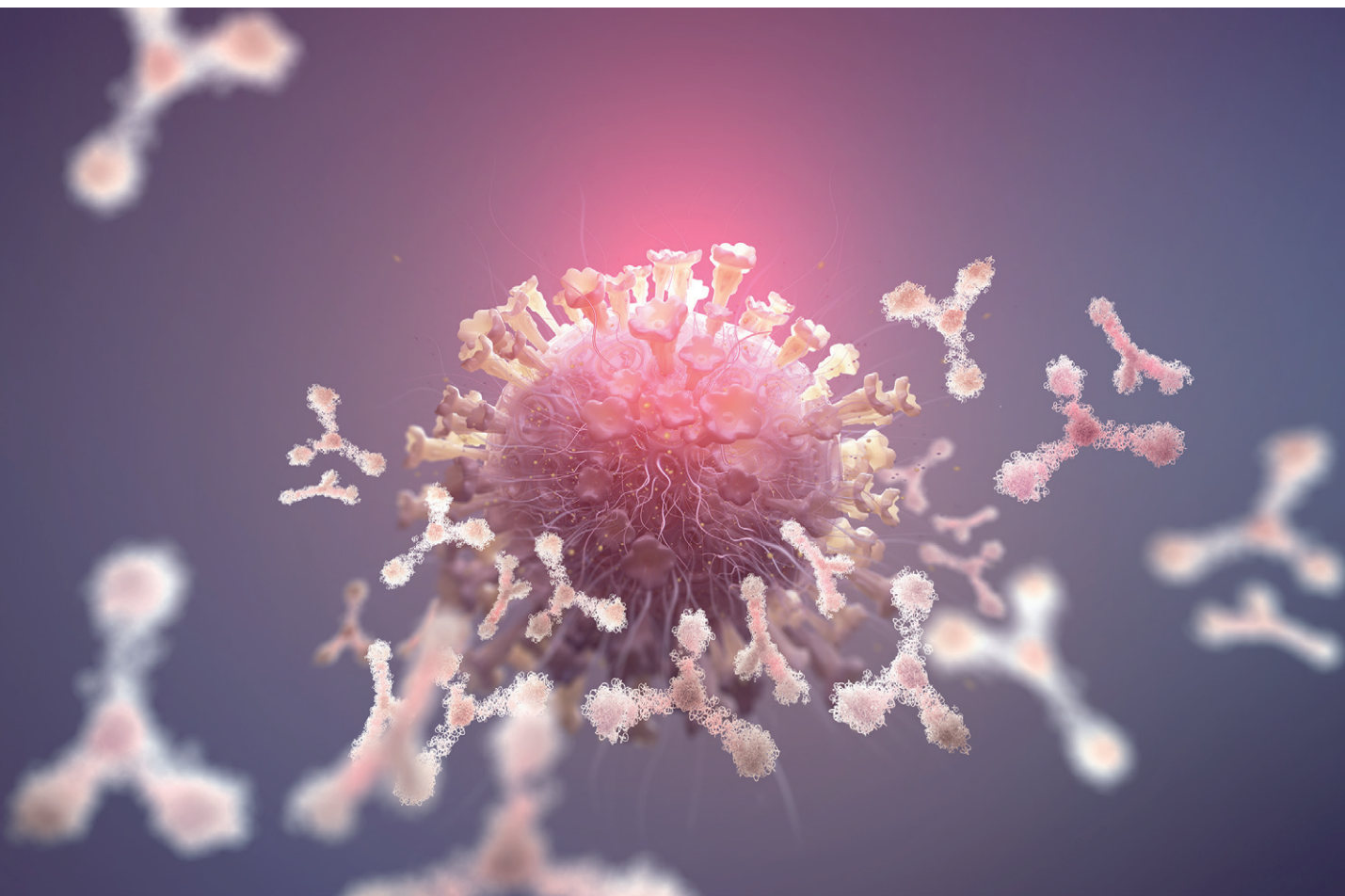


Une rubrique originale de Semper Luxembourg  
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments  
Sous la Direction du Dr Anna Chioti



## Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19

*A ce jour, la pandémie COVID-19 compte plus de 100 millions de cas et plus de deux millions de décès. La propagation rapide de la maladie a suscité une intense activité de recherche pour identifier les traitements potentiels, y compris les investigations sur les médicaments approuvés pour d'autres indications, en parallèle du développement de traitements innovants, y compris des médicaments antiviraux ou des thérapies immunitaires comme les anticorps monoclonaux.*

Les traitements par anticorps ont été développés pour une grande variété de maladies, mais à partir de 2016, l'industrie biopharmaceutique s'est de plus en plus concentrée sur le développement clinique d'anticorps contre le cancer.

