

Actualités et perspectives sur les anticorps monoclonaux à visée anti-infectieuse

Guillaume Martin-Blondel

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse
& Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)
INSERM UMR1291 - CNRS UMR5051 - Université Toulouse III

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Martin-Blondel Guillaume

Anticorps monoclonaux à visée anti-infectieuse : actualités et perspectives


 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique
MSD, SPIKIMM


OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
EDIMARK

OUI NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique
CoCoPrev, SEVASAR, COVID-BioToul, IMMUNOMARK-CoV

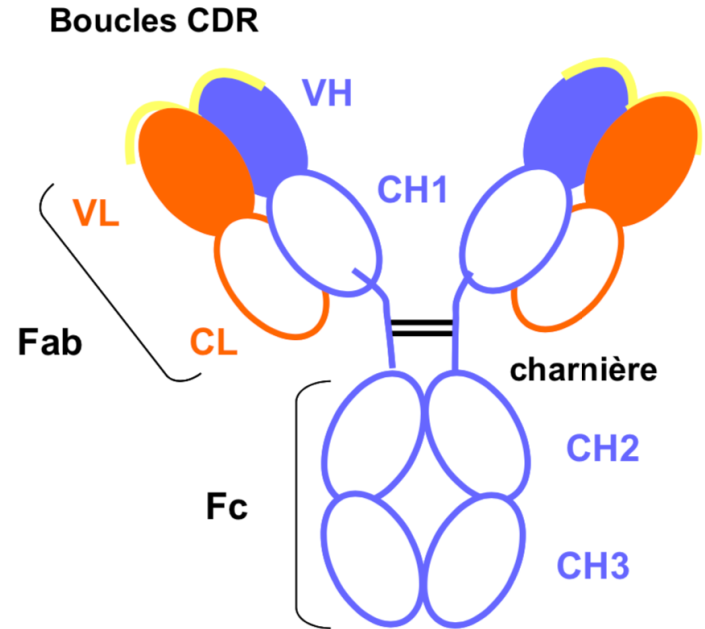
OUI NON

Anticorps thérapeutiques

- **Médicaments biologiques reposant sur la reconnaissance spécifique d'un antigène, à visée prophylactique ou thérapeutique**
 - Sérothérapie, anticorps polyclonaux d'origine animale ou humaine (1890)
 - Diphtérie, tétanos, rage, rougeole, VZV, CMV, HBV...
 - Anticorps monoclonaux produits par un clone unique de L_B (1975)
 - Ac chimériques (Ritu-ximab 1997) puis humanisés (-zumab) puis humains (-(m)umab)
- **8% (10/131) Mabs autorisés ou en cours d'évaluation USA/UE, et 8% (11/141) Mabs en phase II/III sont à visée anti-infectieuse**

Double mécanisme d'action

- **Direct via le Fab (« ab » antigen binding)**
 - Reconnaissance de l'épitope
 - → Effets neutralisants
- **Indirect via le Fc (« c » cristallisable)**
 - → Effets cytotoxiques
 - C1q: dépendante du complément (CDC)
 - Cellules FcγRIIIA/CD16 (NK/MacroP) (ADCC/ADCP)
 - Peut être abrogé par mutations Fc
 - → Demi-vie modulable (mutations YTE Fc)



Anticorps monoclonaux autorisés ou évalués UE/USA

Stratégie	Microbe	Cible	Type d'Ac	Anticorps	EU/USA
Traitement	Ebola	GlycoPn	IgG1 humaine	Ansuvimab	-/2020
			IgG1 humaine	Atoltivimab, maftivimab, odesivimab	-/2020
	<i>C. diff</i>	Toxine B	IgG1 humaine	Bezlotoxumab	2017/2016
	VIH	CD4	IgG4 humanisée	Ibalizumab bNAbs	2019/2018
	Anthrax	Exotoxine	IgG1 chimérique	Obiltoxaximab*	2020/2016
			IgG1 humaine	Raxibacumab*	-/2012
Prévention	VRS	Pn de fusion	IgG1 humanisée	Pavilizumab	1999/1998
				Nirsevimab	-/In review
Les 2	SARS-CoV-2	RBD	IgG1 humaine	Cilgavimab** Tixagevimab**	(↘ Fn effectrices, ↗ demi-vie)
Traitement			IgG1 humaine		

* USA seulement

** AMM ou AAC en France

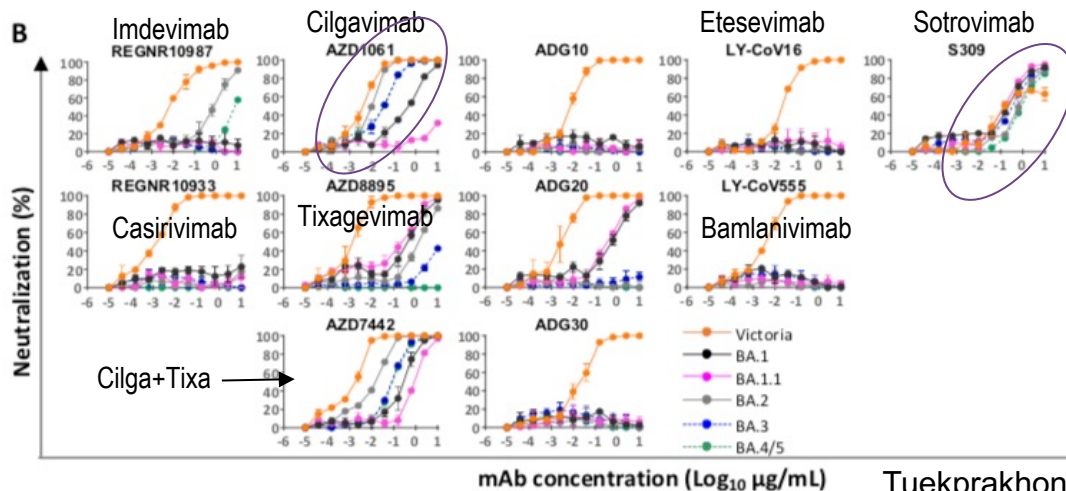
*** AAP en France

Crowe, Ann Rev Immunol 2022, 349;

