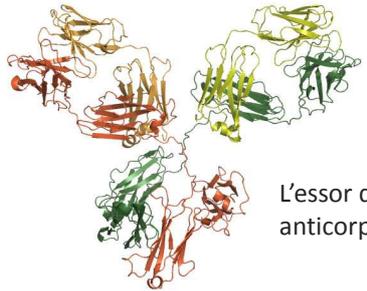


32èmes Journées AE2BM
Muséum d'Histoire Naturelle
16 septembre 2016



L'essor des anticorps thérapeutiques

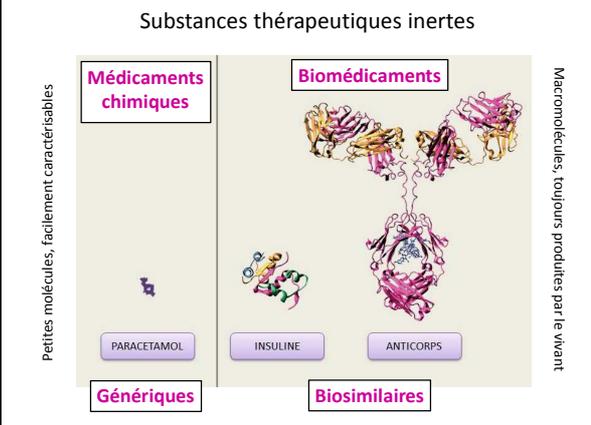
Hervé Watier

MAbiImprove
LabEx II Tours Montpellier

PU-PH en immunologie, CHRU et Université de Tours
UMR CNRS 7292, « Anticorps, récepteurs Fc et réponses cliniques »
GDR CNRS 3260 « Anticorps et ciblage thérapeutiques »
LabEx « MAbiImprove »
ARD 2020 « Biomédicaments »

CHRU
UNIVERSITÉ FRANÇOIS-BABELAIS
CNRS
BIOMÉDICAMENTS

Substances thérapeutiques inertes



Macromolécules, toujours produites par le vivant

Petites molécules, facilement caractérisables

Médicaments chimiques

Biomédicaments

PARACETAMOL

INSULINE

ANTICORPS

Génériques

Biosimilaires

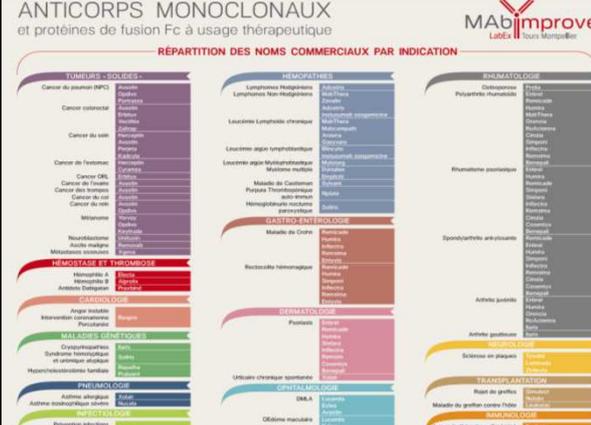
		Biomédicaments substitutifs	Biomédicaments modificateifs
Vaccins et autres immunothérapies actives spécifiques	Nat	N.A.	anatoxines, vaccins polysidiques,...
	Recomb	N.A.	vaccin hépatite B,...
Hormones	Nat	insuline porcine	/
	Recomb	insuline, hormone de croissance,...	FSH, LH
Hémostase, thrombose, complément et protéines plasmatiques	Nat	facteur VIII porcin, facteur VIII humain, α 1-antitrypsine,...	héparines, streptokinase
	Recomb	facteur VIII, etc.	activateurs humains du plasminogène,...
Cytokines et facteurs de croissance	Nat	/	/
	Recomb	érythropoïétine, G-CSF,...	IFN- α , IFN- β , anakinra,...
Enzymes	Nat	lipase pancréatique porcine	L-asparaginase d'E. coli, ...
	Recomb	α -glucosidase acide,...	urate oxydase,...
Ig, anticorps et protéines de fusion à portion Fc	Nat	Ig humaines polyvalentes (déficits immunitaires)	Ig. humaines antitétaniques, sérum antilymphocytaire,...
	Recomb	Facteur VIII-Fc	anticorps recombinants et protéines de fusion,...

