphoma
F	Biodisponibilité
Fab	Fragment de liaison à l'antigène
Fc	Fragment cristallisable
FcγR	Récepteur γ Fc
FcRn	Récepteur néonatal Fc
FLIPI	Follicular Lymphoma International Pronostic Index
OS	Overall Survival (survie globale)
PFS	Progression Free Survival (survie sans progression)
PK	Pharmacocinétique
PK-PD	Pharmacocinétique-Pharmacodynamie
PK-TTE	Pharmacokinetics-Time to event
RMST	Restricted Mean Survival Time
SOC	Standard of care (traitement standard)
TDM	Tomodensitométrie
$t_{1/2}$	Demi-vie
V_d	Volume de distribution
-2LL	-2 log-likelihood (log-vraisemblance)

Liste des figures

Figure 1: Structure d'une immunoglobuline	11
Figure 2: Simulation pharmacocinétique et estimation de l'AUC	13
Figure 3: MLX-TRAN script of the PK-TtE model	25
Figure 4: Representation of the joint PK-TtE rituximab model.....	25
Figure 5: Goodness of fit plots of the population final PK-PD model	28
Figure 6: Visual Predictive Check of PFS.....	29
Figure 7: Rituximab PK depending on the value of different covariates	30
Figure 8: Evolution of hazard function of Progression-Free Survival depending on covariates values compared to hazard function without rituximab (h0: grey area corresponding to 90% prediction interval accounting for NnA and ALB values)	31
Figure 9: Simulated PK profiles for different dosing regimens (median and 90% prediction interval)	32
Figure 10: Simulated hazard ratio profiles for different dosing regimens (median and 90% prediction interval)	33
Figure 11: Simulated median Kaplan-Meier estimates over 2500 days in 1000 patients replicated 100 times for different dosing regimens	33

Liste des tables

Table 1: Classification d'Ann-Arbor	9
Table 2: Classification FLIPI	10
Table 3: Details of the different simulations performed for efficacy comparison (IV: intravenous route, SC: subcutaneous route, DX: X th day, MX: X th month)	22
Table 4: Summary of patients' characteristics	23
Table 5: results of likelihood values for survival models	24
Table 6: Population parameters of the final PK-TTE model.....	26
Table 7: Percentiles of covariates used in the simulations	30
Table 8: Exposure to rituximab following simulated dosing regimens	32

Introduction générale

1. Le lymphome folliculaire

Le lymphome folliculaire est le deuxième sous-type de lymphome non-Hodgkinien le plus fréquent, et touche environ 5 nouvelles personnes sur 100 000 par an¹. Les causes de ce cancer ne sont pas encore totalement établies, même si plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, tels que le régime alimentaire, la consommation d'alcool ou de tabac, les facteurs environnementaux (exposition au soleil, aux pesticides, à certains produits chimiques). Certaines pathologies affaiblissant le système immunitaire (infection par le VIH, maladies auto-immunes) et certains médicaments (immunosuppresseurs) sont également mis en cause².

a. Physiopathologie et symptômes

Le lymphome folliculaire est causé par la prolifération incontrôlée de lymphocytes B pathologiques. L'accumulation de ces cellules engendre une ou plusieurs tumeurs qui se développent essentiellement dans les ganglions lymphatiques, mais peuvent aussi toucher la rate, la moelle osseuse ou d'autres organes².

Le premier symptôme est l'augmentation de la taille des ganglions, qu'ils soient douloureux ou non. Une symptomatologie non spécifique peut également être retrouvée : fatigue, démangeaisons, fièvre, perte de poids ou encore sueurs nocturnes.

b. Diagnostic et classification

Le diagnostic de lymphome folliculaire ne peut être établi avec certitude qu'après exérèse et examen par un anatomopathologiste d'un ganglion touché. Une biopsie peut éventuellement être réalisée si l'exérèse n'est pas possible à cause de la localisation des ganglions. Une tomodensitométrie (TDM) est impérativement réalisée pour définir l'étendue du lymphome et déterminer le stade de celui-ci en utilisant la classification d'Ann-Arbor^{1,2}.

Table 1: Classification d'Ann-Arbor

Stade	Définition
I/I _E	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
II/II _E	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
III/III _E	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation extra-ganglionnaire contigüe

En plus du stade, des lettres peuvent être ajoutées :

- A : absence de signes généraux
- B : présence d'un ou plusieurs signes généraux tels que fièvre > 38°C pendant au moins 7 jours sans infection documentée, sueurs nocturnes profuses, perte de poids d'au moins 10% du poids du corps dans les 6 mois précédents
- E : atteinte viscérale contigüe à une aire ganglionnaire atteinte
- S : atteinte splénique
- X : masse ganglionnaire supérieure ou égale à 10 cm, ou rapport médio-thoracique supérieur ou égal à 0,33

Les lymphomes folliculaires de stade III-B ou IV sont considérés comme agressifs tandis que les lymphomes de stade I à III-A sont considérés comme indolents¹.

c. Stratégie thérapeutique et pronostic

Le pronostic pour les lymphomes folliculaires est établi à l'aide de la classification FLIPI (Follicular Lymphoma International Pronostic Index) et tient compte de cinq facteurs de risque, permettant d'établir trois niveaux de risque pour le pronostic¹.

Table 2: Classification FLIPI

Paramètre	Facteur de risque
Age (ans)	> 60
Nombre de sites ganglionnaires atteints	> 4
Hémoglobine (g/dL)	< 12
LDH (UI/L)	> 250
Stade selon classification d'Ann-Arbor	III, IV

Chaque facteur de risque vaut un point et les niveaux de risque sont établis comme suit :

0 – 1 point : risque faible

2 points : risque modéré

3 – 5 points : risque élevé

La stratégie thérapeutique envisagée dépend du stade auquel le lymphome est découvert. De façon générale, seuls les patients présentant des symptômes ou une forme avancée sont traités. Dans les autres cas, une stratégie de surveillance est mise en place, pour agir le plus tôt possible en cas d'aggravation.

Pour les stades I et II, une radiothérapie à 24 Gy est priorisée, en association ou non au rituximab. Pour les formes plus agressives, une chimiothérapie peut être envisagée à l'apparition des symptômes de type B. En effet, il n'a pas été démontré d'amélioration de la survie globale (*Overall survival: OS*) ou de la survie sans progression (*Progression Free Survival: PFS*) chez des patients asymptomatiques¹.

2. Les anticorps monoclonaux

a. Généralités et structure

Les anticorps monoclonaux (AcMo) sont des immunoglobulines (Ig) capables de se fixer spécifiquement à un antigène. Chez l'Homme, il existe cinq types d'Ig : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Les IgG sont les plus présentes naturellement dans le sérum³, elles représentent entre 70 et 80% de la concentration totale en Ig. La totalité des AcMo thérapeutiques actuellement utilisés sont des IgG⁴.

Les immunoglobulines sont des protéines de haut poids moléculaire (environ 150 kDa) constituées de quatre chaînes peptidiques : deux chaînes légères (L) et deux chaînes lourdes identiques (H). Ces chaînes sont liées entre elles par des ponts disulfures, ce qui confère aux Ig une forme en Y, constituée de domaines constants (C_H et C_L) et deux domaines variables (V_H et V_L). Le fragment de fixation à l'antigène (Fab) est composé de deux régions variables et du domaine CH_1 . Les domaines CH_2 et CH_3 forment le fragment cristallisable (Fc) de l'AcMo⁵.

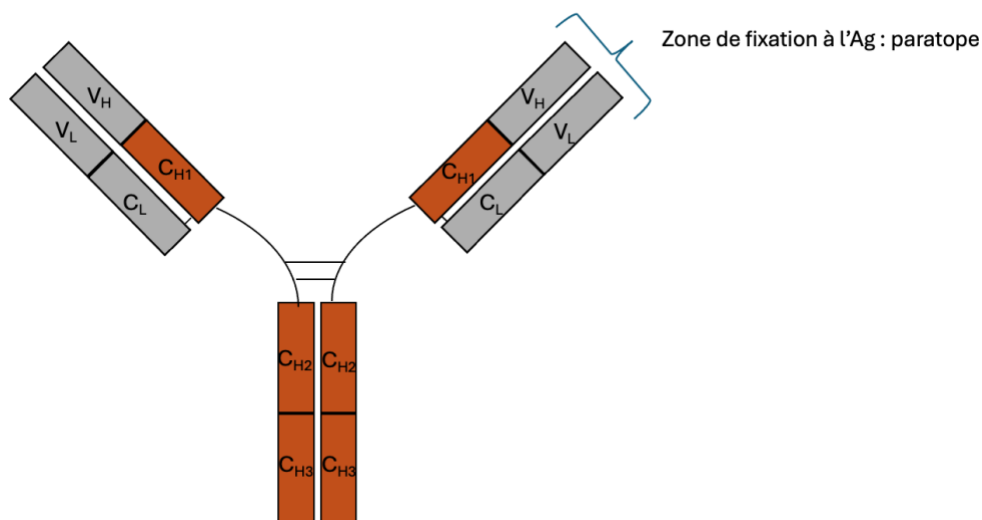


Figure 1: Structure d'une immunoglobuline

b. Mécanisme d'action

À l'extrémité de chaque Fab se trouvent trois régions hypervariables (*CDR: Complementary Determining Region*) qui constituent le site de liaison à l'antigène (Ag), aussi appelé paratope. Le paratope de l'AcMo va se fixer à l'épitope de l'Ag avec de très grandes spécificité et affinité pour le neutraliser. Cette spécificité est ainsi susceptible de conférer aux AcMo une efficacité ciblée, occasionnant moins d'effets indésirables que les médicaments classiques⁴.

Le fragment Fc, quant à lui, peut se fixer aux récepteurs Fc gamma ($Fc\gamma R$) des cellules NK, permettant la cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps (*ADCC: antibody-dependent cellular cytotoxicity*). La protéine C1q du complément est également capable de reconnaître un domaine du fragment Fc, impliqué

dans l'activation de la voie classique du complément et la cytotoxicité dépendante du complément (*CDC: complement-dependent cytotoxicity*). Par ailleurs, la liaison au FcRn est impliquée dans la distribution et l'élimination des AcMos⁵.

c. Pharmacocinétique des anticorps monoclonaux

La pharmacocinétique (PK) décrit le devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps à travers les différentes étapes : absorption, distribution et élimination. L'étude de la PK d'un médicament comprend notamment la détermination de différents paramètres tels que le volume de distribution (V_d), la demi-vie ($t_{1/2}$), la clairance (CL) et la biodisponibilité (F)⁶.