<https://www.antibodysociety.org/resources/approved-antibodies/>

SARS-CoV-2 VOC Omicron

Million d'unités neutralisantes	D614G	Delta	Omicron BA.1	Omicron BA.2	
500 mg Sotrovimab	60.4	64.7	11.3	7.6	Retrait EAU USA
150 mg Cilgavimab	30.5	24.8	0.6	20.1	
150 mg Tixagevimab	54.7	58.1	0	0	
Cilga + Tixa (AZD7442)	74	80.8	2.8	27.3	Poursuite utilisation



BA.4 et BA.5?

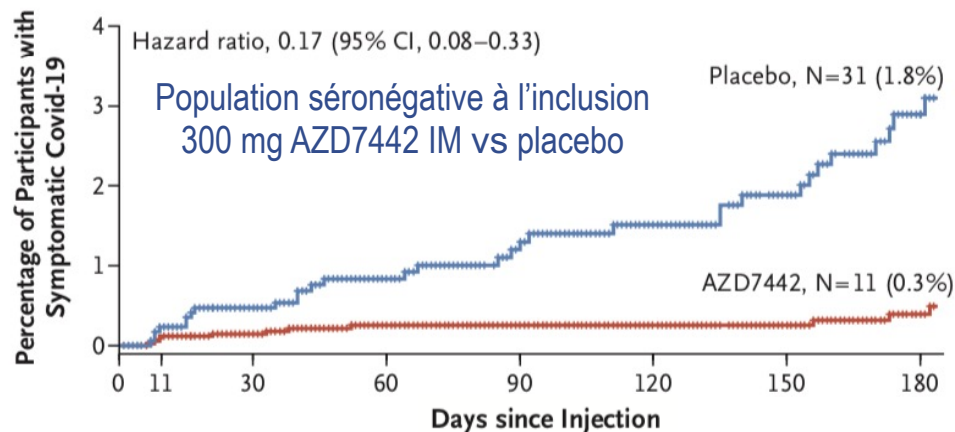
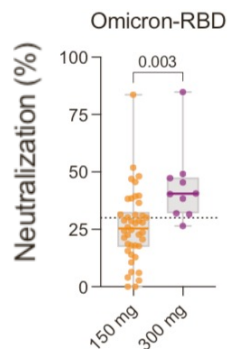
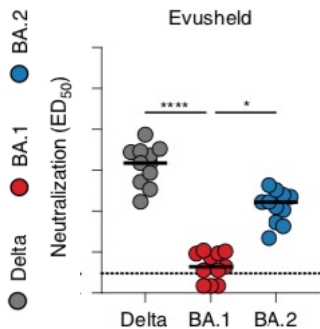
Caractère neutralisant:

Cilgavimab: BA.1 < BA.4/5 ≈ BA.2

Sotrovimab: BA.2 ≈ BA.4/5 < BA.1

PrEP AZD7442 (Evusheld®) en AAP

- Résultats préliminaires de Provent
- Limites:
 - 7% cancer, 3,8% ID
 - Vagues Alpha et Delta
 - Pas de donnée de résistance
- Faible neutralisation des sérums



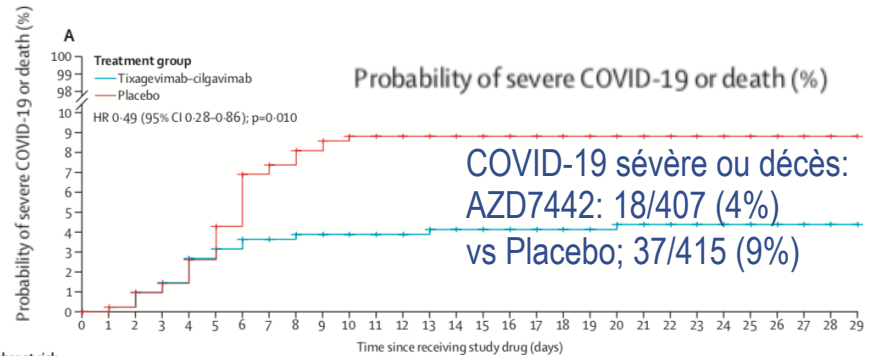
Recommandations provisoires HCSP 11/04/2022

- Initiation d'Evusheld® à la dose de 600 mg
- Réinjections deuxième dose de 300 mg le plus rapidement possible
- Inclusion dans des cohortes observationnelles (PRECOVIM – ANRS MIE)

Curatif, formes légères/modérées, AZD7442 (Evusheld®) en AAC

- Etude phase 3 TACKLE
- Non vaccinés, ambulatoires, COVID léger à modéré < J7 symptômes
- AZD7442 600 mg IM ou placebo
- Limites

- 01/2021-07/2021, Alpha 60%, Gamma 15%, Delta 15%
- FDR « métaboliques et CV », 14% > 65 ans, 5% d'immunodéprimés



