

Anticorps monoclonaux contre le VIH

CIFASSIH - COREVIH

Journée d'actualisation sur l'infection à VIH
et les IST - 26^{ème} édition

Jeudi 13 Juin 2019

Dr Laurence BOCKET
Virologie CHU Lille



Immunothérapie = cibler et/ou manipuler le système immunitaire

L'immunothérapie est un traitement qui consiste à administrer des substances qui vont stimuler les défenses immunitaires de l'organisme afin de lutter contre différentes maladies

- immunothérapie passive/anticorps
 - « stimulants » de l'immunité
 - blocage des régulateurs physiologiques ou « immune check-points »
- rendre les défenses immunitaires du patient plus performantes**

à visée thérapeutique immédiate / curative long terme

HIV: nature's master of disguise

Haynes et al, N Engl J Med
2012

Infection VIH



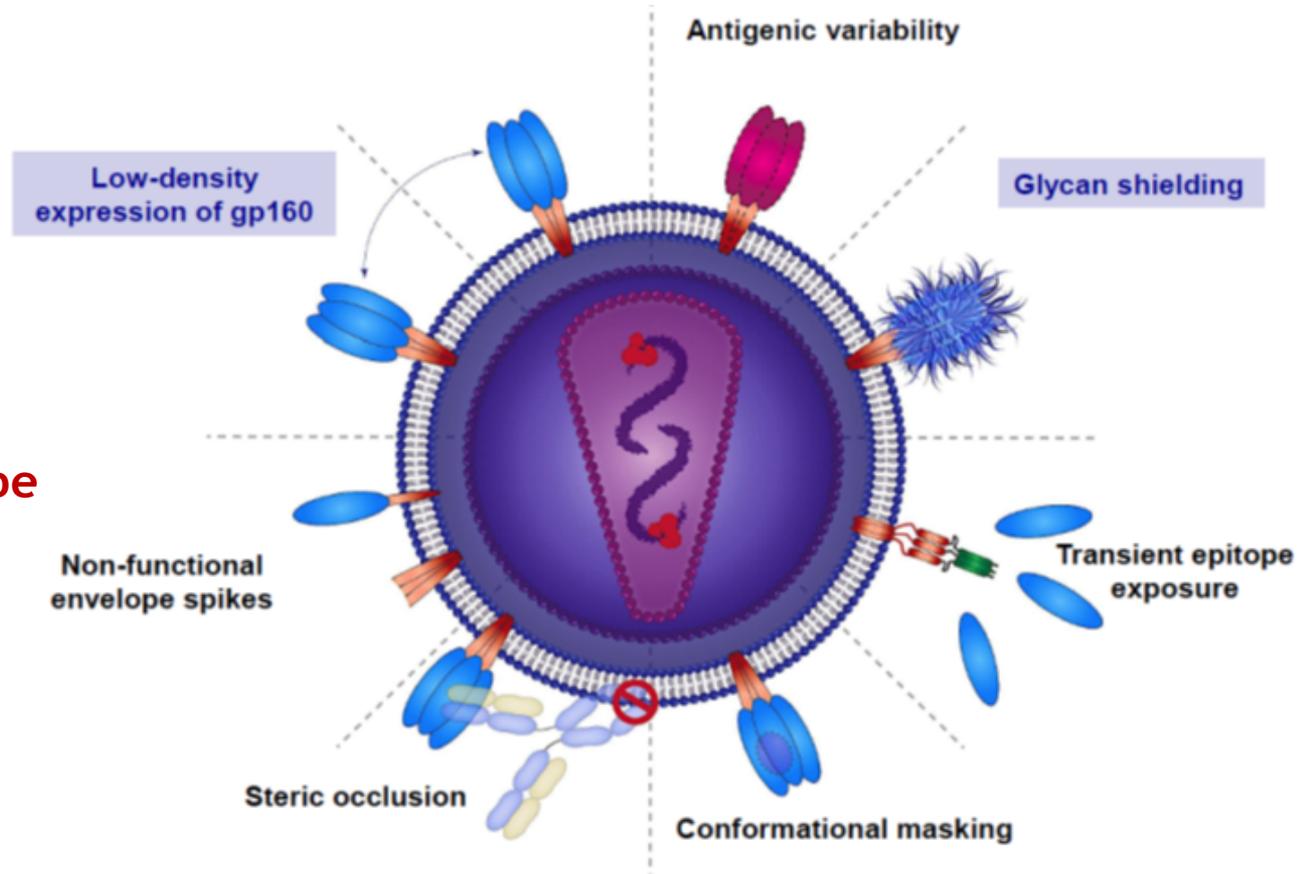
**réaction immunitaire
dirigée contre l'enveloppe
virale**