Du fait de leur structure, les AcMos présentent une très faible biodisponibilité par voie orale (< 1%). En effet, ils ne sont que très peu absorbés à travers l'épithélium intestinal et sont sujets à la dégradation par les protéases dans la lumière intestinale⁷. Les AcMos sont donc administrés par voie intraveineuse (IV), sous-cutanée (SC) ou intra-musculaire⁴.

Après administration, les AcMos sont distribués par extravasation par transport convectif dans les tissus et l'espace interstitiel et par transcytose à travers les cellules épithéliales vasculaires. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est en général faible (3-8L en moyenne)^{4,5}.

L'élimination des AcMos se fait principalement par catabolisme via une dégradation intra-lysosomiale, pour les réduire en acides aminés. Ce processus se fait de manière indifférenciée après pinocytose par les cellules endothéliales et les monocytes. Les AcMos présentent une longue demi-vie, pouvant aller jusqu'à plusieurs semaines. Cela est notamment dû à la fixation des AcMos au FcRn, qui va protéger les IgG du catabolisme. À concentration thérapeutique, la fixation au FcRn n'est pas un mécanisme saturé^{4,5}.

Par ailleurs, les complexes immuns AcMo-Ag peuvent également être internalisés par les cellules. L'élimination des AcMo par leur liaison à leur Ag est appelée élimination médiée par la cible (*TMDD: Target-Mediated Drug Disposition*). L'importance de ce phénomène dépend de la concentration en AcMo, de l'expression de la cible et de l'affinité de l'AcMo pour celle-ci. Le TMDD est une voie majeure d'élimination des AcMos, surtout à de faibles concentrations. Dans le cas d'une composante TMDD non négligeable, la décroissance des concentrations d'AcMo est non-linéaire et dose-dépendante⁵.

d. Le rituximab

Le rituximab a été développé par la société IDEC Pharmaceuticals dans les années 1980. A la suite d'essais cliniques, la Food and Drug Administration (FDA) a délivré l'autorisation de mise sur le marché en 1997 (1998 en Europe) pour traiter les lymphomes non-Hodgkiniens à cellules B résistants à la chimiothérapie. En 2009 (2010 en Europe), l'indication est étendue à la leucémie lymphoïde chronique (*CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia*). C'est le premier AcMo à être utilisé en oncologie. Le rituximab est utilisé notamment dans les lymphomes non-Hodgkiniens à cellules B, mais aussi dans certaines pathologies auto-immunes telles

que la polyarthrite rhumatoïde^{8,9}.

Le rituximab est une IgG1- κ chimérique monoclonale ciblant la protéine de surface CD20, présente sur la plupart des lymphocytes B sains et pathologiques. Une fois fixé, le rituximab va engendrer une cytotoxicité par ADCC et CDC et donc permettre la disparition des cellules tumorales⁸.

Le rituximab est administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée et sa pharmacocinétique a été décrite dans plusieurs pathologies : la leucémie lymphoïde chronique (*CLL: Chronic Lymphocytic Leukemia*), le lymphome diffus à grandes cellules B (*DLBCL: Diffuse Large B-Cells Leukemia*), le lymphome folliculaire et la polyarthrite rhumatoïde. Différents modèles permettent de décrire sa PK, principalement des modèles à deux compartiments couplés à une clairance variant au cours du temps. En effet, sous l'action du rituximab, la quantité de cellules B CD20+ diminue grandement, à l'origine d'une diminution de l'élimination par la cible, représentée par une diminution de la clairance du rituximab au cours du temps.

3. Principes de modélisation pharmacocinétique

a. Approche de population et pharmacocinétique compartimentale

La modélisation pharmacocinétique consiste à représenter les variations des concentrations d'un médicament mesurées au cours du temps à l'aide de modèles mathématiques. Ces modèles, généralement écrits sous forme de systèmes d'équations différentielles, comportent différents paramètres à estimer. La modélisation permet également d'obtenir la valeur de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (*AUC: Area Under the Curve*), qui traduit l'exposition globale et non une exposition ponctuelle.

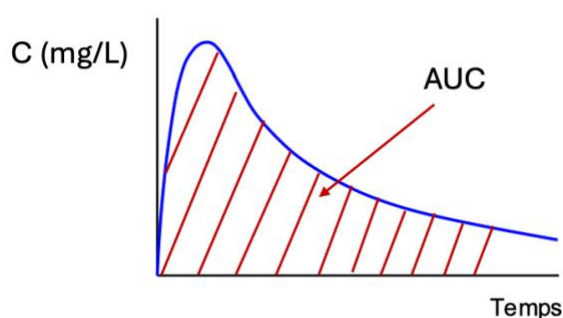


Figure 2: Simulation pharmacocinétique et estimation de l'AUC

La modélisation par approche de population consiste à compiler l'ensemble des données de différents individus afin d'étudier l'influence de facteurs de variabilité sur les paramètres moyens, également appelés covariables (par exemple : âge, masse tumorale, albuminémie, etc.). Les paramètres individuels sont ensuite estimés à partir des estimations issues de l'ensemble de la population. L'approche de population permet donc de déterminer leur valeur moyenne θ_{pop} , la variabilité interindividuelle η_{pop} (et son écart-type ω), en partie expliquée par un facteur de pondération des covariables β_{cov} , ainsi que les résidus $\varepsilon_{i,j}$ qui représentent la différence entre les prédictions du modèle et les observations individuelles.

Deux grands types de modélisation sont distingués :

- Une approche de population paramétrique
- Une approche de population non paramétrique

Dans le cas d'une approche paramétrique, des hypothèses sont faites sur la distribution statistique des paramètres pharmacocinétiques (généralement distribués selon une loi log-normale). À l'inverse, dans le cas d'une approche non paramétrique, on ne fait pas d'a priori sur cette distribution, ce qui nécessite des données riches avec un grand nombre de patients.

Pour comparer les performances de différents modèles afin de sélectionner le meilleur, le critère d'information bayésien corrigé (BICc) permet de prendre en compte la vraisemblance statistique du modèle et le nombre de paramètres à estimer. Le modèle présentant la valeur de BICc la plus faible sera le plus parcimonieux, c'est-à-dire le plus vraisemblable tout en estimant le moins de paramètres¹⁰.

La sélection des covariables se fait ensuite de façon progressive, en procédant tout d'abord à une analyse univariée. Cette étape se fait en analysant la valeur de la fonction objective (ou *-2ln-likelihood* : -2LL) qui caractérise la distribution de la probabilité d'observer l'échantillon. La valeur minimale obtenue pour la - 2LL permet d'estimer les paramètres et de tester l'influence des covariables par test de rapport de vraisemblance. Les covariables faisant diminuer significativement - 2LL sont retenues pour l'étape multivariée qui consiste à tester les différentes combinaisons de covariables et l'impact significatif ou non de ces combinaisons de covariables sur la - 2LL.

La validation finale du modèle est réalisée à l'aide d'outils diagnostiques : graphiques de prédiction vs observation individuelle et de population, résidus individuels et résidus individuels pondérés, résidus moyens normalisés, intervalles de confiance des prédictions vs les valeurs observées, *shrinkage*.

Lorsque les paramètres ont tous été estimés et le modèle finalisé, ceux-ci peuvent être utilisés pour faire des simulations. Le modèle final retenu doit être le plus précis et le plus simple possible et fournir des paramètres biologiquement interprétables.

b. Modèles pharmacocinétiques des anticorps monoclonaux

Dans le cas particulier des AcMos, la PK est généralement modélisée par un système à deux compartiments : le compartiment central (le sérum, de volume V_c) et un compartiment périphérique (compartiment tissulaire, de volume V_p) avec des échanges entre ces deux compartiments. L'élimination comporte une composante linéaire à laquelle une composante non-linéaire – de type Michaëlis-Menten ou TMDD – peut s'ajouter⁵. Une alternative plus simple consiste à estimer une diminution de la clairance au cours du temps (correspondant à la diminution de l'élimination par la cible, une fois que l'antigène se retrouve en quantité négligeable dans l'organisme).

La clairance de l'AcMo variant au cours du temps est définie comme suit :

$$CL = CL_1 + CL_2 \cdot e^{-k_{des}t}$$

où CL_1 est la composante basale et indépendante du temps de la clairance, CL_2 la composante dépendant du temps de la clairance, et k_{des} la constante de premier ordre de diminution de CL_2 .

Certaines covariables sont régulièrement retrouvées dans les modèles PK des AcMos : sexe, albuminémie, masse antigénique, taille, surface corporelle, présence d'anticorps anti-AcMo ou encore concentration sérique totale en IgG¹¹. Il est donc important de disposer de ces données lors de la création du modèle.

c. Modèles PK-survie

En oncologie, la survie regroupe deux notions : la survie globale (OS) et la survie sans progression (PFS). Ces deux critères d'évaluation sont utilisés dans les essais cliniques pour traduire différentes réponses au traitement testé. En effet, l'OS prend seulement en compte le nombre d'évènements « décès toute cause » tandis que la PFS prend en compte les évènements progression et décès, selon lequel survient en premier.

Bien que la PFS soit sujette à quelques biais, notamment pour la caractérisation de la progression qui peut varier selon les études et l'absence de prise en compte de l'état clinique global du patient, elle est devenue le critère d'évaluation principal dans la majorité des essais cliniques en oncologie. L'OS est quant à elle utilisée en tant que critère secondaire, et nécessite souvent des périodes de suivi plus longues^{12,13}. Si aucun évènement n'est survenu durant la période de suivi, la donnée est censurée à la date de dernier contact.

L'intérêt des modèles PK-survie est d'établir une relation précise et « en temps réel » entre l'exposition au traitement et la PFS. Il a ainsi été démontré à travers plusieurs essais cliniques une corrélation entre l'exposition au rituximab et l'efficacité (différences de PFS en fonction de l'AUC), particulièrement chez des patients atteints de DLBCL et de CLL^{8,14,15}. Toutefois, aucun modèle conjoint PK-survie n'a encore été développé pour le rituximab.