	Number at risk	
Tixagevimab-cilgavimab	413	412
Placebo	421	420

B

Time from symptom onset to random assignment	Number of participants with event		RR reduction (95% CI)
	Tixagevimab-cilgavimab, n/N (%)	Placebo, n/N (%)	
≤1 day	0/6	0/6	NE (NE)
≤2 days	0/29	3/34 (9%)	100% (NE)
≤3 days	1/90 (1%)	8/84 (10%)	88.0% (9.4-98.4)
≤4 days	4/172 (2%)	17/157 (11%)	78.4% (37.4-92.6)
≤5 days	9/253 (4%)	27/251 (11%)	66.9% (31.1-84.1)
≤6 days	11/329 (3%)	32/345 (9%)	64.1% (29.9-81.6)
≤7 days	18/407 (4%)	37/415 (9%)	50.5% (14.6-71.3)

Favours tixagevimab-cilgavimab

Inclusion possible cohorte CoCoPrev – ANRS MIE

Curatif, formes légères à modérées, Sotrovimab, Xevudy®

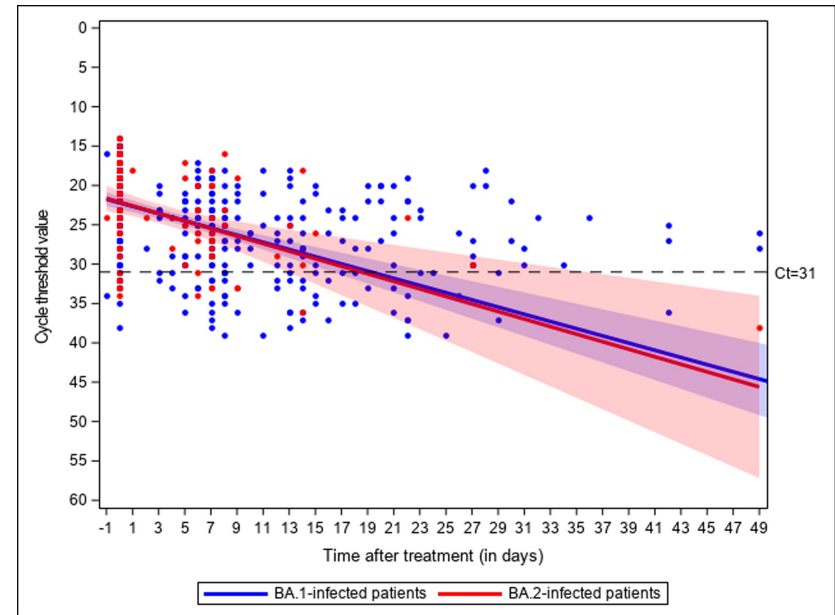
Cohorte ANRS-MIE CoCoPrev
 190 patients, 72% immunodéprimés
 COVID-19 Omicron BA.1 ou BA.2, 500 mg Sotrovimab IV

Titre neutralisant plasma de 60 patients séronégatifs à
 baseline et prélevés à J7 Sotrovimab

	BA.1 isolates	BA.2 isolates	p-value
NT 50-median (Q1-Q3)	42.19 (37.55-67.82)	10.64 (10.17-18.35)	<0.0001
NT 90-median (Q1-Q3)	32.69 (12.59-36.93)	9.27 (8.43-9.87)	<0.0001

J28	COVID-19 BA.1 N=125	COVID-19 BA.2 N=42
Evolution des symptômes		
Aggravation (%)	4 (3)	1 (2)
Stabilité (%)	8 (6)	4 (10)
Amélioration (%)	148 (90)	36 (88)
Hospitalisation pour COVID-19 (%)	3 (2)	1 (2)
Décès (%)	0	0

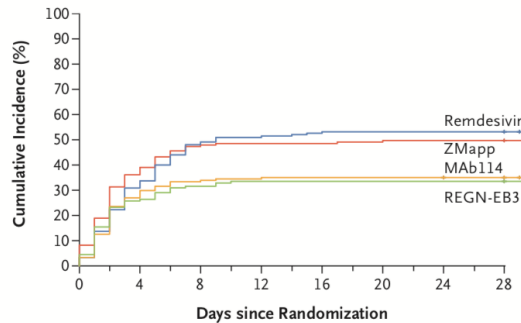
Evolution des valeurs du gène N chez 143 COVID-19 BA.1
 et 47 BA.2 traités par Sotrovimab



Virus Ebola

- Essai MAPP, 10^{ème} vague d'EVD, RDC, 2018-2019, variant Zaïre
 - Randomisation SOC + Zmapp (3 Mabs), ou Remdesivir, ou MAb114 (Ansuvimab), ou REGN-EB3 (Atoltivimab, maftivimab, odesivimab), stratification selon la charge virale

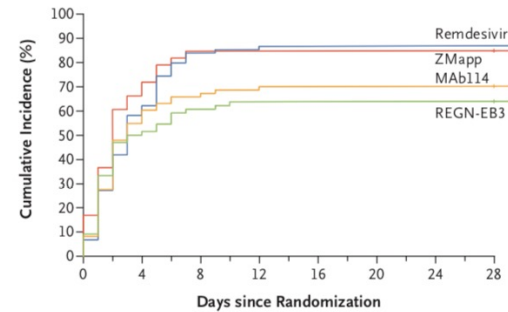
A Incidence of Death, Overall



No. at Risk

ZMapp	169	137	108	96	89	87	87	87	86	86	85	85	85	85
Remdesivir	175	151	121	105	91	86	86	85	83	82	82	82	82	82
MAb114	174	152	127	119	116	114	114	113	113	113	113	113	112	112
REGN-EB3	155	131	115	110	106	104	103	103	103	103	103	103	103	103