Les anticorps thérapeutiques pour les

maladies infectieuses étaient historiquement une composante mineure du pipeline clinique commercial, ne représentant qu'environ 5% du nombre total à la fin de 2019.

Les entreprises ont vu des opportunités dans quelques applications de niche, bien que les taux de réussite d'appro-

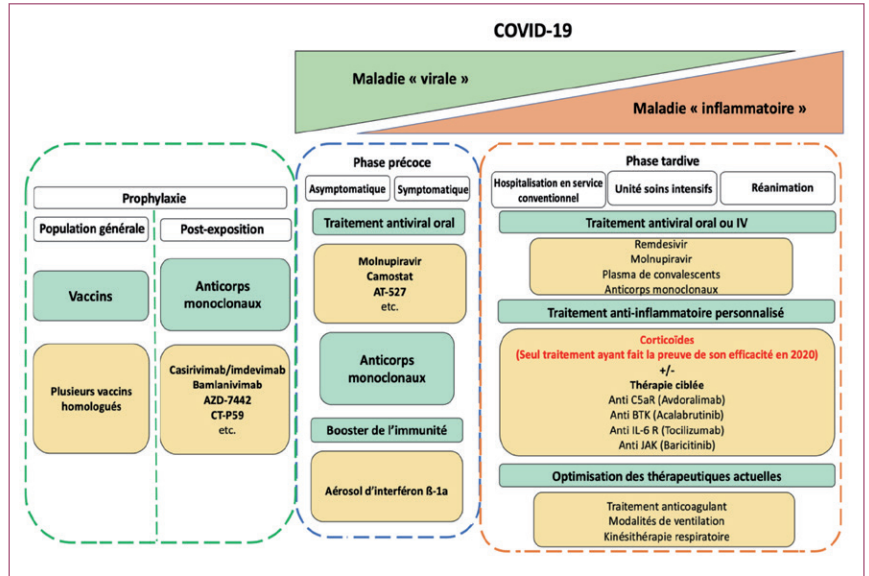
bation des anticorps anti-infectieux sont les mêmes, sinon meilleurs, que ceux de tous les anticorps thérapeutiques. Avant 2020, la recherche et le développement d'anticorps anti-infectieux relevaient généralement des universités, des gouvernements et des organisations à but non lucratif.

## Pistes en cours d'évaluation sur les différentes thérapeutiques selon les phases de la maladie

La figure ci-contre résume les pistes pour la prise en charge de la COVID-19 en 2021.