La modélisation de survie paramétrique consiste à décrire la fonction de risque $h(t)$ à l'aide de paramètres à estimer, fonction qui est directement reliée à la survie. Plusieurs modèles sont disponibles, telles que les fonctions exponentielle, de Gompertz, de Weibull et Log-logistique. De la même façon que pour les modèles PK, le modèle paramétrique décrivant le mieux la survie doit être déterminé et l'influence des covariables sur la survie doit être testée.

Contexte et objectif

L'objectif de ce travail était de déterminer la relation entre la pharmacocinétique du rituximab et la survie sans progression dans le lymphome folliculaire indolent. Pour cela nous avons analysé les données de l'essai clinique FLIRT, qui étudiait l'administration par voie intraveineuse et sous-cutanée du rituximab dans cette pathologie, où un modèle pharmacocinétique avait été précédemment mis au point et où une relation concentration-survie était suspectée.

I. Introduction

Rituximab is a chimeric anti-CD20 monoclonal antibody that is approved in several diseases such as follicular lymphoma, chronic lymphocytic leukemia (CLL), diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), Burkitt or Burkitt-like lymphoma, granulomatosis with polyangiitis, pemphigus vulgaris, immunological thrombocytopenic purpura and rheumatoid arthritis. The standard of care (SOC) dosing regimen of rituximab in patients with follicular lymphoma is 375 mg/m² infusion weekly during 4 consecutive weeks, supported by two phase I escalation trials^{16,17}. Standard of care in indolent patients was mainly a watch-and-wait strategy but it has been demonstrated that rituximab treatment improves progression-free survival¹⁸ (PFS). Even if intravenous (IV) rituximab efficacy had been proven in follicular lymphoma^{19,20,21,22,23} and is now used as a new SOC, a subcutaneous (SC) preparation was developed to simplify the administration and increase patients' compliance. SC administration in patients with follicular lymphoma was studied in FLIRT (Follicular Lymphoma IV/SC Rituximab Therapy) trial, which primary objective was to compare the efficacy between the two therapeutic strategies: intravenous rituximab *versus* subcutaneous rituximab based on the PFS in patients with previously untreated low tumor burden follicular lymphoma. To measure efficacy, other endpoints of this trial included overall survival, time to next treatment and the evaluation of rituximab pharmacokinetics (PK) and the influence of tumor burden. Indeed, intravenous rituximab pharmacokinetics was well described by a two-compartment model^{15,24,25}, and PK-exposure relationship was previously assessed in subjects with DLBCL¹⁴ and CLL¹⁵ in few studies, but it had not been assessed for SC administration in subjects with follicular lymphoma.

Previous publications reported an improvement of treatment efficacy and patient's experience when rituximab is administered subcutaneously^{14,15}. Then, FLIRT trial was designed to compare the efficacy of IV and SC routes in subjects with low tumor burden follicular lymphoma and primary analysis allowed to split population in half, based on the *post-hoc* determination of area under the concentration-over-time curve over 3 months (AUC_{0-M3}). Those two groups differed significantly in the PFS and complete response²⁴. However, the two arms of the study were not comparable. Indeed, patients included in the IV arm received no treatment maintenance while those included in the SC arm received rituximab maintenance treatment for 6 months. In addition, some authors appealed to mitigate the exposure-response relationship for monoclonal antibodies²⁶⁻²⁹. To deal with such bias mitigation, we previously investigated the exposure-response relationship of cetuximab and bevacizumab in metastatic colorectal cancer using joint pharmacokinetic-Time-to-event (TTE) models³⁰. We hypothesize that the use of such models of FLIRT data would improve the comparison of alternative rituximab dosing schemes.

The objective of this work was to assess the exposure-response relationship of rituximab in DLBCL patients using joint pharmacokinetic-TTE modeling and to evaluate progression-free survival of DLBCL patients treated with various rituximab IV or SC induction and maintenance treatments.

II. Methods

1. Patients and treatment

Clinical response and PK data were obtained from FLIRT clinical trial, which was a phase III, prospective, multicenter, randomized study, conducted by the Lymphoma Academic Research Organisation (LYSARC). This study was approved by an independent ethical committee (Comité de Protection des Personnes and competent authority (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) and registered on ClinicalTrials.gov as NCT02303119. All subjects signed an informed consent form prior to any study-related procedure. Study was performed according to the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practices (ICH-GCP E6-R2), and other applicable local regulatory requirements.

As previously described²⁴, eligible patients were aged at least 18 years, with a previously untreated, histologically confirmed CD20+ grade 1, 2 or 3a follicular lymphoma and an investigator-assessed diagnosis of Ann Arbor stage II, III or IV. Patients were excluded if they had a diagnosis or history of malignancies (unless being free of disease for at least 3 years), known seropositive for hepatitis B, C or HIV, or showed a central nervous system involvement by the lymphoma.

The primary objective of this trial was to compare the efficacy of two therapeutic strategies (SC rituximab vs IV rituximab), based on the progression-free survival. Patients in the control arm received 375 mg/m² IV rituximab weekly for four weeks (*i.e.* D1, D8, D15 and D22), while subjects in the experimental arm received a first IV administration of 375 mg/m² rituximab (D1) followed by three weekly SC administrations of 1400 mg (at D8, D15 and D22), followed by a SC maintenance every two months from 3 to 9 months after initiation (*i.e.* M3, M5, M7 and M9). Random assignment was stratified according to FLIPI score (< 2 vs ≥ 2)³¹.

2. Sample collection for PK analysis

Blood samples for rituximab concentration measurements were drawn before and 2 hours after each rituximab administration at D1, D8, D15 and D22. Samples were also collected at M3, M5, M7 and M9 at trough only.

Patients in the subcutaneous cohort signed a specific consent to have more samples collected. Patients 1 to 4 had blood drawn at D1, D2, D4, D5, D8, D11, D15, D22, M3, M5, M7 and M9 while patients 5 to 20 gave sample at D1, D4, D8, D11, D15, D22, M3, M5, M7 and M9. This allowed obtaining data at different timepoints to estimate rituximab pharmacokinetics.

Serums were analyzed in Tours University Hospital using a validated in-house ELISA technique³². Limit of detection was 0.05 mg.L⁻¹ and lower and upper limits of quantification were 0.25 and 13 mg.L⁻¹.

3. Structural models

3.a. Pharmacokinetic model

Rituximab pharmacokinetics was modeled using Monolix Suite 2024 R1 (Lixoft®, Antony, France) with a population approach. As previously described²⁴, we used a two-compartment model with first-order absorption, distribution and elimination rates with a time-varying clearance. It was implemented as follows:

$$\frac{dC_C}{dt} = k_a C_d - \frac{CL_1 + CL_2 e^{-k_{des}t}}{V_1} C_C - \frac{Q}{V_1} C_C + \frac{Q}{V_2} C_P$$

$$\frac{dC_P}{dt} = \frac{Q}{V_1} C_C - \frac{Q}{V_2} C_P$$

where C_C and C_P are rituximab concentrations in central and peripheral compartments, respectively, k_a is the first-order absorption rate constant, V_1 and V_2 are central and peripheral distribution volumes, respectively, CL_1 and Q are systemic and intercompartment clearances, respectively, CL_2 is time-varying component of the elimination clearance and k_{des} the first-order decreasing constant of CL_2 . Bioavailability (F) of SC rituximab was also estimated.

3.b. Time-to-event analysis

Time to progression was defined as the duration from randomization to the date of first documented disease progression, relapse or death. If no progression was observed, it was right-censored to the date of last contact³¹. As previously described²⁴, tumor responses were assessed in both arms at M3 and M12 by whole-body computed tomography (CT) scan and at M12 by positron emission tomography (PET)-CT. CT scans were then performed every 6 months for 2 years and every year for 3 years. Survival model was developed separately from the PK model. Weibull, log-logistic, exponential and Gompertz models were compiled and fitting to data was compared using visual predictive check (VPC) and corrected Bayesian Information Criteria (BICc)¹⁰ value.

3.c. Joint pharmacokinetic analysis

Once the best parametric model describing has been chosen, a joint PK-Time To Event (TTE) was built to investigate the relationship between rituximab pharmacokinetics and time to event. Two models were tested to find the best link between rituximab PK and hazard function:

$$h(t) = h_0(t) \cdot LINK \cdot IND$$

where $h(t)$ is the hazard function and $LINK$ the link function describing the influence of rituximab concentration on hazard function.

To demonstrate the existence of a relationship between rituximab pharmacokinetics and hazard of progression, we compared models: (i) without this relationship ($LINK = 1$) and (ii) with a direct I_{max} -relationship between increased rituximab concentrations and decreased hazard to progression ($LINK = 1 - \frac{C_C}{C_{50} + C_C}$), where C_C is model-fitted rituximab concentration and C_{50} the rituximab concentration leading to a 50% decrease in hazard.

4. Covariates

Once base pharmacokinetic-TTE model has been developed, to deal with potential confusion bias, a covariate analysis was undertaken. Considered continuous covariates were alanine transaminase concentration (ALAT), albumin concentration (ALB), aspartate transaminase concentration (ASAT), bilirubin concentration (BILI), body surface area (BSA), creatinine clearance (CLCR), creatinine concentration (CREAT), γ -GT concentration (GGT), height (Height), total Immunoglobulin-G concentration (IGG), lactate dehydrogenase concentration (LDH), lymphocytes concentration (LYMPHO), platelets concentration (PLQ), standardized uptake value (SUV), white blood cell count (WBC) and weight (WT). Number of extra nodal sites (NenS) and number of nodal areas (NnA) were considered as discrete COV. The only categorical covariate was the sex (SX) of participating subjects, with female as reference. Data were collected at baseline.

Continuous COV were log-transformed and median-centered to be used in the PK model:

$$\theta_i = \theta_{pop} \cdot \left(\frac{COV}{med(COV)} \right)^{\beta_{cov}} \cdot e^{\eta_i}$$

where θ_i is the subject value of parameter θ , θ_{pop} the population parameter value, β the parameter quantifying the strength of the association between COV and θ_{pop} , and η_i the interindividual variability on the parameter.