B Incidence of Death, Patients with a High Viral Load



No. at Risk

ZMapp	71	45	24	15	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
Remdesivir	75	55	32	20	13	12	12	11	11	11	11	11	11	11
MAb114	73	53	33	27	25	23	23	22	22	22	22	22	22	22
REGN-EB3	66	44	33	30	26	25	24	24	24	24	24	24	24	24

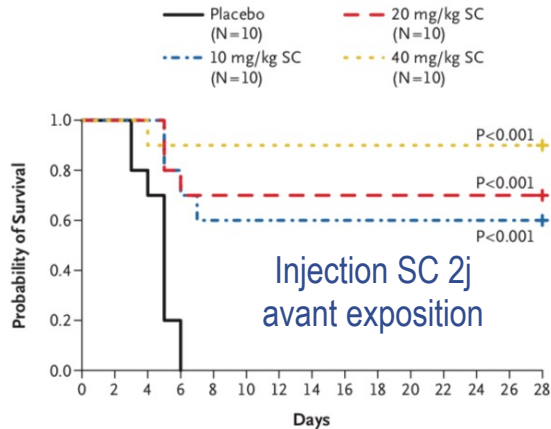
- Ansuvimab (Ebanga[®]) et REGN-EB3 (Inmazeb[®]) approuvés par FDA 2020 pour EBOV Zaïre
- Développement Mabs « Pan-Ebola » actifs sur variants Zaïre, Bundigoyo et Tai Forest

Bacillus anthracis

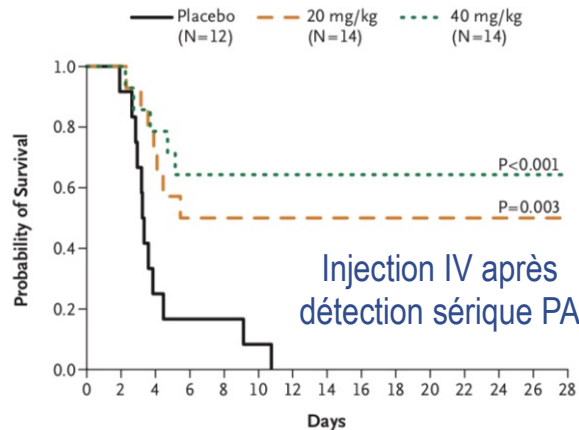
- **Raxibacumab (ABthrax[®]), IgG1 humaine**

- Cible la toxine PA, clef dans la pathogénicité de l'infection par *B. anthracis*
- Modèles animaux (lapins, macaques) massivement exposés à inhalation spores *B. anthracis*

B Monkeys



B Monkeys



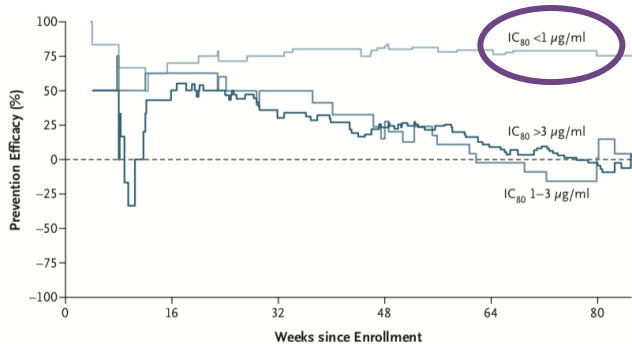
- **Place Mabs (CDC, 2015)**

- PPE en association au vaccin inactivé si prophylaxie Doxy ou Cipro non réalisable
- Curatif en association à ATB

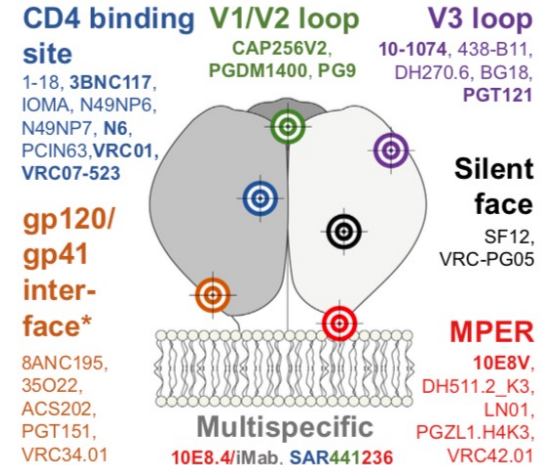
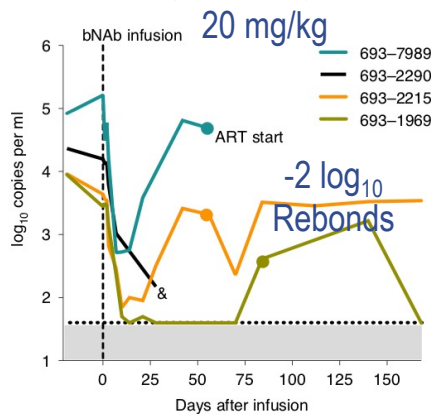
Infection par le VIH

- **Ibalizumab** (Trogarzo[®]), IgG4 humanisée, inhibiteur non compétitif CD4 (AMM 2019)
- **Anticorps « largement neutralisants » (bNabs) ciblant glycoprotéine Env HIV-1**
 - Prévention de l'infection
 - Traitement/cure en association

VRCO1, 10 ou 30 mg/Kg/8 sem IV



PGDM1400, PGT121, VRC07-523LS



➔ Sous réserve combinaison Mabs hautement neutralisants à concentrations élevées

Emu, NEJM 2018, 645; Gruel, Curr Op Virol 2022, 101211;