## Production d'anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 et mécanismes d'action potentiels

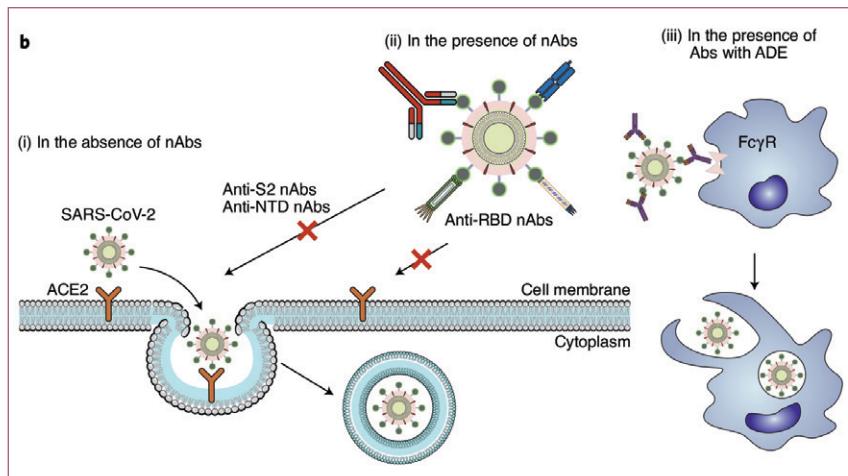
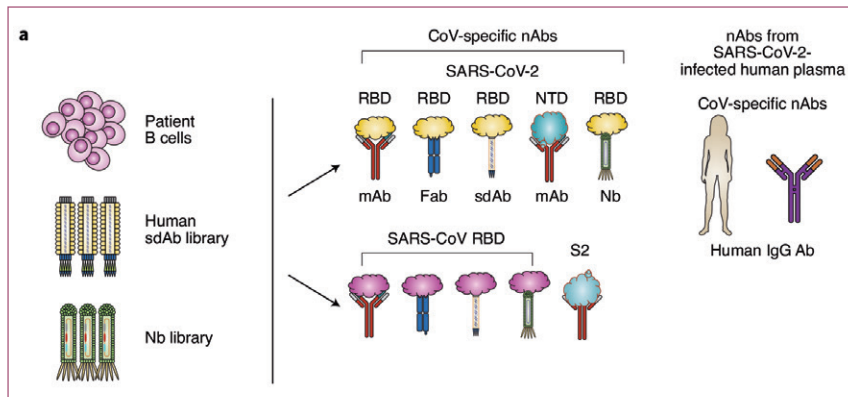
Les deux figures ci-dessous, reprises de la revue Nature (*Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19*), illustrent en **a** que les anticorps neutralisants (nAbs) contre le SARS-CoV-2 peuvent être isolés à partir des cellules B des patients, d'une bibliothèque d'anticorps humains à domaine unique (sdAbs) ou d'une bibliothèque de nanocorps (Nbs). Différentes ré-



Source: RFI Revue Francophone d'Infectiologie – 2021 – Volume 1 – Kherabi et al.

gions de la protéine SARS-CoV-2 S sont ciblées par les nAbs, y compris le RBD et le NTD dans la sous-unité S1. Les nAbs du SARS-CoV ayant

une activité de neutralisation croisée contre le SARS-CoV-2 peuvent réagir de manière croisée avec la sous-unité SARS-CoV-2 RBD ou S2. Le plasma de convalescence de patients infectés par le SARS-CoV-2 pourrait être utilisé pour le traitement de la COVID-19.



Et en **b** les Mécanismes d'action potentiels. (i) En l'absence de nAbs, le SARS-CoV-2 se lie au récepteur viral ACE2 via la RBD, médiant l'entrée virale dans les cellules cibles. (ii) En présence de nAb spécifiques de la RBD, les anticorps se lient à la RBD et inhibent la liaison de la RBD à l'ACE2, entraînant l'inhibition de la fusion membranaire et l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Certains nAb non ciblant la RBD peuvent se lier au NTD, au trimère S ou à la sous-unité S2 (empêchant ainsi les changements conformationnels de S ou inhibant la fusion membranaire et l'entrée virale). (iii) En présence de nAb avec une activité neutralisante sous-optimale ou négligeable, les virions liés à l'anticorps peuvent pénétrer dans les cellules (telles que les monocytes ou les macrophages) par le FcγR, entraînant une augmentation de l'entrée virale, une réplication virale ou une inflammation.

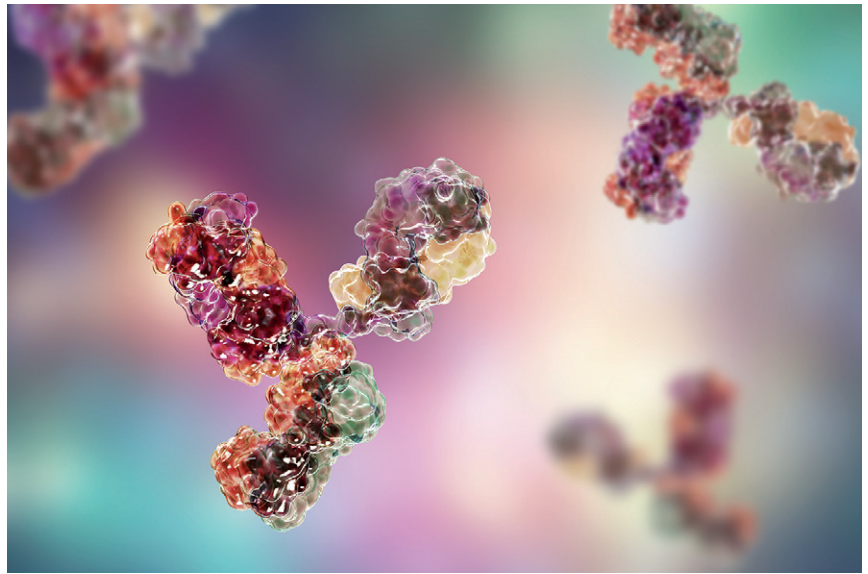
## Développement d'anticorps monoclonaux thérapeutiques au rythme de la pandémie