The effect of a categorical COV was coded as below:

$$\ln(\theta_{i,CAT=1}) = \ln(\theta_{CAT=0}) + \beta_{CAT=1}$$

where $\theta_{CAT=0}$ is the value of the parameter θ for the reference category, $\theta_{i,CAT=1}$ is the value in the category 1 and $\beta_{CAT=1}$ a constant leading to the value for the category 1 knowing the value for the reference category.

Covariates were set to hazard function using exponential transformation as below:

$$h(t) = h_0(t) \cdot e^{\beta_{cov} \cdot COV}$$

where β is a constant quantifying the strength of the association between a COV and the hazard function $h(t)$.

5. Model selection and evaluation

To determine the covariates to be included in the TTE model, a univariate analysis was first performed. COV were retained if they significantly lowered significantly the -2LL. Then, a multivariate step was performed with adding and removing the different COVs to finally retain the best combination of covariates.

A *post-hoc* statistical validation of the model was performed using the Relative Standard Error (R.S.E.) of the values obtained and by studying the graphic plots and the residuals.

6. Simulations

Simulations were conducted using Simulix software (Lixoft®, Antony, France) to evaluate the impact of each covariate retained in the model on pharmacokinetics and hazard function. For this purpose, five hypothetical individuals were created for each covariate, with typical values of parameters corresponding to the 5th, 25th, 50th, 75th and 95th percentiles of the relevant covariate derived from the original dataset. All other covariates were fixed at their median value. Each simulated individual received a single dose of 1000 mg of IV or SC rituximab and drug concentrations and the hazard function were then estimated over 100-day period.

Subsequently, additional simulations were performed to compare the efficacy of various dosing regimens of rituximab with IV and SC routes over 80 months (maximal follow-up value reported in the FLIRT trial). Each simulation involved 1000 shared individuals with covariate sets drawn from the dataset, accounting for the interdependence of certain covariates (e.g. Height and BSA) and the number of individuals enrolled in the FLIRT trial. Rituximab concentrations, hazard ratio (defined as $h(t)/h_0(t)$), cumulated AUC, restricted mean survival time (RMST)³³ and PFS were simulated over 80 months with 90% prediction intervals computed for the PK data and hazard ratio. PFS simulations were replicated 100 times to reduce chance findings and median results were graphically compared using Kaplan-Meier estimates. The simulated dosing regimens are summarized in table 3. The high-dose value of rituximab (5th dosing regimen in table 3) was determined based on the SC bioavailability and BSA values reported in the FLIRT trial in order to ensure similar exposures between SC and IV administration routes.

Table 3: Details of the different simulations performed for efficacy comparison (IV: intravenous route, SC: subcutaneous route, DX: Xth day, MX: Xth month)

	Rituximab dosing (induction)	Rituximab dosing (maintenance)
1) protocol design (SC route)	IV – 375 mg/m ² : D1 SC – 1400 mg: D8, D15, D22	SC – 1400 mg: M3, M5, M7, M9
2) protocol design (IV route)	IV – 375 mg/m ² : D1, D8, D15, D22	None
3) IV maintenance every other month		IV – 375 mg/m ² : M3, M5, M7, M9
4) IV maintenance every month		IV – 375 mg/m ² : M2, M3, M4, M5, M6, M7, M8, M9
5) IV maintenance every other month (high dose)		IV – 600 mg/m ² : M3, M5, M7, M9
6) IV induction and SC maintenance		SC – 1400 mg: M3, M5, M7, M9

III. Results

1. Patients' characteristics

In this trial, 202 subjects with asymptomatic follicular lymphoma were enrolled and randomly assigned to one of the two groups. 102 subjects were assigned in the control arm and 100 in the experimental one. The patients' characteristics were previously reported and are summarized in table 4²⁴.

Table 4: Summary of patients' characteristics

	Control arm (n = 102)	Experimental arm (n = 100)
Age (median, range)	59.5 (33 – 80)	59.0 (32 – 85)
Sex M/F	45/57	56/44
ECOG 0-1 (n, %)	101 (99)	100 (100)
Ann Arbor stage (n, %)		
- II	24 (24)	17 (17)
- III/IV	78 (76)	83 (83)
AUC _{0-M3} of rituximab (mg.d/L, median, range)	6124 (3237 – 10324)	8648 (5212 – 21381)
Rituximab cumulated dose (mg/m ² , median, range)		
- IV	1500.6 (1497 – 1506)	375 (375 – 400)
- SC		9800 (1400 – 9812)
Global covariates distribution (median, range)		
ALB (g/L)	43.3 (34.3 – 60.9)	
ALAT (UI/L)	23 (7 – 177)	
ASAT (UI/L)	22 (8 – 84)	
BILI (mg/L)	8 (2 – 30)	
BSA (m ²)	1.87 (1.378 – 2.612)	
CLCR (mL/min/1.73 m ²)	97 (56 – 309)	
CREAT (μmol/L)	69 (38 – 120)	
GGT (UI/L)	23.5 (6 – 170)	
Height (cm)	168 (150 – 198)	
IGG (g/L)	9.3 (4.11 – 15.1)	
LDH (UI/L)	188 (116 – 558)	
LYMPHO (G/L)	1.5 (0.5 – 3.1)	
NenS (n)	1 (0 – 5)	
NnA (n)	3 (0 – 10)	
PLQ (G/L)	234 (128 – 475)	
SUV	9.3 (2.5 – 31.2)	
WT (kg)	74 (45 – 132)	
	Control arm (n = 102)	Experimental arm (n = 100)
Age (median, range)	59.5 (33 – 80)	59.0 (32 – 85)
Sex M/F	45/57	56/44
ECOG 0-1 (n, %)	101 (99)	100 (100)
Ann Arbor stage (n, %)		
- II	24 (24)	17 (17)
- III/IV	78 (76)	83 (83)
AUC _{0-M3} of rituximab (mg.d/L, median, range)	6124 (3237 – 10324)	8648 (5212 – 21381)
Rituximab cumulated dose (mg/m ² , median, range)		
- IV	1500.6 (1497 – 1506)	375 (375 – 400)
- SC		9800 00 – 9812)

2. Survival model

Among parametric models of hazard function, the log-logistic model led to the best description of time-to-event data (*i.e.* lowest -2LL and BICc) (Table 5). This model was thus retained for the construction of the PK-TTE joint model.

Table 5: results of likelihood values for survival models

	Exponential	Gomperz	Log-log	Weibull
-2log likelihood (-2LL)	1187.91	1187.91	1176	1184.06
AIC	1189.91	1191.91	1180	1188.06
BIC	1192.8	1197.69	1185.78	1193.84
BICc	1193.49	1199.07	1187.16	1195.22

The log-logistic was therefore used as a parametric hazard function model, written as follows:

$$h(t) = \frac{\frac{s}{Te} \cdot \left(\frac{t}{Te}\right)^{s-1}}{1 + \left(\frac{t}{Te}\right)^s} \times \left(1 - \frac{C_c}{C_{50} + C_c}\right)$$

where Te and s are scale and shape parameters of the log-logistic hazard function. Using C-link rather than identity link led to a better description of TTE data and was therefore used to compute the different models for the covariates analysis and simulations (figures 2 and 3).

Covariates retained from the univariate step were ALB, BSA, CREAT, HT and NnA. All the combinations were then tested in the multivariate step and the final survival model included the combination of ALB and NnA on hazard with final -2LL = 1148.98 ($\Delta(-2LL) = -24.02$).

3. PK-TTE analysis

The population parameters used in the PK-TTE model are summarized in table 5.

Table 6: Population parameters of the final PK-TTE model

Parameters	Final PK-TTE model	
	Value	R.S.E. (%)
k_a (day ⁻¹)	0.22	12
V_1 (L)	3.49	2.4
$\beta_{V1_logt(BSA)}$	0.74	-
$\beta_{V1_logt(HEIGHT)}$	1.37	-
CL_1 (L.day ⁻¹)	0.21	5.2
β_{CL1_NnA}	0.027	-
$\beta_{CL1_logt(BSA)}$	1.98	-
$\beta_{CL1_logt(CREAT)}$	-0.27	-
CL_2 (L.day ⁻¹)	0.1	28.0
β_{CL2_NnA}	0.09	-
k_{des} (day ⁻¹)	0.056	13.0
V_2 (L)	3.49	6.4
$\beta_{V2_logt(BSA)}$	1.61	-
$\beta_{V2_logt(LYMPHO)}$	-0.15	-
$\beta_{V2_logt(SUV)}$	0.14	-
Q (L.day ⁻¹)	0.69	18.0
F	0.76	-
s	1.37	5.49
T_e	623.72	29.5
C_{50} (mg.L ⁻¹)	3.11	22.6
β_{IND_ALB}	-0.026	35.7
β_{IND_NnA}	0.16	35.5
<i>Interindividual variability parameters</i>		
ω_{V1}	0.097	18
ω_{CL1}	0.21	7.9
ω_{CL2}	0.53	15.0
ω_{V2}	0.11	46
ω_F	0.4	14
<i>Error model parameters</i>		
σ_{add}	2.1892	
σ_{prop}	0.1637	

where β is the scaling factor for the influence of that covariate, V_1 the volume of central compartment, V_2 the volume of peripheral compartment, CL_1 the basal clearance component, CL_2 the time-varying clearance component, k_{des} the first-order constant describing the rate of decrease of CL_2 over time, Q the intercompartmental clearance constant, F the bioavailability

of the SC route, T_e the scaling parameter for which $s = 0.5$, s shape parameter, C_{50} the concentration leading to a 50% decrease in hazard function, IND: indicator for covariates influencing the TtE model, ω the interindividual standard deviation, σ the standard deviation of the mixed additive-proportional error model.