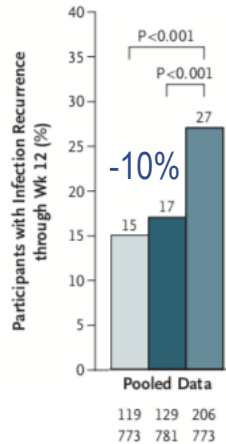
Corey, NEJM 2021, 1003; Julg, Nat Med 2022, doi:10.1038/s41591-022-01815-1

Clostridioides difficile

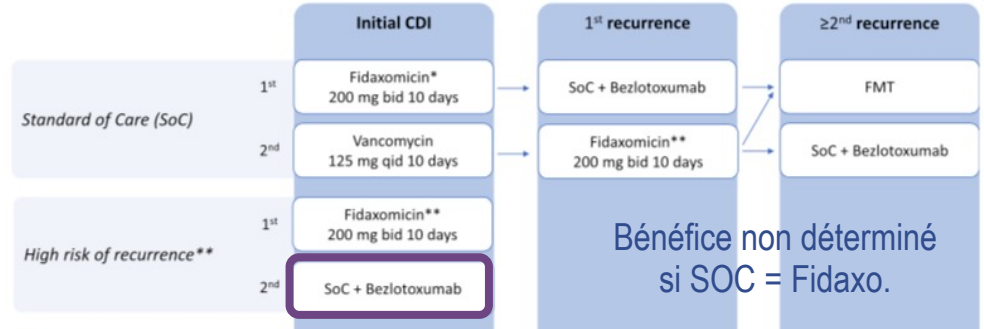
- **Bezlotoxumab (Zinplava®)**
 - IgG1 humaine, toxine B

MODIFY I et II, 10 mg/kg IV

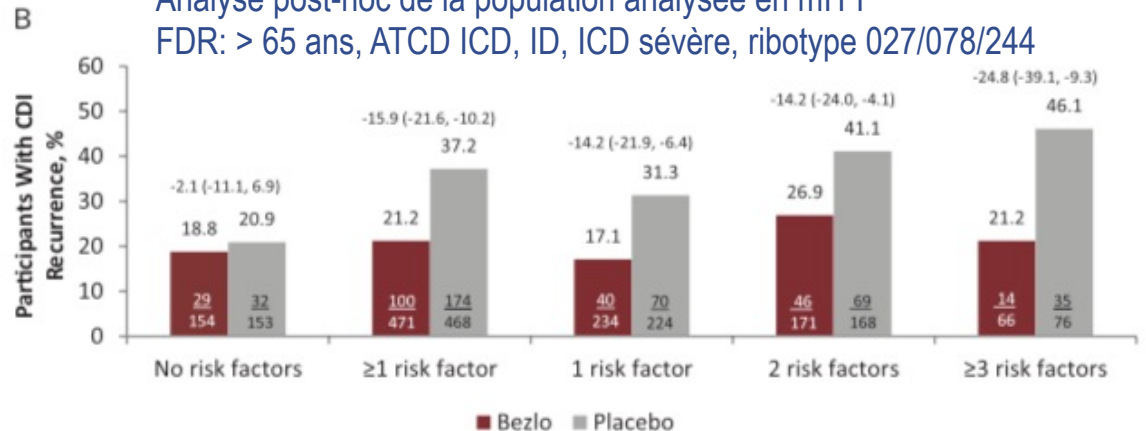
□ Actoxumab-bezlotoxumab ■ Bezlotoxumab ■ Placebo



SOC (MTZ ou Vanco)



Analyse post-hoc de la population analysée en mITT
FDR: > 65 ans, ATCD ICD, ID, ICD sévère, ribotype 027/078/244

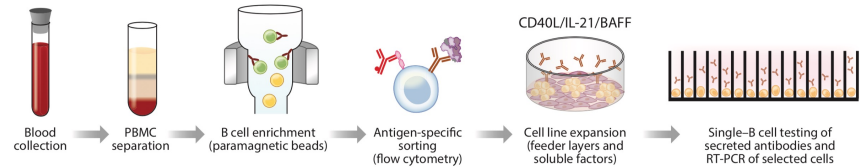


Autres cibles en perspective (non exhaustif)

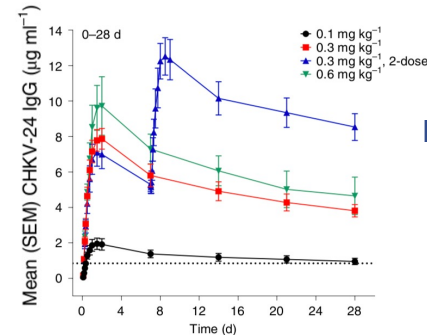
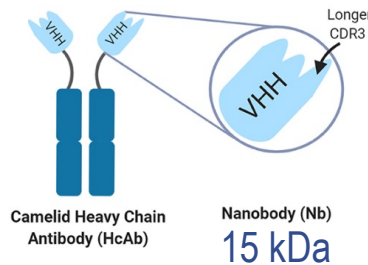
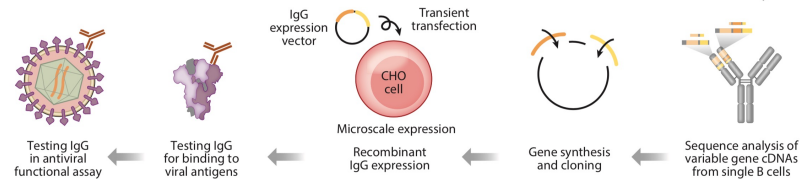
Pathogène	Cible	MAb	Indication
CMV	gB, UL, gH	Serivumab (et autres)	Préclinique
Rage	GlycoPn	CTB011 + CTB012	PPE
VHB	HBs	Lenvervimab	Traitement infection chronique
<i>Influenza</i>	HA	Diridavumab (et autres)	Traitement grippe A
<i>Staph. aureus</i>	Alpha-toxine Acide lipoteichoïque Clumping factor	Suvratoxumab Pagibaximab Tefibazumab	Prévention PAVM Prévention infection Prévention infection
<i>Pseudomonas</i>	Aerumab Gremubamab	Polysacch. de surfacPcrV et Psl	Traitement adjuvant pneumopathie Prévention PAVM
<i>E. coli Stx⁺</i>	caStx2	Urtoxazumab	Prévention SHU