Lors d'une pandémie, il n'y a pas de temps à perdre dans le développement et les essais cliniques des modalités thérapeutiques, y compris pour les vaccins, acides nucléiques, petites molécules, le sérum convalescent et les anticorps monoclonaux (AMC).

Jusqu'à récemment, le développement des AMC était freiné par des évaluations cliniques qui prennent du temps et par une capacité de production limitée. Alors, comment peut-on expliquer qu'actuellement pour les thérapies anti-Sars-Cov-2 la cadence se soit accélérée ?

La figure ci-dessous illustre le parcours de développement des AMC, depuis l'identification des candidats AMC au dépôt de licence (BLA). On voit que le parcours accéléré (partie inférieure de la figure) peut passer de 5-8 ans à environ 2 ans.

Le calendrier de développement des AMC a bénéficié de la réduction du temps que prend l'identification des



produits candidats vers le passage au stade de nouveau médicament expérimental de phase 1. Ce temps représente aujourd'hui 10 à 12 mois dans de nombreuses entreprises, une réduction considérable par rapport aux 18 mois qui était la norme dans l'industrie il y a 5 ans. Les avancées technologiques récentes ont également permis d'accélérer encore plus la recherche clinique.

Par ailleurs, la capacité accrue de production a bénéficié du développement

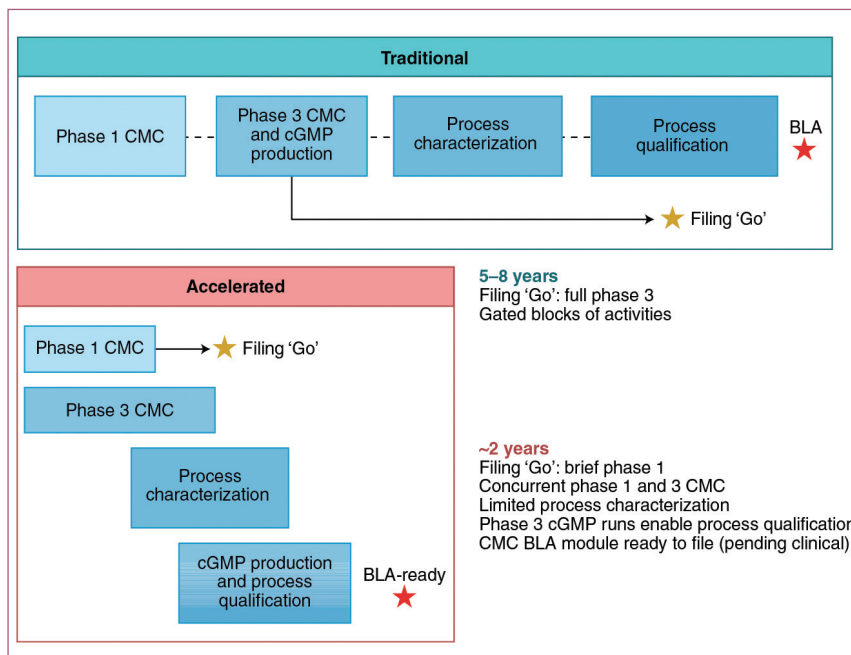
de lignées cellulaires hautement productives et de bioréacteurs plus grands utilisant une technologie permettant la production de milliers de doses à partir d'un seul lot. Ceci résulte en une capacité de production ramenée à 5 ou 6 mois en temps de pandémie au lieu de 10 à 12 mois en temps normal.