Equations of the statistical PK model:

$$\text{probit}(F) = \text{probit}(0.76) + \eta_{F,i}$$

$$V_1 = 3.49 \cdot \left(\frac{BSA}{1.87}\right)^{0.74} \cdot \left(\frac{HEIGHT}{169}\right)^{1.37} \cdot e^{\eta_{V_1,i}}$$

$$CL_1 = 0.21 \cdot \left(\frac{BSA}{1.87}\right)^{1.98} \cdot \left(\frac{CREAT}{70}\right)^{-0.27} \cdot e^{0.027 \cdot NnA} \cdot e^{CL_{1,i}}$$

$$V_2 = 3.49 \cdot \left(\frac{BSA}{1.87}\right)^{1.61} \cdot \left(\frac{LYMPHO}{1.50}\right)^{-0.15} \cdot \left(\frac{SUV}{9.3}\right)^{0.14} \cdot e^{\eta_{V_2,i}}$$

$$CL_2 = 0.1 \cdot e^{0.090 \cdot NnA} \cdot e^{CL_{2,i}}$$

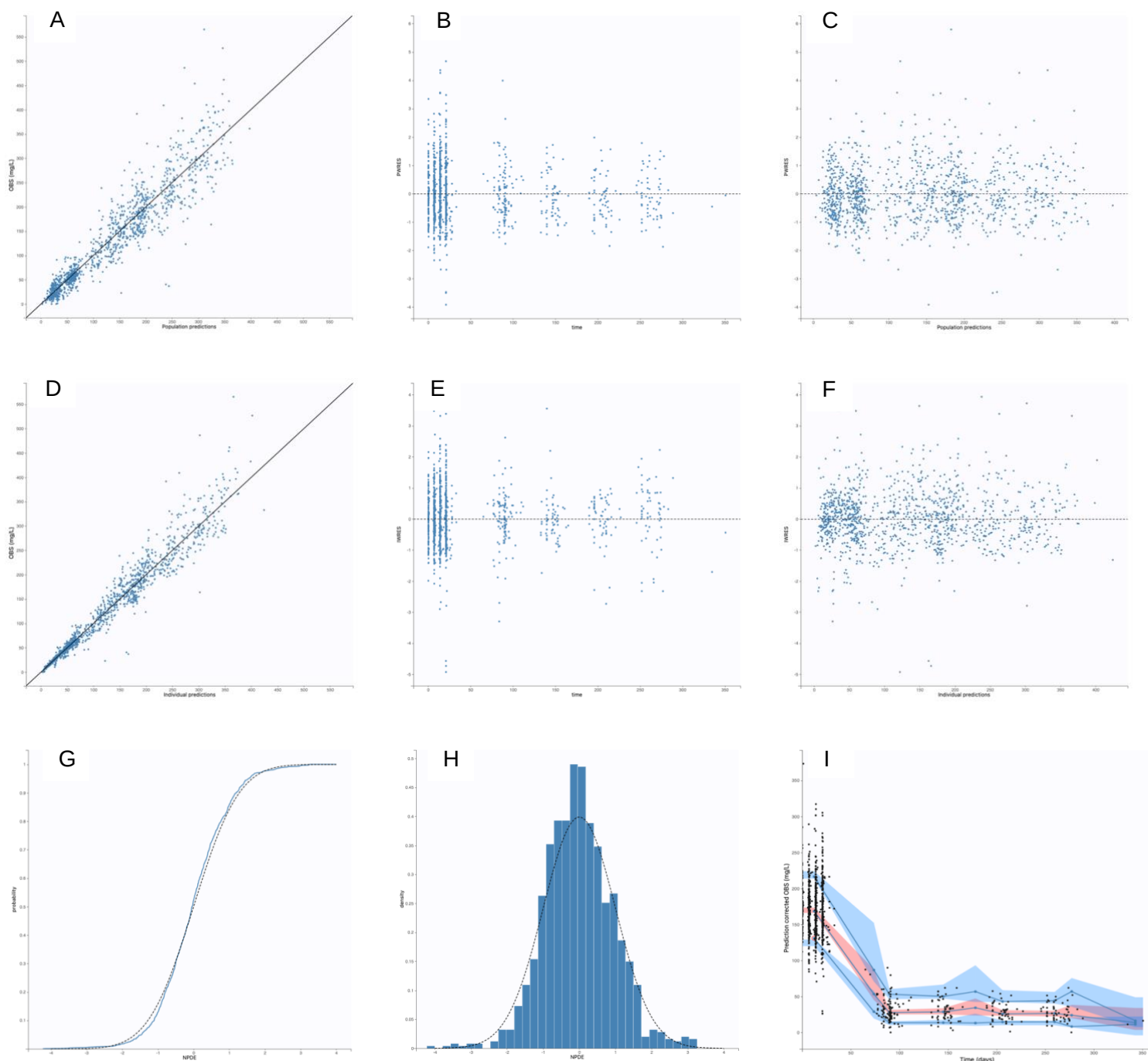


Figure 5: Goodness of fit plots of the population final PK-PD model

- A.** Observed rituximab concentration (OBS) versus population prediction (PRED)
- B.** Conditional population-weighted residuals (PWRES) versus time
- C.** Conditional PWRES versus PRED
- D.** OBS versus individual prediction (IPRED)
- E.** Conditional individual-weighted residuals (IWRES) versus time
- F.** Conditional IWRES versus IPRED
- G.** Normalized prediction distribution error (NPDE) distribution versus Gaussian cumulative distribution function
- H.** Probability density function

- I. Visual Predictive Check (VPC) plot of rituximab pharmacokinetics with observed (black dots) and censored (red dots) concentrations, empirical 10%, 50% and 90% percentiles (continuous lines) and respective 90% prediction intervals

Goodness of fits were shown by the diagnostic plots between observed and predicted data in figure 5 and no bias was highlighted.

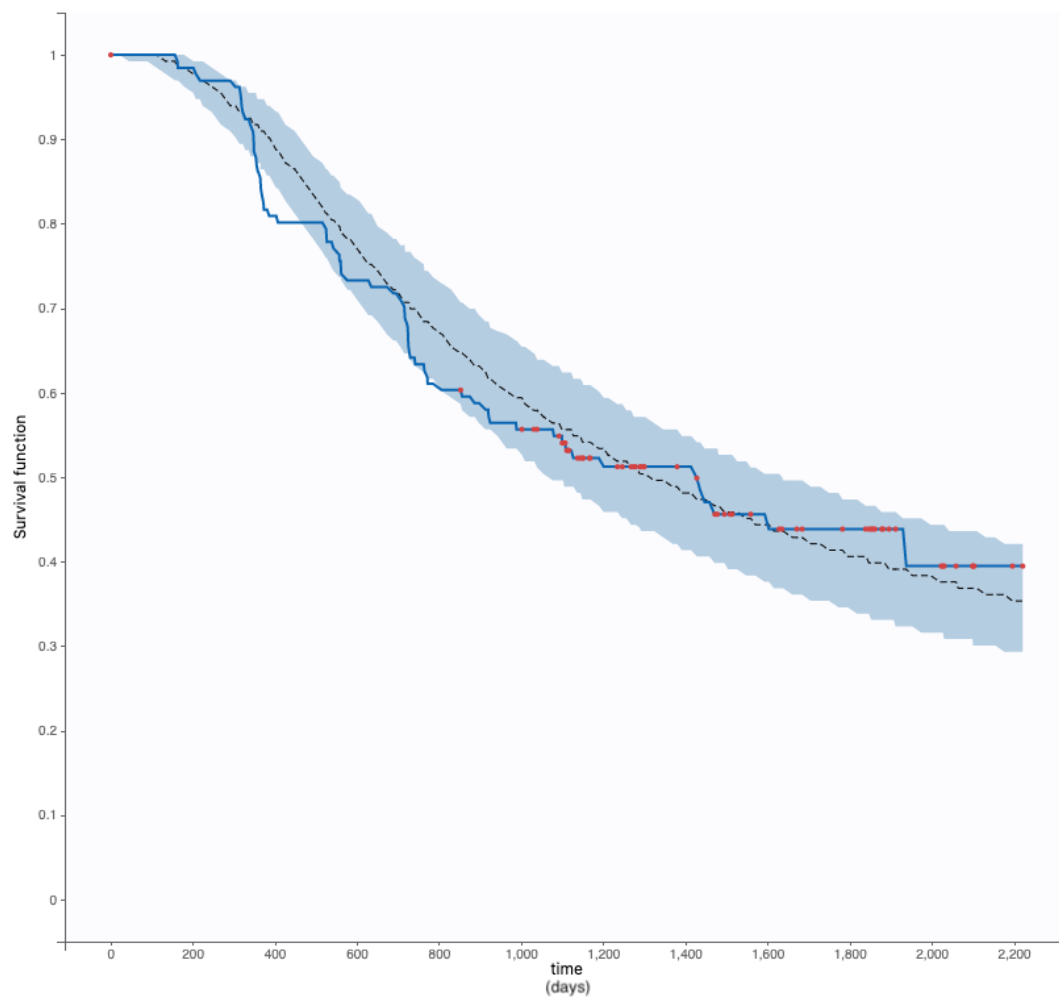


Figure 6: Visual Predictive Check of PFS

Figure 6 represents the predicted median Kaplan-Meier (black-dashed line) and its 90% prediction interval, empirical Kaplan-Meier (continuous blue line) and censored data (red dots).

4. Simulations

Percentiles used to assess the influence of each covariate at baseline on pharmacokinetics and PFS are summarized in table 6, with simulations results presented in figures 6 and 7. As reported in table 5, NnA influenced both the PK and TTE models and albumin only the TTE model. Profiles were similar between IV and SC routes, 7 days after a single administration of 1000 mg of rituximab. Covariates influencing the most the PK and hazard function were BSA and NnA, with higher values associated to lower concentrations and greater hazard.