Progrès technologiques

- **Optimisation de la sélection de Mabs** de très forte affinité (NanoM), de large spectre ciblant des sites conservés, utilisés en combinaison
- **Ingénierie de la région Fc**
 - Modulations fonctions effectrices
 - Allongement de la demi-vie > 3 mois
- **Développement de molécules dérivés d'immunoglobulines**
- **ARNm encapsulé nanoparticule lipidique et codant Mab**



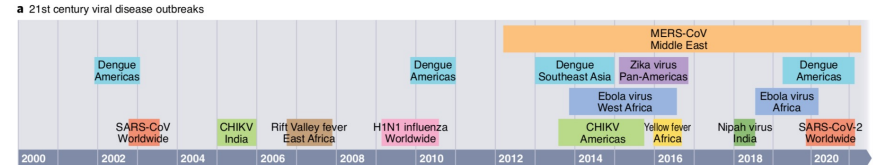
Single-cell RNA sequencing isolation of human monoclonal antibodies



mRNA-1944
Phase I
IgG anti-
CHIKV E2

Conclusion

- Possible révolution thérapeutique dans l'avenir avec des anticorps hautement neutralisants, de large spectre et de longue demi-vie
- Positionnement multiple
 - Prophylaxie pré- et post-exposition
 - Immunisation passive rapide même des non-répondeurs aux stratégies vaccinales
 - Traitement curatif
 - En association au traitement conventionnel
 - Alternative en cas de résistance
 - Contrôle infections émergentes
 - Pandemic Prevention Platform (P3): < 1 mois entre isolement Ac et transfert séquences à l'industrie
 - AHEAD100: Anticipation du développement de Mabs pour les 100 pathogènes les plus à risque de pandémie