- production d'anticorps
- immunité cellulaire

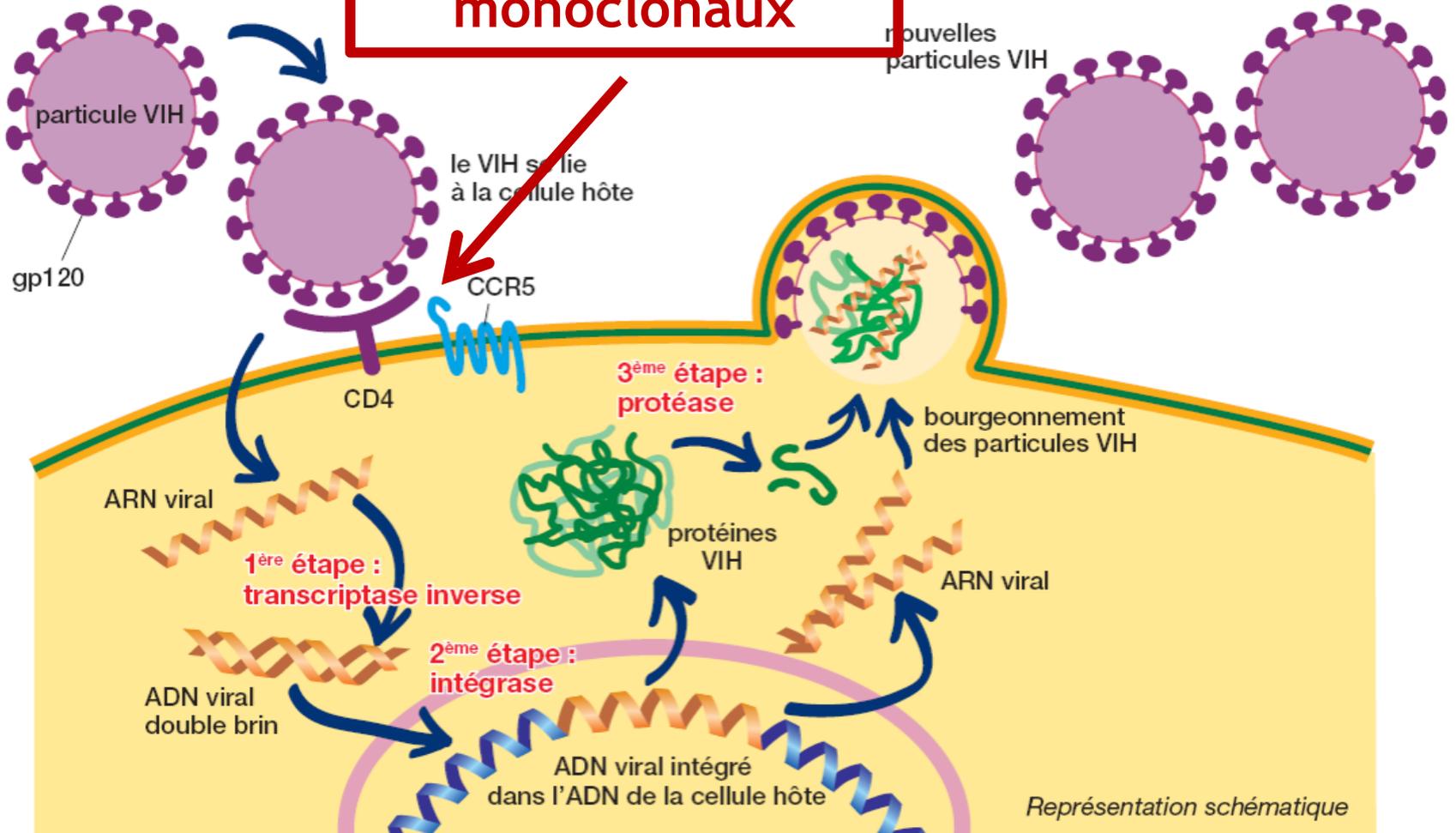


adaptation du virus

- modification
antigénique
- échappement

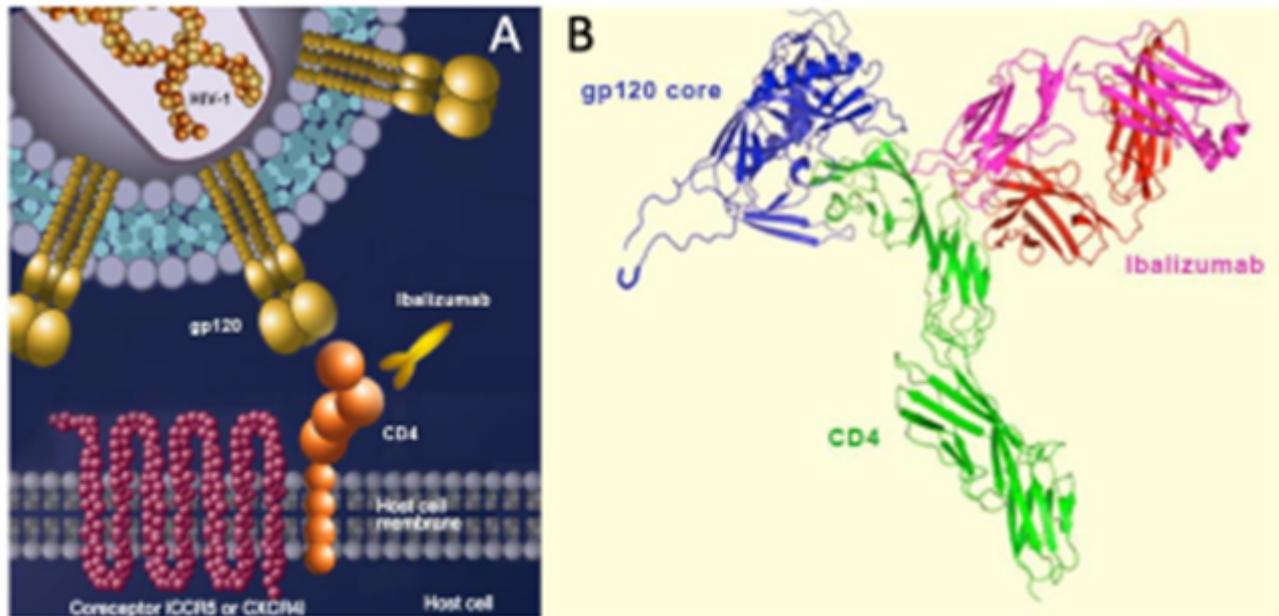


anticorps monoclonaux



1/ anticorps monoclonaux dirigés contre le CD4

Ibalizumab = anticorps monoclonal se fixant sur le récepteur CD4 \Rightarrow blocage de l'entrée du virus



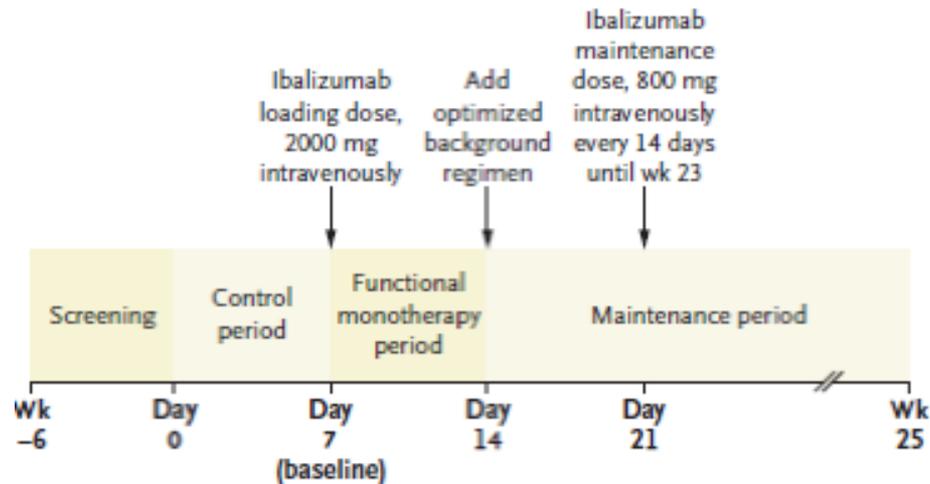
A. Ibalizumab blocks HIV-1 from infecting CD4+ T-cells by binding to domain 2 of CD4 and interfering with post-attachment steps required for the entry of HIV-1 virus particles into host cells and preventing the viral transmission that occurs via cell-cell fusion.

B. Ibalizumab mAb structure resolved by X-ray crystallography and epitope mapping, demonstrating distinct binding site to gp120 binding site on CD4.

Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

Brinda Emu, M.D., Jeffrey Fessel, M.D., Shannon Schrader, M.D.,
Princy Kumar, M.D., Gary Richmond, M.D., Sandra Win, M.D.,
Steven Weinheimer, Ph.D., Christian Marsolais, Ph.D., and Stanley Lewis, M.D.

Study Design



- Inclusion**

> 6 mois ARV, non modifié > 8 sem. et CV >1 000 c/ml,
résistance documentée ≥ 3 classes d'ARV avec sensibilité
conservée ≥ 1 ARV

- Critère principal**

% de patients avec une baisse de CV ≥ 0,5 log₁₀ c/ml à J7 IBA

⇒ n = 33/40 (83 %)

⇒ baisse médiane de CV de 1,1 log₁₀ c/ml

Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

Brinda Emu, M.D., Jeffrey Fessel, M.D., Shannon Schrader, M.D., Princy Kumar, M.D., Gary Richmond, M.D., Sandra Win, M.D., Steven Weinheimer, Ph.D., Christian Marsolais, Ph.D., and Stanley Lewis, M.D.