Table 7: Percentiles of covariates used in the simulations

Percentile	5 th	25 th	50 th	75 th	95 th
Body surface area (m ²)	1.52	1.696	1.868	2.014	2.216
Serum creatinine (μmol/L)	50.9	62	70	82	101
Height (cm)	155.9	163	168	174.5	183
Blood lymphocytes count (G/L)	0.8	1.115	1.52	1.885	2.604
Standardized uptake value	3.89	7.5	9.4	11.9	16.75
Number of nodal areas	1	2	3	7	8
Serum albumin (g/L)	38.5	42	43.3	45.75	48.5

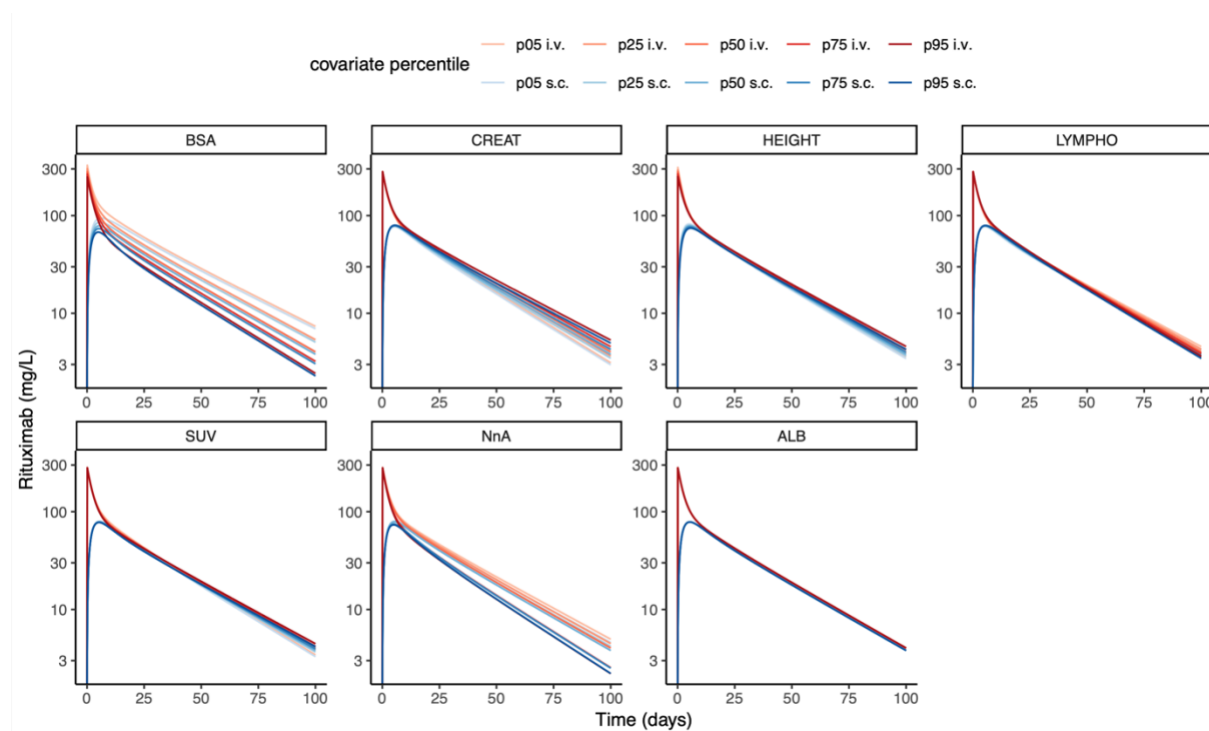


Figure 7: Rituximab PK depending on the value of different covariates

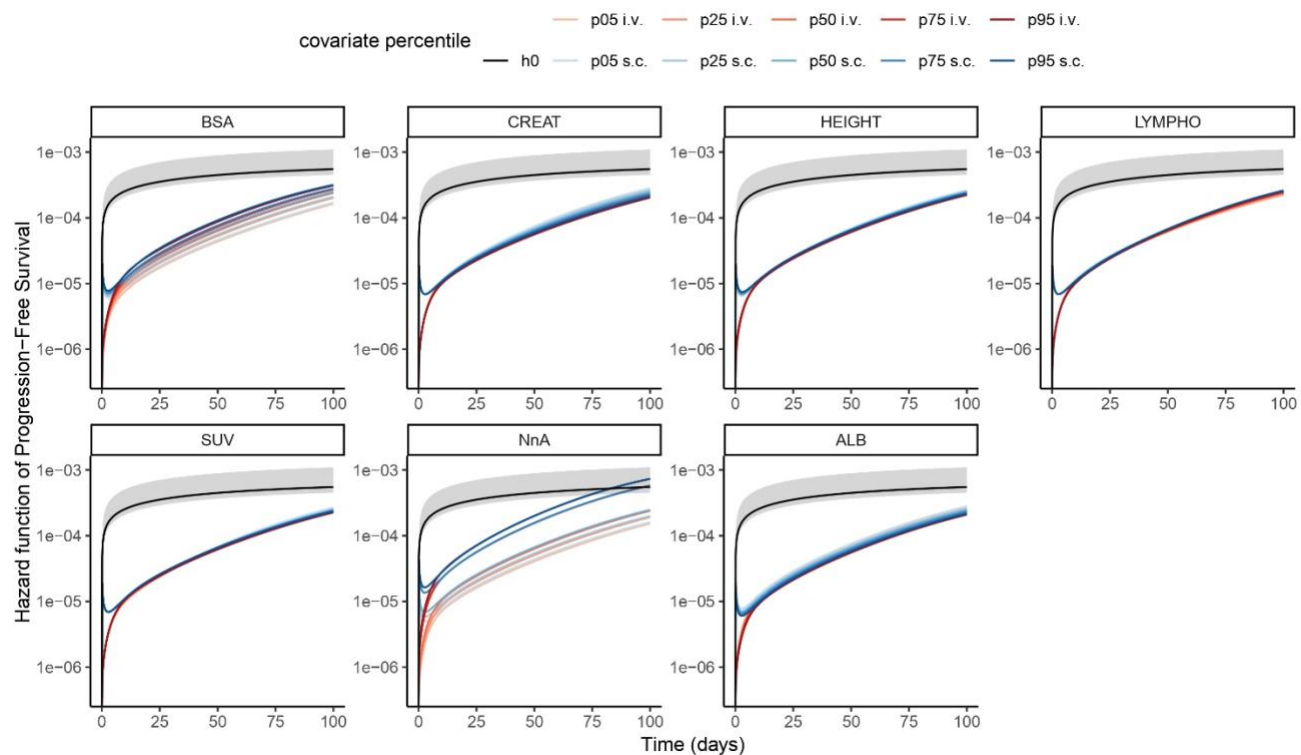


Figure 8: Evolution of hazard function of Progression-Free Survival depending on covariates values compared to hazard function without rituximab (h_0 : grey area corresponding to 90% prediction interval accounting for NnA and ALB values)

5. Rituximab exposure and relationship to PFS

Results of the different simulations to compare the different dosing regimens are summarized in table 7 and figures 8 to 10. Of note, median SC bioavailability was 0.759 (IP90%: 0.505 – 0.916). In simulations where rituximab was administered up to the 9th month, the hazard ratio reached a value of 1 (indicating no further influence of rituximab on PFS) before the second year following the first administration. All dosing regimens that included maintenance treatment resulted in longer PFS compared to induction therapy alone with the IV route, with similar results.

Table 8: Exposure to rituximab following simulated dosing regimens

	Cumulated AUC (mg.day.L ⁻¹) Median [90%-Prediction interval]	Median AUC ratio vs dosing regimen #1	80-month Restricted Mean Survival Time (months)
1) protocol design (SC route)	270819 [155192 - 440935]	1	50.60
2) protocol design (IV route)	67363.4 [45201.7 - 103925]	0.25	44.15
3) IV maintenance every other month	147791 [99705 - 224135]	0.55	50.04
4) IV maintenance every month	226840 [153176 - 342537]	0.84	50.61
5) IV maintenance every other month (high dose)	194994 [131967 - 295254]	0.72	50.55
6) IV induction and SC maintenance	188918 [113140 - 305172]	0.70	50.75

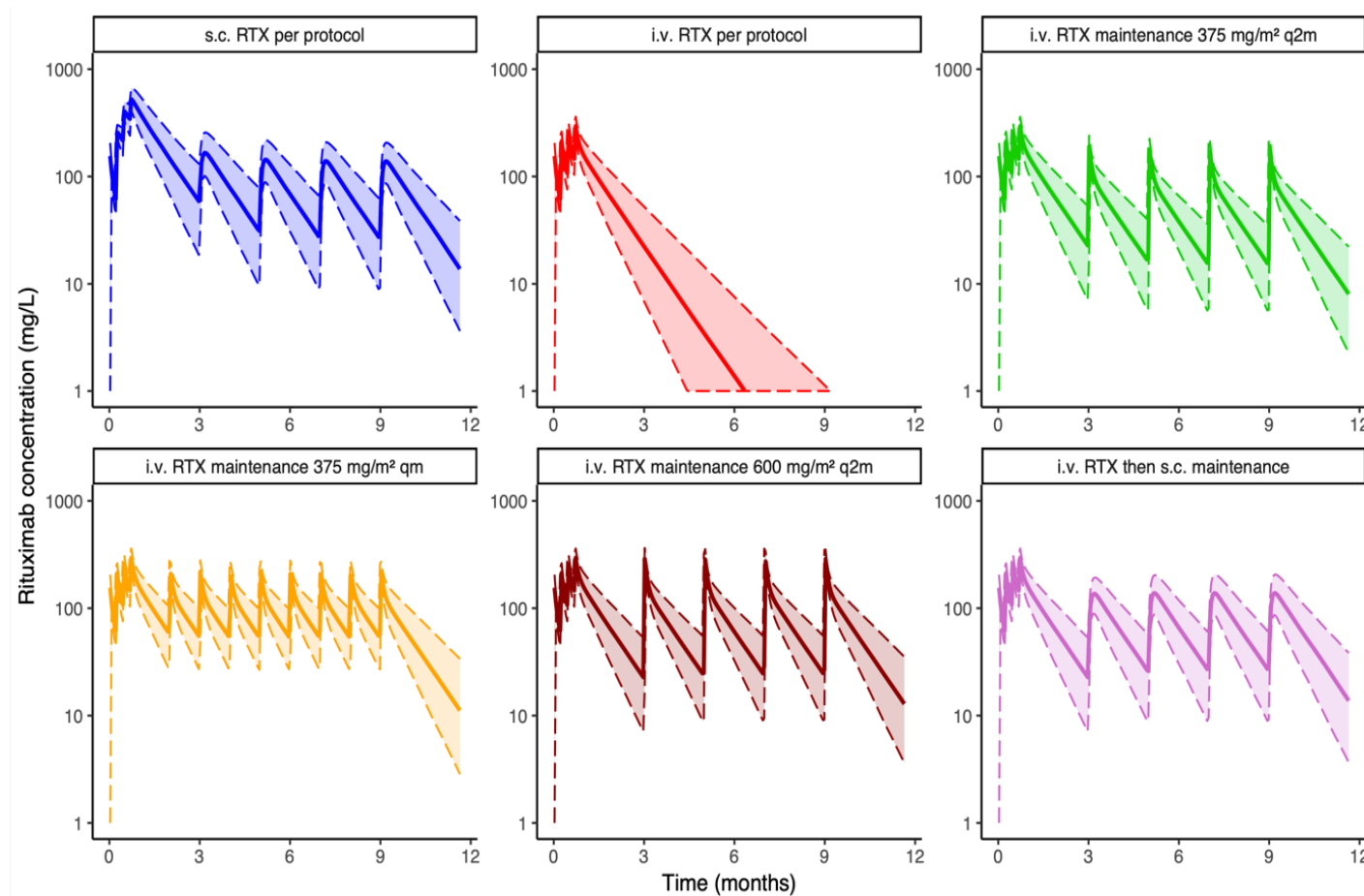


Figure 9: Simulated PK profiles for different dosing regimens (median and 90% prediction interval)