### Etat des lieux des thérapies par anticorps anti-SARS-CoV-2

La *Chinese Antibody Society*, en collaboration avec *The Antibody Society*, a développé le «*COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker*» pour fournir un accès gratuit et ouvert à une base de données pour suivre le développement préclinique et clinique en cours de thérapies à base d'anticorps pour la prévention et le traitement de la COVID-19 pendant la pandémie. Cet outil est accessible via ce lien: <https://chineseantibody.org/covid-19-track/>

D'après le *COVID-19 Antibody Therapeutics Tracker*, on compte à ce jour (fin janvier 2020):

- 217 programmes d'anticorps en recherche et développement pour 62 cibles, dont 133 programmes ciblant la protéine S,
- 2 anticorps thérapeutiques ont été approuvés pour le traitement des patients atteints de COVID-19,



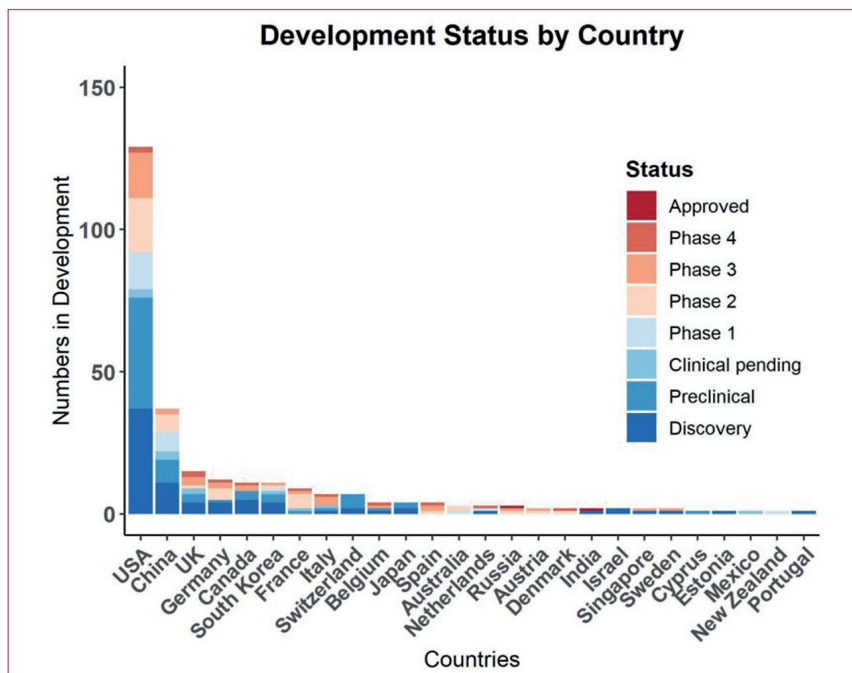
Source: Nature Biotechnology | VOL 38 | May 2020 | 540-545

- 79 programmes anticorps sont en essais cliniques (phase 1/2/3), dont 25 programmes ciblant la protéine S,
- 66 programmes d'anticorps sont en cours de découverte et 60 programmes d'anticorps sont en phase préclinique,
- Au moins 29 pays et 291 entreprises/institutions développent des traitements par anticorps.

## Anticorps monoclonaux approuvés

Plusieurs anticorps monoclonaux développés par différentes firmes pharmaceutiques feront bientôt l'objet d'une évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en vue de leur autorisation de mise sur le marché (notamment Bamlanivimab, Eli Lilly; Etesevimab, Eli Lilly; REGN10933 (Casirivimab, Imdevimab), Regeneron; Otilimab, GlaxoSmithKline). Informations disponibles ici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/treatments-vaccines-covid-19-medicines-under-evaluation>

Les anticorps monoclonaux Bamlanivimab et REGN10933 ont fait l'objet d'une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) par la FDA aux Etats-Unis sur base de données préliminaires jugées prometteuses.



Ils sont autorisés pour traiter les symptômes légers à modérés de COVID-19 chez les adultes et adolescents non hospitalisés (12 ans et plus pesant au moins 40 kg et qui présentent un risque élevé de développer des symptômes sévères de la COVID-19 ou qui nécessitent une hospitalisation.

Mais leur utilisation fait l'objet de plusieurs limitations et recommandations de précautions, comme on peut le lire dans les fiches accessibles sur le site de la FDA: <https://www.fda.gov/media/143603/download>;

<https://www.fda.gov/media/143892/download>.

## Peut-on être vacciné contre la COVID-19 après avoir été traité avec un anticorps monoclonal contre la COVID-19 ?

Actuellement, il n'y a pas de données sur l'innocuité et l'efficacité du Pfizer-BioNTech ou de celui de Moderna chez les personnes ayant reçu des anticorps monoclonaux autorisés par la FDA pour une utilisation d'urgence (bamlanivimab ou casirivimab et imdevimab).