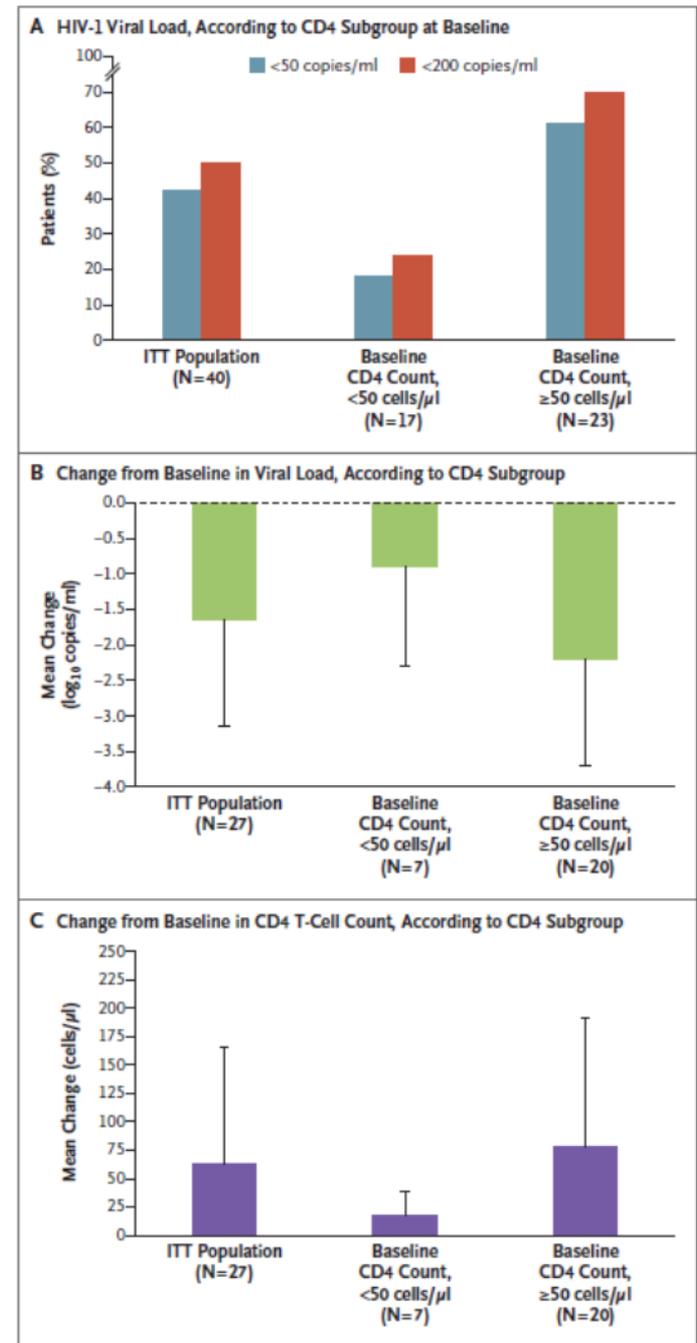
-résultats M6

- ↳ CV > 0,5 log 63% patients
- ↳ CV > 1 log 55% patients
- ↳ med CV 1,6 log

-meilleurs résultats qd DTG dans le TO et virus sensible au DTG

-M24 pour 22 patients:

- ↳ CV - 2,5 log₁₀ c/ml à S25 et - 2,8 log₁₀ c/ml à S96
- + 45 CD4





Approval Package for:

APPLICATION NUMBER:

761065Orig1s000

Trade Name: TROGARZO injection.