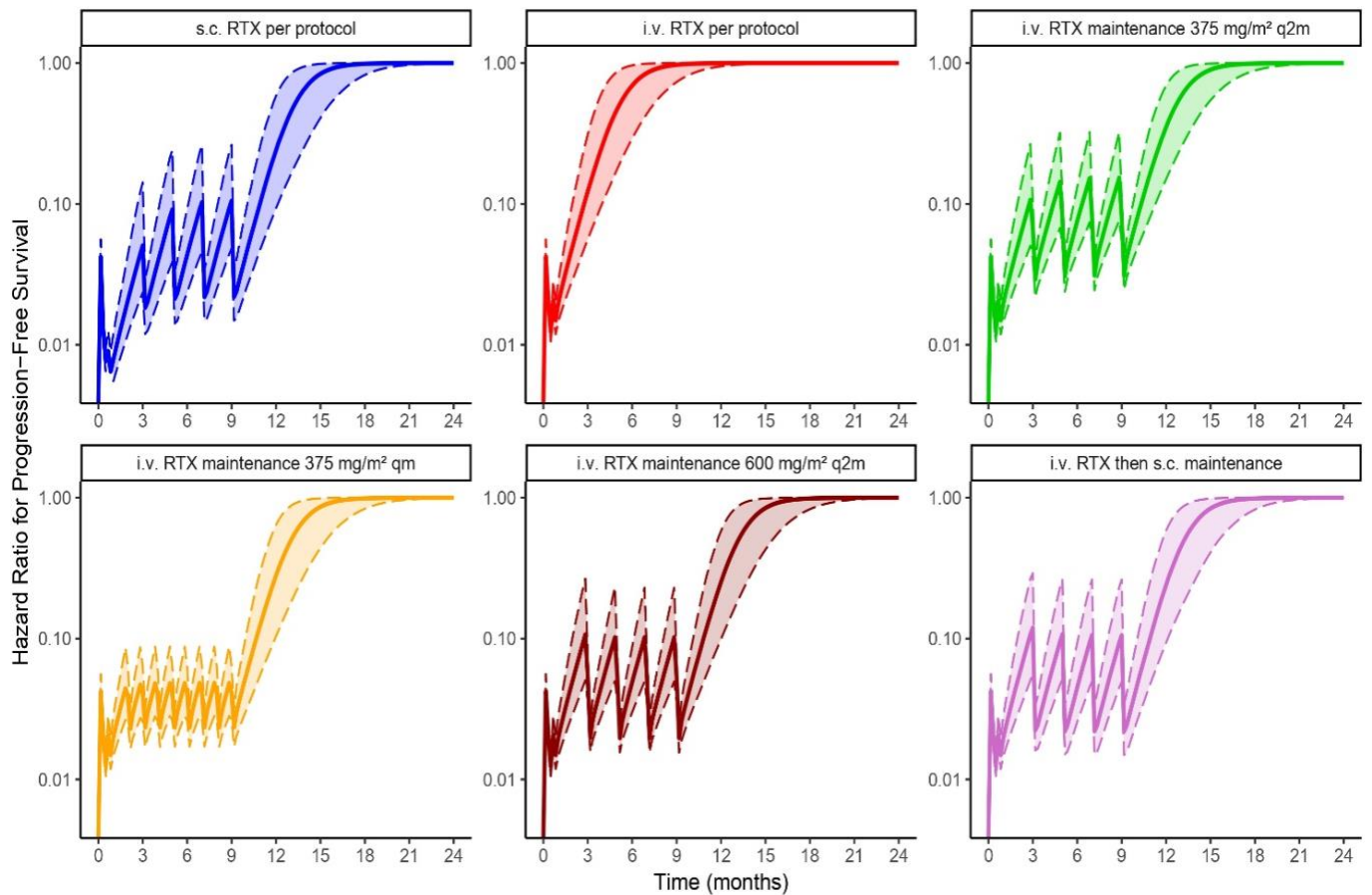


Figure 10: Simulated hazard ratio profiles for different dosing regimens (median and 90% prediction interval)

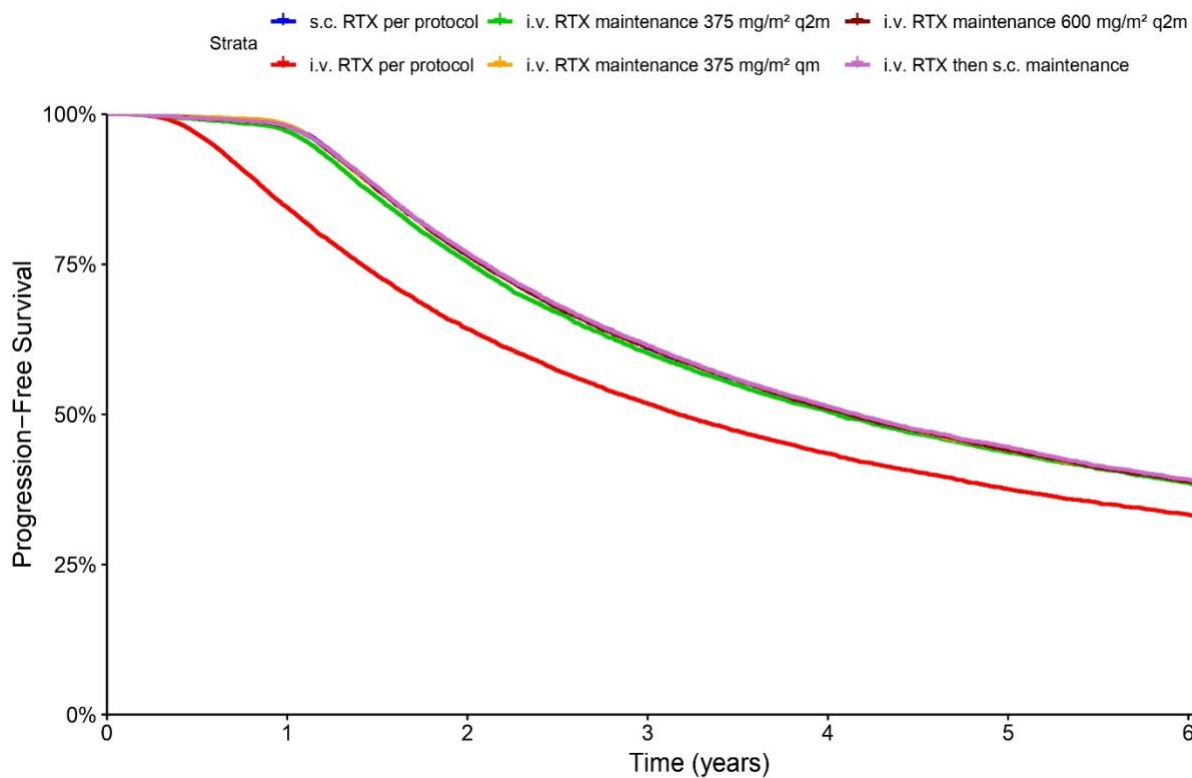


Figure 11: Simulated median Kaplan-Meier estimates over 2500 days in 1000 patients replicated 100 times for different

dosing regimens

IV. Discussion

To our knowledge, this is the first study to model simultaneously the pharmacokinetics of rituximab and PFS using a joint PK-TtE model, in any disease. Covariates influencing PFS the most were BSA and NnA, accounting for the β parameters values and covariates distribution in the population.

Previous studies assessed the concentration-effect relationship of rituximab using univariate Log-Rank tests or multivariate Cox models, with rituximab AUC as a covariate, usually dichotomized according to its median value^{14,24} or an arbitrary cut-off¹⁵. Our approach satisfactorily described PFS in indolent follicular lymphoma with rituximab concentrations as a continuous data. This allowed simulating PFS under various dosing regimens of IV or SC rituximab. However, the initial model was validated using data from patients with a maximum treatment duration of 9 months, and an external validation set would be valuable for verifying its predictions.

Overall, the difference in PFS between patients randomized in the IV or SC arms of the FLIRT trial seemed to be caused by the SC maintenance treatment, as our simulations of IV maintenance treatment resulted in similar PFS, compared to SC maintenance. Although the “flat dose” of 1400 mg for the SC route resulted in higher exposure than the IV dose of 375 mg/m² in most patients, hazard ratios for PFS were similar across all simulations with maintenance treatment. Rituximab showed a reversible effect lasting up to the second year after 9 months of treatment. This PFS improvement under rituximab maintenance should be considered as a new approach to treat indolent follicular lymphoma.

A longer PFS in patients receiving monoclonal antibodies with SC administrations compared to IV route has previously been reported in oncology with the PALOMA-3 study for the use of amivantamab in patients with Non-Small Cell Lung Cancer³⁴ and with rituximab in patients with CLL¹⁵. This can be explained by a longer greater exposure after an SC administration due to the pharmacokinetic characteristics of the SC route and a higher dosing to mitigate the interindividual variability of bioavailability via SC route vs IV route, as we reported for rituximab. Patients in the FLIRT trial all suffered from indolent follicular lymphoma and the hazard function as well as the PK-effect relationship might differ greatly in patients with more advanced aggressive lymphoma. Other advantages of SC route include a decrease of infusion-related adverse events and a better compliance^{24,34}.