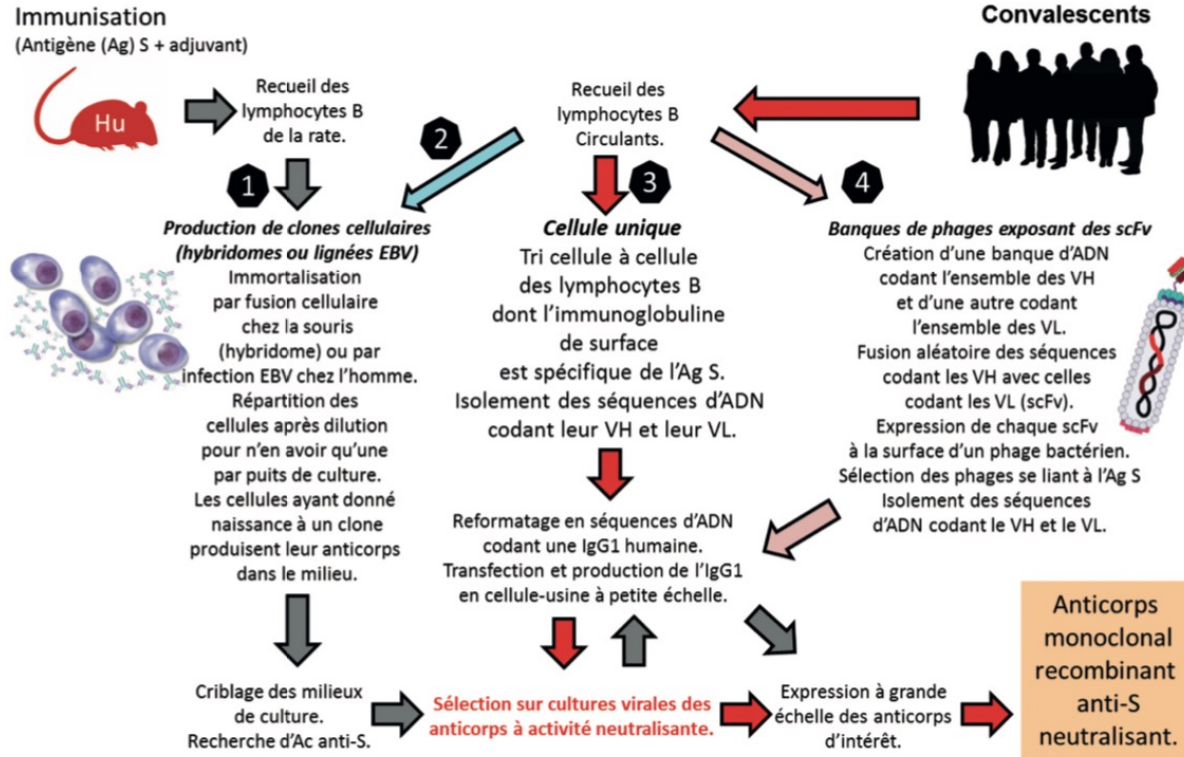
Meganck, Nat Med 2021, 401

<https://www.darpa.mil/program/pandemic-prevention-platform>

<https://www.connecteddmv.org/pandemic-center>

Merci de votre attention

Développement des MAbs



Cohorte ANRS-MIE CoCoPrev Delta – Omicron

249 patients, 31% > 65 ans, 77% immunodéprimés

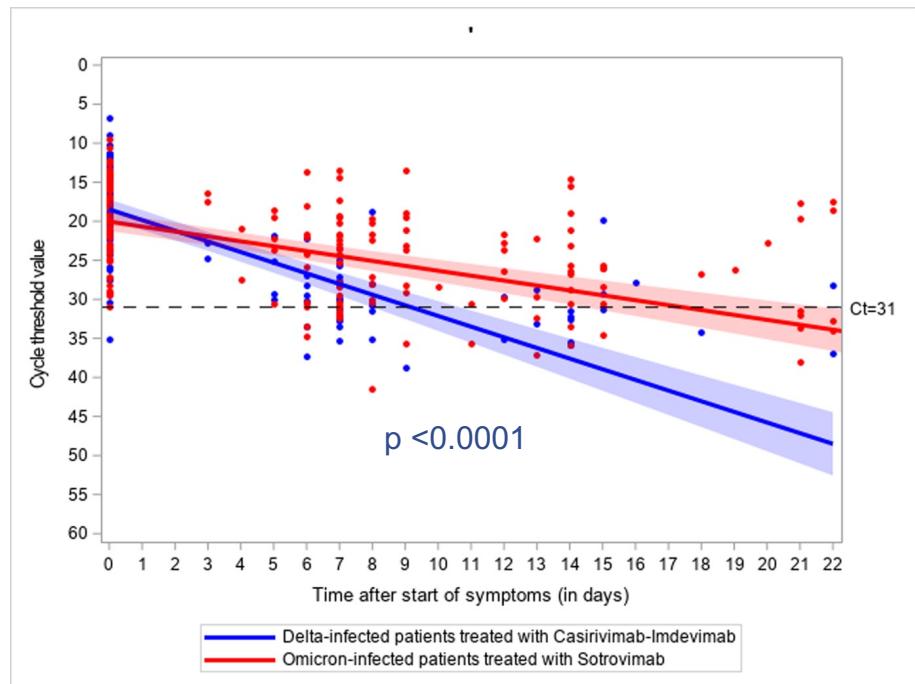
	COVID-19 Delta traité par Casirivimab/Imde. N=129 (97%)	COVID-19 Omicron traité par Sotrovimab N=63 (54%)*
Evolution des symptômes		
Aggravation (%)	3 (3)	3 (5)
Stabilité (%)	3 (3)	0 (0)
Amélioration (%)	99 (94)	55 (95)
Hospitalisation pour COVID-19 (%)	3 (2)	2 (3)
Décès (%)	0	0

* Suivi jour 28 en cours

Les 5 patients hospitalisés étaient immunodéprimés

Délai médian entre administration Casirivimab/Imdevimab ou Sotrovimab et hospitalisation: 2 jours (Q1-Q3: 1-16) et 4 jours (Q1-Q3: 0-7)

Evolution des valeurs du gène N chez 66 COVID-19 Delta et 75 COVID-19 Omicron traités par Casirivimab/Imdevimab et Sotrovimab



COVID-19 léger à modéré < J5 des symptômes et à risque de progression

- **Age > 65 ans avec FDR:** diabète type 1 ou 2, obésité (IMC > 30 kg/m²), insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, BPCO et insuffisance respiratoire, HTA compliquée, maladies hépatiques chroniques et en particulier la cirrhose, troubles psychiatriques, démence, personnes présentant un antécédent d'AVC, trisomie 21, atteintes de poly-pathologies chroniques et présentant au moins 2 insuffisances d'organes, atteintes de certaines maladies rares
- **Quel que soit l'âge pour les patients sévèrement immunodéprimés**, a fortiori si non ou faible réponse vaccinale connue: Cancers ou hémopathies malignes en cours de traitement par chimiothérapie, transplantés d'organes solides et allogreffe de CSH, maladie de système sous immunosuppresseurs, déficit immunitaire primitif

Rechercher une contre-indication au Nirmatrelvir/r

1. Insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min)
2. Insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C)
3. Comédications dont le métabolisme dépend fortement du CYP3A → https://sfpt-fr.org/images/covid19/DDI_Paxlovid_-_20220127.pdf OU <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>

Pas de contre-indication

2 cp Nirmatrelvir 150 mg
(1 cp si DFG 30 à 60 mL/Min)
+ 1 cp de ritonavir 100 mg,
PO, 2 fois par jour, 5 jours
Disponible ville et hôpital

Contre-indication

AZD7442 600 mg IV en AAC
via eSaturne
ou
Possible en hospitalisation:
Remdesivir 200 mg IV J1, 100
mg J2-3