Generic or Proper Name: ibalizumab-uiyk

Sponsor: TaiMed Biologics USA Corp

Approval Date: March 6, 2018

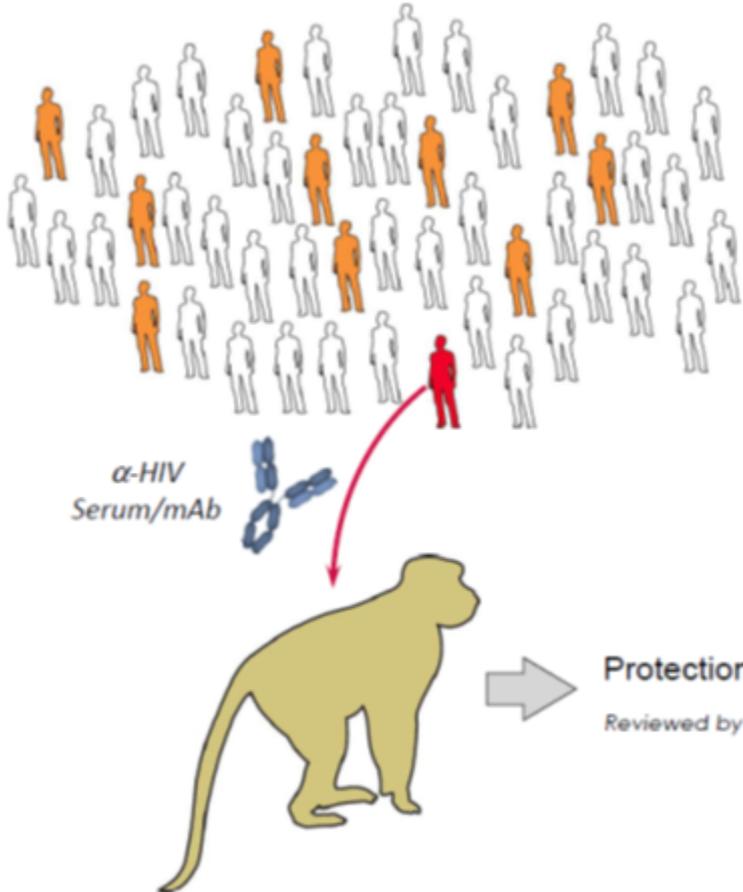
Indication: For the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in heavily treatment-experienced adults with multidrug resistant HIV-1 infection failing their current antiretroviral regimen.

2/ anticorps monoclonaux dirigés contre l'enveloppe virale

anticorps monoclonaux α -VIH

- développement par le système immunitaire d'anticorps dirigés contre l'enveloppe virale
 - essayés dès 2005: bien tolérés mais inactifs!..
 - souci majeur résistance (préexistante ou émergente) pcq ENV est la région la plus variable du virus VIH
 - autre limitation = disponibilité/fabrication
- développement d'anticorps multi-fonctionnels neutralisants à large spectre: **bNAbs broadly neutralizing antibodies**

broadly neutralizing antibodies bNAbs



~ 3 years post-infection :

- ~ 20% - Crossreactive neutralizing Abs
- ~ 1% - "Elite neutralizers" -> broadly neutralizing Abs (bNAbs)

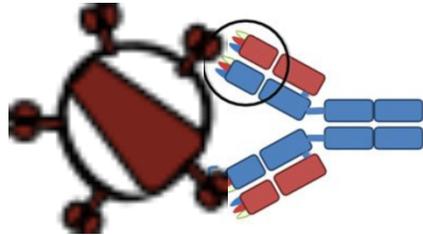
Protection against SHIV infection
Reviewed by Mascola J.R. & Montefiori D.C. Annu Rev Immunol (2009).

anticorps monoclonaux α -VIH

double objectif: soigner + éradiquer «cure»

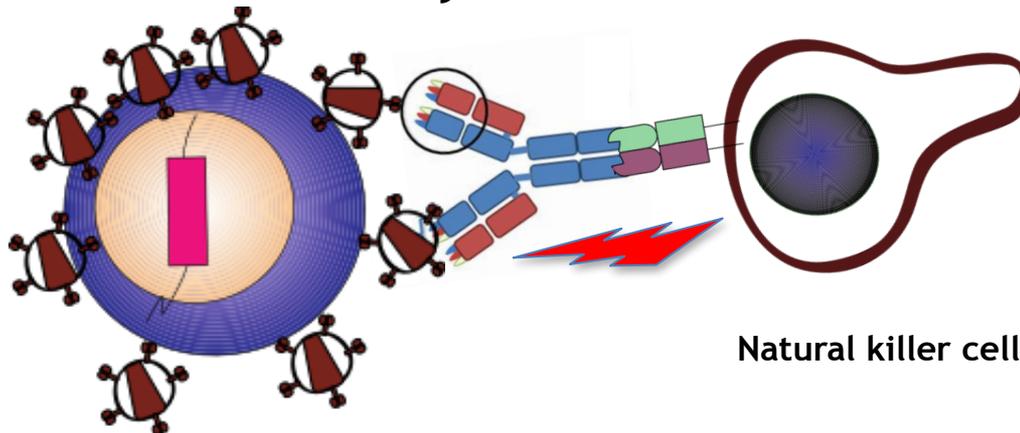
- activité antivirale + immunologique
- exploitation de toutes les fonctions des anticoprs
 - cytotoxicité cellulaire
 - phagocytose
 - présentation améliorée de l'Ag
 - activation du complément
 - activation des cellules NK, CD4 and CD8

HIV-Specific Abs Can Both Neutralize Virus and Target Infected Cells for Killing



Blocks infection of new cells

Targets infected cells for killing by 'natural killer cells'