Dans les conditions de l'autorisation d'utilisation d'urgence pour chaque produit d'anticorps monoclonal, les patients traités doivent avoir eu un test positif documenté pour l'infection COVID-19.

Les données disponibles à la FDA suggèrent que la réinfection par le SARS-CoV-2 est rare dans les 90 jours suivant l'infection initiale. Sur la base de ce faible risque de réinfection et de la demi-vie estimée des anticorps monoclonaux, le Comité des pratiques d'immunisation (ACIP) recommande que la vaccination contre la COVID-19

**1<sup>er</sup> février: Démarrage de l'évaluation par l'EMA de la combinaison d'anticorps REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab) co-développé par Regeneron Pharmaceuticals, Inc. et F. Hoffman-La Roche, Ltd (Roche) pour le traitement et la prévention de la COVID-19.**

La décision de commencer l'examen progressif est basée sur les résultats préliminaires d'une étude indiquant un effet bénéfique chez des patients atteints de COVID-19 non hospitalisés. L'EMA évaluera toutes les données, y compris les preuves issues d'une étude chez des patients hospitalisés et d'autres essais cliniques dès qu'elles seront disponibles. L'examen continu se poursuivra jusqu'à ce que suffisamment de preuves soient disponibles pour étayer une prochaine autorisation de mise sur le marché.

L'EMA évaluera la conformité du médicament aux normes habituelles d'efficacité, de sécurité et de qualité. Bien que le calendrier global de l'examen ne puisse pas encore être prévu, le processus devrait être plus court qu'une évaluation ordinaire en raison du temps gagné pendant l'examen continu.

Plus d'informations ici: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-review-regn-cov2-antibody-combination-casirivimab-imdevimab>

soit différée d'au moins 90 jours après traitement avec un anticorps monoclonal. Il s'agit d'une mesure de précaution pour éviter l'interférence du traitement par anticorps monoclonaux spécifiquement avec les réponses immunitaires induites par le vaccin.

Des mises à jour de cette recommandation peuvent être apportées au fur et à mesure que des informations supplémentaires sur l'interaction entre un traitement antérieur par anticorps monoclonal et une réponse vaccinale deviennent disponibles.

## Anticorps monoclonaux à suivre en 2021

Le tableau ci-dessous reprend la liste des anticorps monoclonaux faisant l'objet d'études cliniques de stade avancé ou autorisés pour la COVID-19. ■