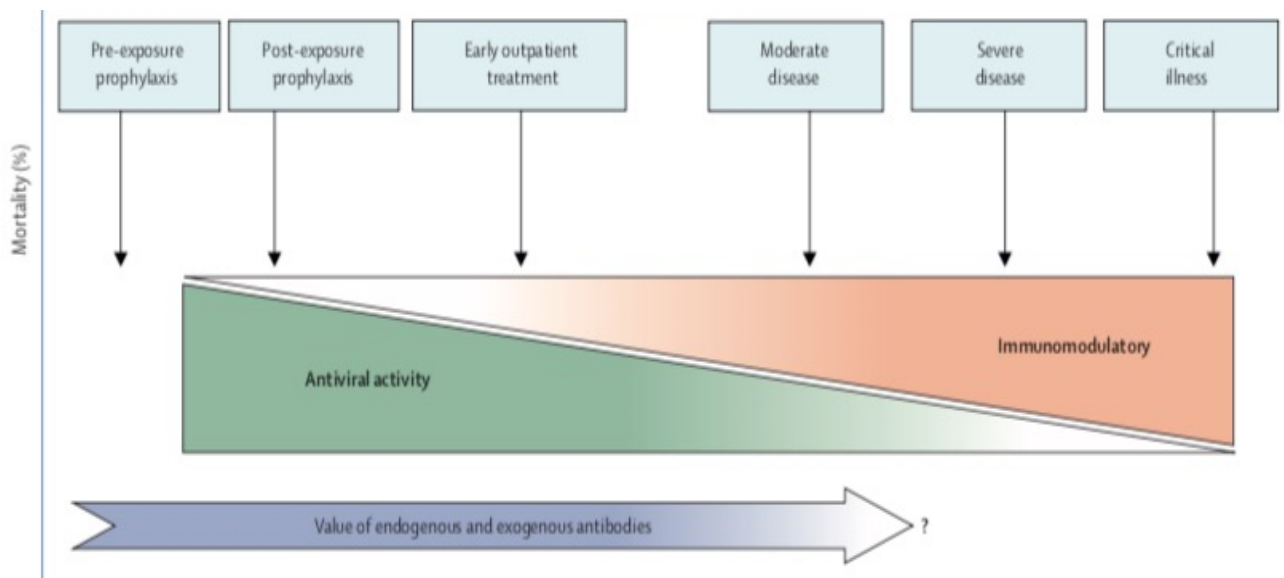
Organiser un suivi virologique

Curatif, formes sévères (avant ère Omicron)

Time to knock monoclonal antibodies off the platform for patients hospitalised with COVID-19



ACTIV-3



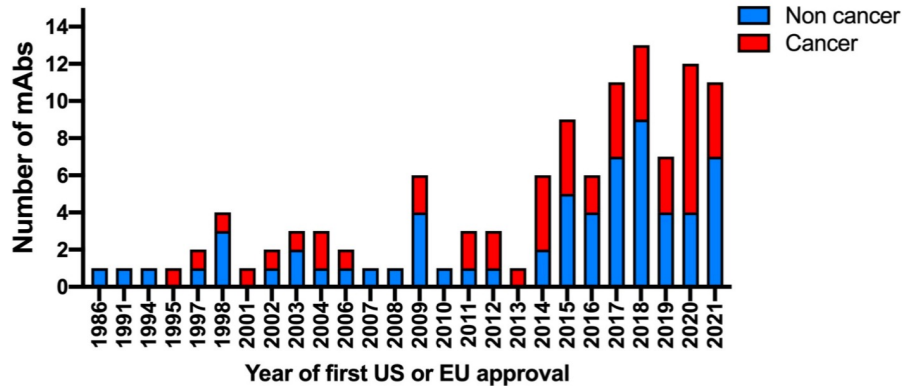
Anticorps à définir
Priorités aux inclusions
dans des études

11 des 141 Mabs actuellement en phase II/III sont anti-infectieux

Target	Format	Specificity	Mutations/Modifications	Phase of Clinical Development	Late-stage Clinical Study Indications
RSV fusion protein	Human mAb	Monospecific	M252Y, S254T, T256E (half life extension)	Phase 2/3 and Phase 3	VRS (NCT04767373, NCT04938830)
CD4	Humanized mAb	Monospecific	N297H (Fc-aglycosylated to remove Fc effector function)	Phase 3	HIV (NCT04406727, NCT03149211)
SARS-CoV-2	Mixture of 2 mAbs	Two monospecific antibodies	M428L/N434S (extends half-life)	Phase 2/3	COVID-19 (NCT04518410)
SARS-CoV-2	Human mAb	Monospecific	L234A/L235A (impair Fc effector functions)	Phase 2/3	COVID-19
SARS-CoV-2	Human mAb	Monospecific	M428L/N434A (extend half-life)	Phase 2/3	COVID-19 (NCT04859517, NCT04805671)
SARS-CoV-2	Humanized mAb	Monospecific	L234A/L235A (impair Fc effector functions)	Phase 2/3	COVID-19 (NCT04644185)
SARS-CoV-2	Human mAb	Monospecific	M428L /N434S (extends half-life) L234A/L235A/P329G (impair Fc effector functions)	Phase 2/3	COVID-19 (NCT04952805)
SARS-CoV-2	Mixture of 2 human mAbs	Two monospecific antibodies	M252Y/S254T/T256E (extends half-life); L234A/L235A (reduces Fc effector functions)	Phase 2/3 pending	COVID-19 (NCT05142527)
SARS-CoV-2	Human mAb	Monospecific		Phase 3	COVID-19 (NCT04649515)
SARS-CoV-2	mAb	Mixture of 2 monospecific mAbs		Phase 3 pending	COVID-19 (NCT05224856)
Staphylococcus aureus alpha toxin	Human mAb	Monospecific	M252Y S254T T256E. Enhanced half life	Phase 3 pending	Sa-VAP (NCT05331885)

Intense développement

Mabs autorisés USA/UE 1997-2021



15/11/2021, 8% (10/131) Mabs autorisés ou en cours d'évaluation USA/UE sont à visée anti-infectieuse