Natural killer cell

Broadly Neutralizing Antibodies Against HIV

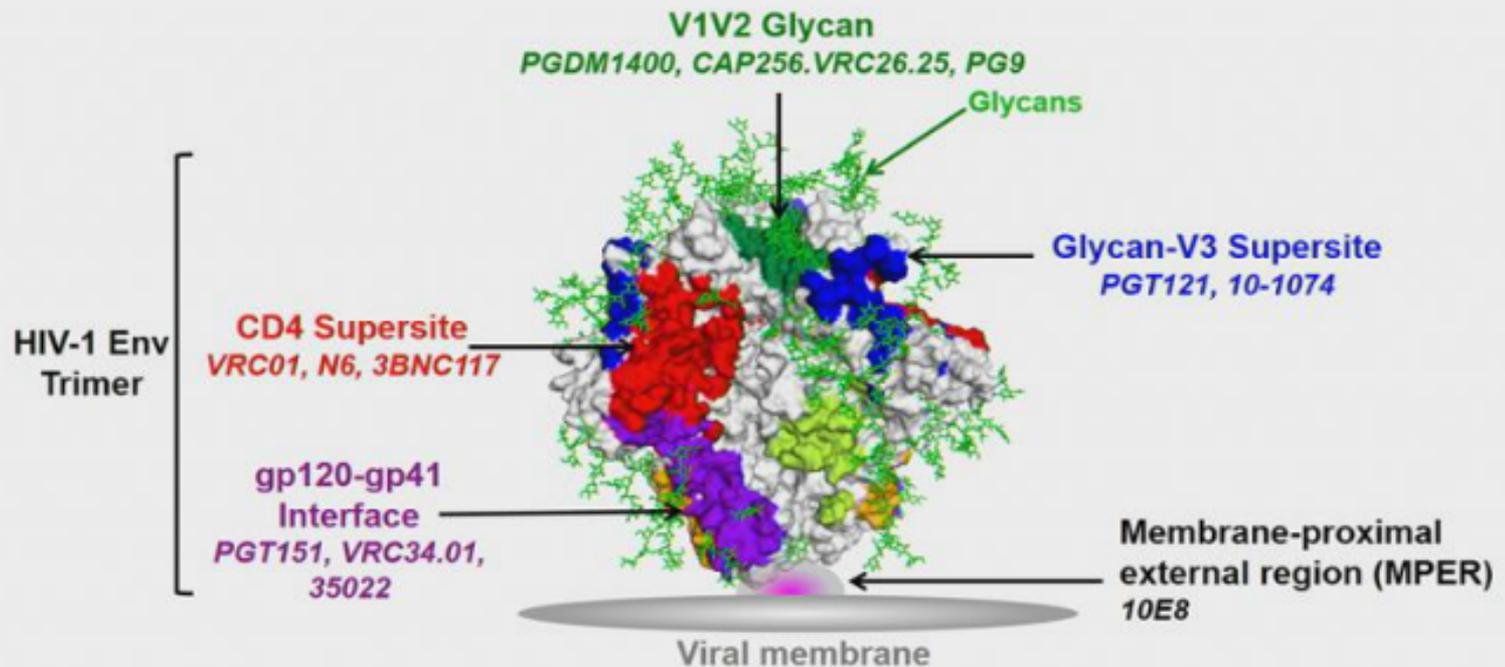
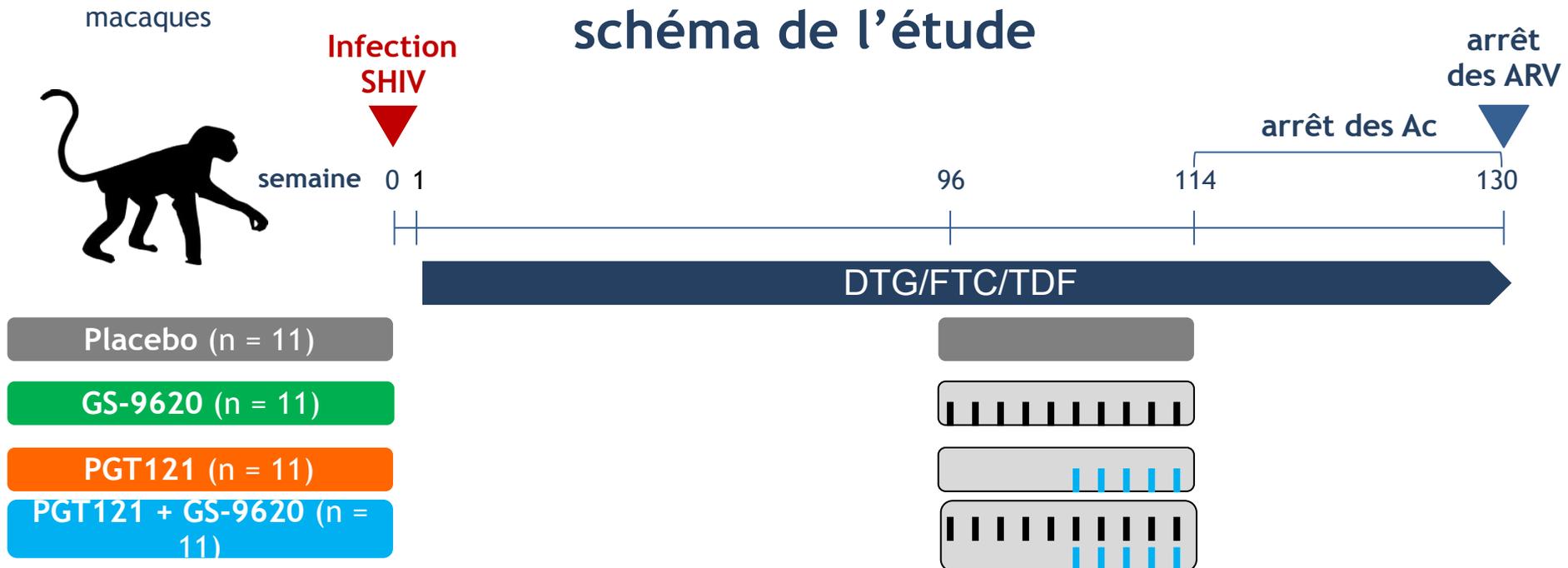