These results should however be compared to real data obtained through a comparative clinical trial, which was not FLIRT protocol design. Clinical data could also help to develop a more physiological model as the time-varying clearance approach does not consider any variation of the theoretical ideal scheme and cannot represent the interruption and/or the resume of dosing, unlike TMDD models. Even if our model lacked mechanistic aspects, it allowed to take into account the intraindividual variability caused by the decreasing antigen mass under treatment³⁵.

Conclusion

Nous avons pu développer le premier modèle conjoint PK-survie pour le rituximab, permettant de décrire précisément et de façon simultanée la relation entre les concentrations de rituximab et la survie sans progression dans le lymphome folliculaire indolent. Notre modèle a permis de mieux comparer entre eux les groupes de patients inclus dans l'essai FLIRT en soulignant l'importance d'un traitement d'entretien par rituximab afin de maintenir ses effets, sans toutefois retrouver de différence notable entre la voie intraveineuse et sous-cutanée.

Références

1. Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):298-308.
2. E. K. Kohrt H, Ugarte A. Le lymphome folliculaire : guide pour les patients - Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2014.1. Accessed July 10, 2024. https://www.esmo.org/content/download/52237/963503/1/1FR-Lymphome_Folliculaire_Guide-pour-les-Patients.pdf
3. Schroeder Jr HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(202):41-52.
4. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. *Pharmacol Res Perspect*. Published online October 10, 2019. doi:10.1002/prp2.535
5. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-588.
6. Benet LZ, Zia-Amirhosseini. Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicol Pathol*. 1995;23(2):115-123.
7. Ovacik M, Lin K. Tutorial on monoclonal antibody pharmacokinetics and its considerations in early development. *CTS Clin Transl Sci*. 2018;11(6):540-552. doi:10.1111/cts.12567
8. Salles G, Barrett M, Foa R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience. *Adv Ther*. 2017;34:2232-2273.
9. Rituximab product approval information. Accessed September 30, 2024. <http://web.archive.org/web/20170210011738/https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm093345.htm>
10. Delattre M, Lavielle M, Poursat MA. A note on BIC in mixed-effects models. *Electron J Stat*. 2014;8(1):456-475.
11. Bensalem A, Ternant D. Pharmacokinetic variability of therapeutic antibodies in humans: a comprehensive review of population pharmacokinetic modeling publications. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(7):857-874.
12. Gyawali B, Eisenhauer E, Tregear M, Booth C. Progression-free survival: it is time for a new name. *Lancet Oncol*. 2022;23(3):328-330.
13. Merino M, Kasamon Y, Theoret M, Pazdur R, Kluetz P, Gormley N. Irreconcilable differences: the divorce between response rates, progression-free survival, and overall survival. *J Clin Oncol*. 2023;41(15):2706-2713. doi:doi:10.1200/JCO.23.00225
14. Tout M, Casasnovas O, Meignan M, et al. Rituximab exposure is influenced by baseline metabolic tumor volume and predicts outcome of DLBCL patients: a Lymphoma Study Association report. *Blood*. 2017;129(19):2616-2623. doi:10.1182/blood-2016-10-744292
15. Gibiansky E, Gibiansky L, Chavanne C, Frey N, Jamois C. Population pharmacokinetic and exposure-response analyses of intravenous and subcutaneous rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. 2021;10(8):914-927. doi:10.1002/psp4.12665
16. Maloney DG, Liles TM, Czerwinski DK, et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (IDEC-C2B8) in patients with recurrent B-cell lymphoma. *Blood*. 1994;84(8):2457-2466. doi:10.1182/blood.V84.8.2457.2457
17. Maloney DG, Grillo-Lopez A, Bodkin DJ, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(10):3266-3274. doi:10.1200/JCO.1997.15.10.3266
18. Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-435. doi:10.1016/S1470-2045(14)70027-0
19. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*. 2005;105(4):1417-1423. doi:10.1182/blood-2004-08-3175
20. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*.

2007;15(25):1986-1992. doi:10.1200/JCO.2006.06.4618

21. Kahl BS, Jegede OA, Peterson C, et al. Long-Term Follow-Up of the RESORT Study (E4402): A Randomized Phase III Comparison of Two Different Rituximab Dosing Strategies for Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024;42(7):774-778. doi:10.1200/JCO.23.01912
22. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9759):42-51. doi:10.1016/S0140-6736(10)62175-7
23. Colombat P, Brousse N. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor burden follicular lymphoma: survival analyses with 7 years follow-up. *Ann Oncol*. Published online 2012.
24. Cartron G, Bachy E, Tilly H, et al. Randomized Phase III Trial Evaluating Subcutaneous Rituximab for the First-Line Treatment of Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3523-3533. doi:10.1200/JCO.22.02327
25. Ternant D, Monjanel H, Venel Y, et al. Nonlinear pharmacokinetics of rituximab in non-Hodgkin lymphomas: A pilot study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):2002-2010. doi:10.1111/bcp.13991
26. Le Louedec F, Chatelut E. Correlation between bevacizumab exposure and survival does not necessarily imply causality. *Oncologist*. 2020;25(12). doi:10.1002/onco.13564
27. Kawakatsu S, Bruno R, Kågedal M, et al. Confounding factors in exposure-response analyses and mitigation strategies for monoclonal antibodies in oncology. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2493-2501. doi:10.1111/bcp.14662
28. Dai HI, Vugmeyster Y, Mangal N. Characterizing exposure-response relationship for therapeutic monoclonal antibodies in immuno-oncology and beyond: challenges, perspectives, and prospects. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(6):1156-1170. doi:10.1002/cpt.1953
29. Chatelut E, Hendrikx JJMA, Martin J, Ciccolini J, Moes DJAR. Unraveling the complexity of therapeutic drug monitoring for monoclonal antibody therapies to individualize dose in oncology. *Pharmacol Res Perspect*. 2021;9(2). doi:10.1002/prp2.757
30. Lobet S, Painsaud G, Azzopardi N, et al. Relationship between cetuximab target-mediated pharmacokinetics and progression-free survival in metastatic colorectal cancer patients. *Clin Pharmacokinet*. 2023;62(9):1263-1274. doi:10.1007/s40262-023-01270-2
31. Solal-Celigny P, Gyan E, Morschhauser F, Salles G, Jais JP. FLIRT: a randomized phase III trial evaluating two routes of rituximab administration for the treatment of first line/low tumor burden follicular lymphoma. Published online July 1, 2018.
32. Hampson G, Ward TH, Cummings J, et al. Validation of an ELISA for the determination of rituximab pharmacokinetics in clinical trials subjects. *J Immunol Methods*. 2010;360(1-2):30-38. doi:10.1016/j.jim.2010.05.009
33. Uno H, Claggett B, Inoue E, et al. Moving beyond the hazard ratio in quantifying the between-group difference in survival analysis. *J Clin Oncol*. 2014;32(22):2380-2385.
34. Leighl NB, Akamatsu H, Sun ML, et al. Subcutaneous versus intravenous amivantamab, both in combination with lazertinib, in refractory epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary results from the phase III PALOMA-3 study. *J Clin Oncol*. 2024;42(30):3593-3605. doi:10.1200/JCO.24.01001
35. Petitcollin A, Bensalem A, Verdier MC, et al. Modelling of the time-varying pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies: a literature review. *Clin Pharmacokinet*. Published online 2020:37-49.

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné (e) ...Cynthia Flambard.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

:



Signature :

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21906465

N° Thèse : 106

Nom et Prénom : FLAMBARD Cynthia

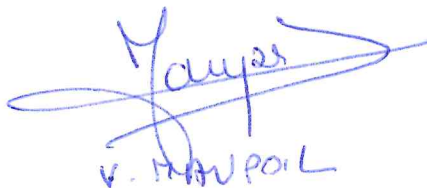
Sujet : Comparaison des administrations sous-cutanée et intraveineuse du rituximab dans le lymphome non-hodgkinien par modélisation conjointe pharmacocinétique-survie

Tours, le :

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Nom(s) et signature(s)

Olivier Le Tilly
Pharmacien Biologiste
Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie
C.N.R.U. de Tours
2 Bd Tonnelle - 37044 Tours Cedex 9



Vu et Transmis : Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND

NOM, PRÉNOM de l'étudiant : FLAMBARD Cynthia

N° 106

TITRE DE LA THÈSE

COMPARAISON DES ADMINISTRATIONS SOUS-CUTANÉE ET INTRAVEINEUSE DU RITUXIMAB DANS LE LYMPHOME NON-HODGKINIEN PAR MODÉLISATION CONJOINTE PHARMACOCINÉTIQUE-SURVIE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'objectif de ce travail était d'approfondir les résultats préliminaires de l'essai clinique FLIRT portant sur la comparaison des voies d'administration sous-cutanée et intraveineuse du rituximab chez des patients atteints de lymphome folliculaire. Tout d'abord, nous avons établi le modèle de survie avec les données disponibles et les covariables par une approche de population. Nous avons ensuite construit le modèle conjoint pharmacocinétique – survie en reprenant le modèle pharmacocinétique établi auparavant afin d'étudier la relation entre les concentrations en rituximab au cours du temps et la survie sans progression dans les deux bras de traitement.

Dans l'idée de rendre les données des deux bras plus comparables que le schéma prévu par le protocole, des simulations de survie, de fonction de risque et d'exposition au rituximab ont été réalisées.

Nos résultats ont souligné l'influence de la surface corporelle et du nombre d'aires ganglionnaires atteintes comme facteurs de variabilité de réponse au rituximab. L'administration d'un traitement d'induction par voie intraveineuse seule était associée à une moins bonne survie sans progression qu'en cas d'entretien, qu'il ait lieu par voie intraveineuse ou sous-cutanée. Ce résultat serait à comparer à des données issues d'un essai comparateur. Il s'agit du premier modèle conjoint pharmacocinétique – survie établi pour le rituximab.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Anticorps monoclonal, pharmacocinétique, pharmacodynamie, lymphome folliculaire, modélisation

JURY

PRÉSIDENT : Pr. Véronique MAUPOIL, PU, Université de Tours, Tours

MEMBRES :

Dr David TERNANT, MCU-PH, CHRU de Tours, Université de Tours, Tours

Dr Olivier LE TILLY, AHU, CHRU de Tours, Université de Tours, Tours

Dr Julien LEJEUNE, MCU-PH, CHRU de Tours, Université de Tours, Tours

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 17/12/2024, faculté de pharmacie Philippe Maupas - Tours