Watier H. Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments, ... De quoi faut-il parler ? Med. Sci. 2014; 30: 567-575

ANTICORPS MONOCLONAUX et protéines de fusion Fc à usage thérapeutique

MAbiImprove LabEx II Tours Montpellier

RÉPARTITION DES NOMS COMMERCIAUX PAR INDICATION



INDICATIONS: TUMEURS - SOLIDES, HÉMATOLOGIE, RHUMATOLOGIE, HÉMOSTASE ET THROMBOSE, CARCINOLOGIE, NEUROLOGIE, GÉNÉTIQUE, MÉTABOLISME, ENDOCRINOLOGIE, GYNÉCOLOGIE, OPHTALMOLOGIE, TRANSLANTATION, DERMATOLOGIE, GÉNÉTIQUE, MÉTABOLISME, ENDOCRINOLOGIE, GYNÉCOLOGIE, OPHTALMOLOGIE, TRANSLANTATION.

ANTICORPS EN DEVELOPPEMENT

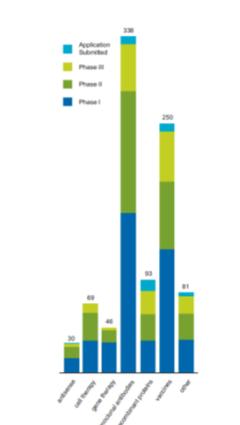
(décomptes novembre 2015)

En phase 3 : 41 anticorps
En phase 2 : 41 anticorps
En phase 1 : 350 anticorps

Au total, près de 500 Acm en développement clinique

Surtout cancer et maladies inflammatoires/autoimmunes

Mais aussi maladies métaboliques, maladies génétiques, maladies infectieuses



~60 Acm recombinants et protéine de fusion approuvées en Europe

17 % des biomédicaments mais déjà 48 % de leur chiffre d'affaire (ou des dépenses de santé...)
(chiffres LEEM 2014)

La France habituellement le 1^{er} marché en Europe

Mais...

- Aucun Acm commercialisé ne provient de la R&D française
- 3 sont commercialisés par une firme française (alemtuzumab, aflibercept, alirocumab)
- 3 sont produits en France (omalizumab, canakinumab, sécukinumab), i.e. 3% des Acm qu'on consomme !
- 2 autres devraient être produits en France
- Près de 500 mAbs en développement clinique, une douzaine (?) français...



GDR n° 3260 « Anticorps et ciblage thérapeutique »
 ~100 équipes en 2016, dont 1/3 privées

« Des anticorps meilleurs, mieux développés, mieux utilisés »
<http://mabimprove.univ-tours.fr/>