Image by Stewart-Jones, Doria-Rose, Stuckey
Adapted from Stewart-Jones et al Cell 2016 and Pancera et al Nature 2014



Utilisation bNAbs en stratégie de cure chez des macaques

PGT121 = bNAbs “the kill” + GS-9620 agoniste TLR7 “the kick”



GS-9620 : 10 administrations (toutes les 2 semaines) par gavage oral entre S96 et S114

PGT121 : 5 injections iv (toutes les 2 semaines) entre S106 et S114

ARV arrêtés à S130 (16 semaines après la dernière cure de GS-9620 et/ou PGT121)

Utilisation bNAbs en stratégie de cure chez des macaques

- 1/ après arrêt PGT121 + GS-9620 ↘ **ADN viral ganglions à S120**
- 2/ après arrêt des ARV **rebonds virologiques moins fréquents, plus tardifs, moins élevés**
- 3/ cellules des singes ne présentant pas de rebonds **non capables d'infecter** des singes non-infectés

!! résultats très encourageants!! ... mais

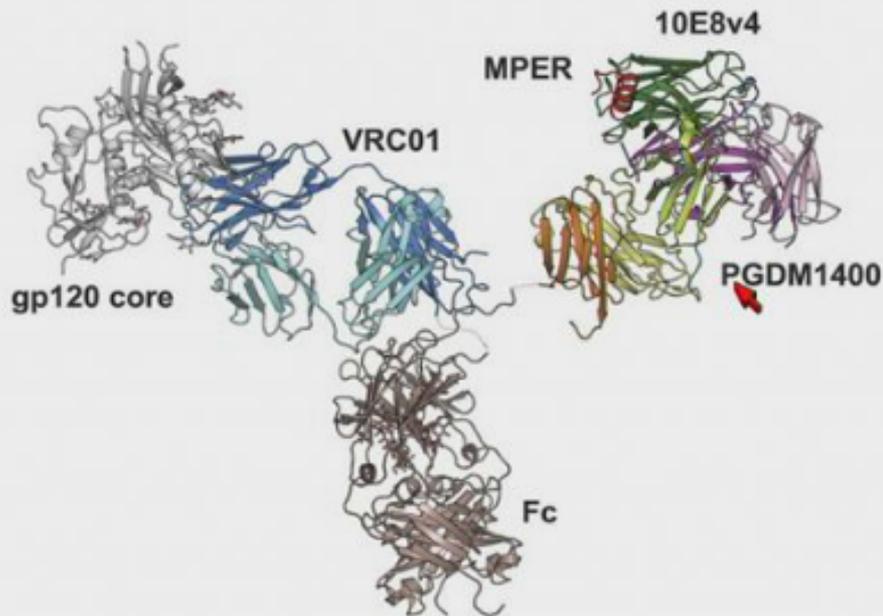
-singes traités/ARV très précocément ↔ composante clé du succès??

-transposition homme/VIH???