**Table 1.** Monoclonal antibodies undergoing late-stage clinical studies or authorized for COVID-19\*.

Primary sponsoring company	INN or code name	Molecular format	Target(s)	Most advanced phase for COVID-19	Phase 2/3 or 3 clinical study conditions
Biocon, Equillium Biocad	Itolizumab# Levilimab#	Humanized IgG1 Human IgG1	CD6 IL-6 R	EUA in India EUA in Russia	Hospitalized Patients With COVID-19 (NCT04605926 pending) Severe COVID-19 (NCT04397562)
AbCellera / Eli Lilly and Company	Bamlanivimab (LY-CoV555, LY3819253)	Human IgG1	SARS-CoV-2	EUA in US	Preventing SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 (NCT04497987); Inpatients With COVID-19 (NCT04501978); Outpatients With COVID-19 (NCT04518410)
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.	Casirivimab and imdevimab (REGN-COV2; REGN10933 + REGN10987)	Human IgG1 mAbs	SARS-CoV-2	EUA in US	Ambulatory Adult Patients With COVID-19 (NCT04425629); Hospitalized Adult Patients With COVID-19 (NCT04426695); Preventing SARS-CoV-2 Infection in Household Contacts of Individuals Infected With SARS-CoV-2 (NCT04452318)
CytoDyn	Leronlimab	Humanized IgG4	CCR5	EUA requested in US	Severe or Critical COVID-19 (pivotal Phase 2 NCT04347239); Mild to moderate COVID-19 (pivotal Phase 2 NCT04343651)
InflaRx GmbH	Vilobelimab (IFX-1, CaCP29)	Chimeric IgG4	C5	Phase 2/3	Severe COVID-19 Pneumonia (NCT04333420)
Alexion Pharmaceuticals	Ravulizumab-cwvz#	Humanized IgG2/4	C5	Phase 3	Hospitalized adults with severe pneumonia or acute respiratory distress syndrome (NCT04369469)
Jiangsu Pacific Meinuoke Bio Pharmaceutical Co Ltd	Meplazumab	Humanized IgG2	CD147	Phase 2/3 pending	Hospitalized Adults With COVID-19 (NCT04586153)
Humanigen, Inc.	Lenzilumab	Human IgG1	GM-CSF	Phase 3	COVID-19 Pneumonia (NCT04351152)
Kiniksa Pharmaceuticals, Ltd.	Mavrilimumab	Human IgG4	GM-CSFR	Phase 2/3	COVID-19 Pneumonia and Hyper-inflammation (NCT04447469)
Swedish Orphan Biovitrum	Emapalumab#	Human IgG1	IFN gamma	Phase 2/3	Hyper-inflammation and Respiratory Distress in Patients With SARS-CoV-2 Infection (NCT04324021)
R-Pharm JSC, Cromos Pharma	Olokizumab#	Humanized IgG4	IL-6	Phase 2/3	Severe COVID-19 (NCT04380519, NCT04452474 pending)
Hoffmann-La Roche	Tocilizumab#	Humanized IgG1	IL-6 R	Phase 3	Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia (NCT04372186, NCT04409262)
Sinocelltech Ltd.	SCTA01	Humanized mAb	SARS-CoV-2	Phase 2/3 pending	Hospitalized Patients With Severe COVID-19 (NCT04644185)
Vir Biotechnol./ GlaxoSmithKline	VIR-7831/GSK4182136	Human mAb	SARS-CoV-2	Phase 2/3	Early Treatment of COVID-19 in Outpatients (NCT04545060)
Celltrion	CT-P59	Human mAb	SARS-CoV-2	Phase 2/3	Mild to Moderate COVID-19 (NCT04602000)
AstraZeneca	AZD7442 (AZD8895 + AZD1061)	Human mAbs	SARS-CoV-2	Phase 3	Pre-exposure Prophylaxis (NCT04625725); Post-exposure Prophylaxis (NCT04625972)

\*Data publicly available as of November 21, 2020.

#Product previously approved for a disease other than COVID-19 in at least one country.

Table notes: Table 1 includes only monoclonal antibodies evaluated in commercially sponsored, late-stage clinical studies that are listed on [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; EUA, emergency use authorization; IFN, interferon; IL, interleukin; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

Source: Hélène Kaplon & Janice M. Reichert (2021) Antibodies to watch in 2021, *mAbs*, 13:1, DOI: 10.1080/19420862.2020.1860476.

### Références:

- Kherabi et al. COVID-19 : LES THERAPEUTIQUES. RFI Revue Francophone d'Infectiologie – 2021 – Volume 1
- Shibo et al. Neutralizing antibodies for the treatment of COVID-19. *Nature Biomedical Engineering* | VOL 4 | December 2020 | 1134–1139 | [www.nature.com/natbiomedeng](https://www.nature.com/natbiomedeng)
- Brian Kelley. Developing therapeutic monoclonal antibodies at pandemic pace. *Nature Biotechnology* | VOL 38 | May 2020 | 540–545 | [www.nature.com/naturebiotechnology](https://www.nature.com/naturebiotechnology)
- Marco Tuccori et al. (2020) Anti-SARSCoV-2 neutralizing monoclonal antibodies: clinical pipeline, *mAbs*, 12:1, 1854149, DOI: 10.1080/19420862.2020.1854149
- Lifei et al. COVID-19 antibody therapeutics tracker: a global online database of antibody therapeutics for the prevention and treatment of COVID-19. *Antibody Therapeutics*, 2020, Vol. 3, No. 3 205–212, doi:10.1093/abt/tbaa020
- Hélène Kaplon & Janice M. Reichert (2021) Antibodies to watch in 2021, *mAbs*, 13:1, DOI: 10.1080/19420862.2020.1860476
- Laura DeFrancesco. COVID-19 antibodies on trial. *Nature Biotechnology* | VOL 38 | November 2020 | 1242–1252 | [www.nature.com/naturebiotechnology](https://www.nature.com/naturebiotechnology)
- <https://chineseantibody.org/covid-19-track/>
- <https://www.antibodysociety.org/antibody-news-you-should-know/>