- *étude de phase 1b d'escalade de dose GS-9620 /patients virologiquement contrôlés en cours*
- *GS-9722 dérivé du PGT121 en phase 1.*

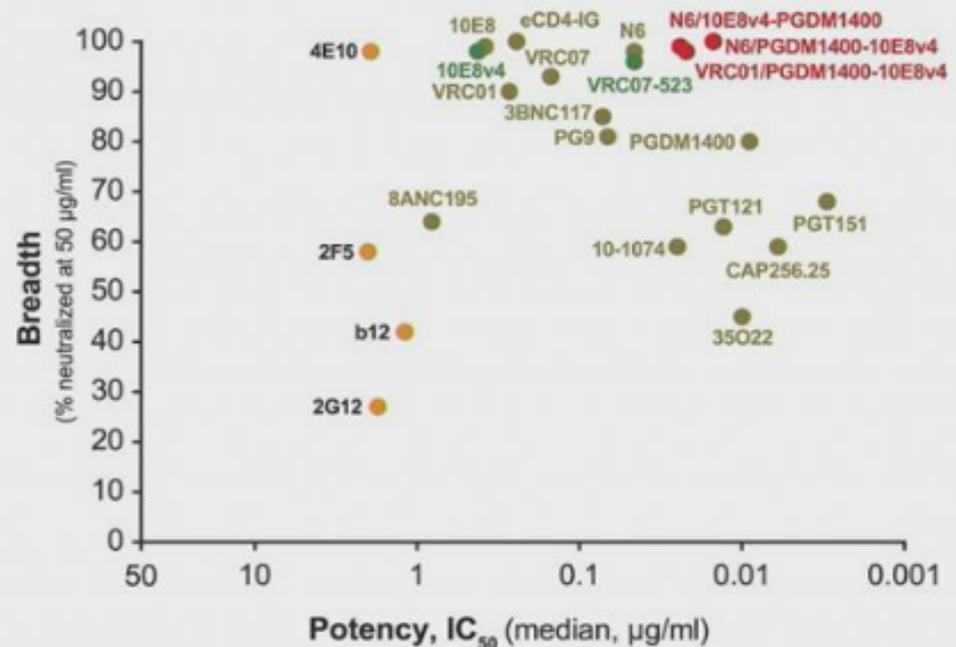
Trispecific Broadly Neutralizing HIV Antibody

Trispecific Antibody Structural model



Ling Xu et al. Science 2017;358:85-90

Breadth and potency of the trispecific Abs relative to other bnAbs.



→ en pratique

- association Acs ≠ cibles
- séquençage env virale
- 1/2 vie très longue (LS modif Fc)
- injectable en SC

→ pour qui?

- patients n'ayant plus ou peu d'options ARV
- après une « induction » / ART
- pour ↗ l'immunité
- en stratégies « cure »
- en primoinf? (macaques)

Epitope	Single bNAbs	Combinations	Strategies				
CD4bs	3BNC117	3BNC117 10-1074	<p>bNAbs during ART interruption (ATI)</p> <p>ART Y Y Y ...</p> <p>3BNC117 b,c</p> <p>VRC01 j,l,n</p> <p>3BNC117 ff</p> <p>+ 10-1074 gg,hh,ii</p>				
				3BNC117-LS	<p>bNAbs for shock and kill</p> <p>shock Romidepsin +</p> <p>HIV+ HIV+</p> <p>3BNC117 d,e</p> <p>10-1074 z</p>		
						VRC01	<p>bNAbs to achieve suppression</p> <p>Combinations 3BNC117/10-1074 ff hh</p> <p>-LS aa</p> <p>off ART PGT121/PGDM1400 cc</p>
				VRC01-LS	<p>bNAbs for prevention</p> <p>Women in sub-saharan Africa VRC01 k,m</p> <p>Men/transgender sex with men</p> <p>every 8 weeks</p>		
	N6-LS	VRC07-LS 10E8V-LS					
	V3	10-1074	10-1074-LS				
		PGT121	PGT121 PGDM1400				
		PGDM1400	10E8V-LS				
	MPER	10E8V-LS					

a NCT02018510, [75]	j NCT02463227, [95]	s NCT02256631	bb NCT02960581
b NCT02446847, [96]	k NCT02568215	t NCT02599896, [110]	cc NCT03205917
c NCT02588586, [124]	l NCT02471326, [95]	u NCT02840474	dd NCT03565315
d NCT02850016	m NCT02716675	v NCT03015181	ee NCT02824536
e NCT03041012	n NCT02664415	w NCT03387150	ff NCT02825797, [97-98]
f NCT03254277	o NCT02411539	x NCT03538626	gg NCT03526848
g NCT01993706, [77]	p NCT02591420	y NCT02511990, [76]	hh NCT03571204
h NCT01950325, [94]	q NCT02797171	z NCT03619278	ii NCT03588715
i NCT02165267, [78]	r NCT03208231	aa NCT03554408	

			HIV-1
			Neg. Pos.
			Ongoing/Planned
			Completed

conclusion

- recherche +++ et résultats encourageants
- mais challenges +++:
 - production et coût
 - formulation pharmaco
 - émergence de résistance
 - toxicité et effets 2ndaires
 - éthique des essais/homme

⇒ **utilisation combinée de plusieurs stratégies**