MABDESIGN

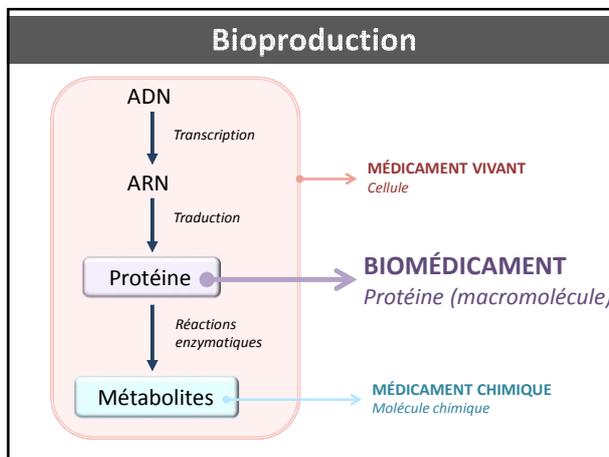
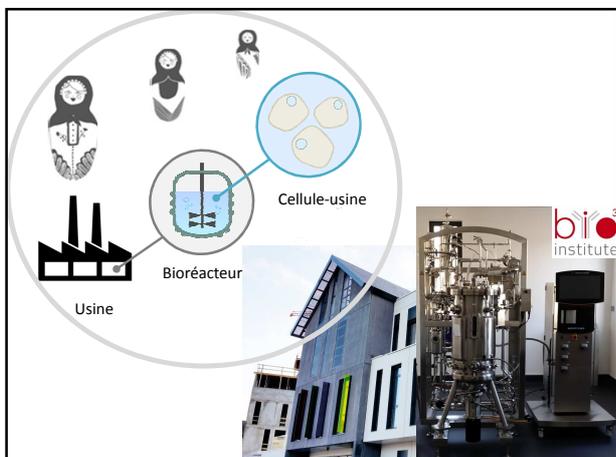
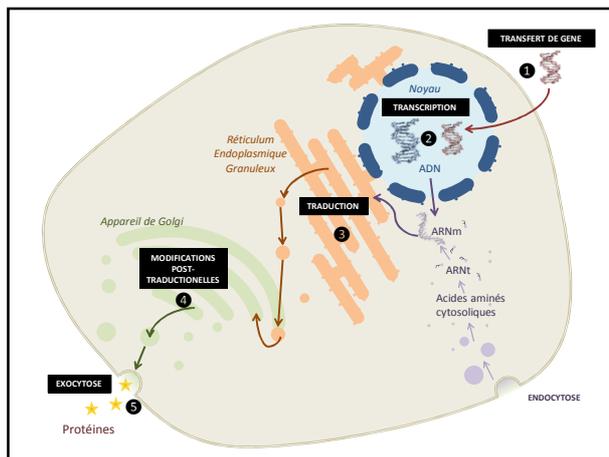
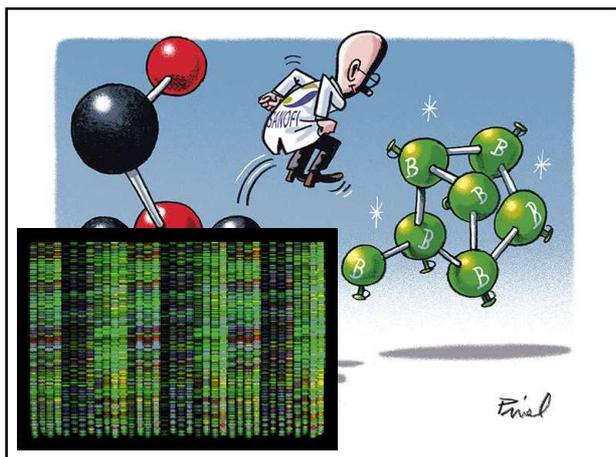
LesEchos.fr

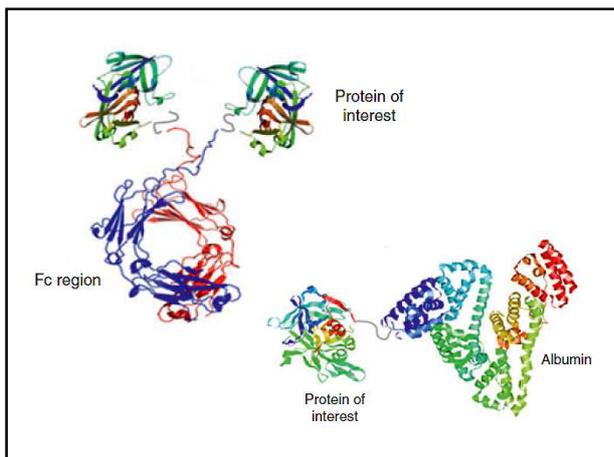
Peut-on encore produire des médicaments en France ?

CATHERINE DUCRUET | 26/11/2015

La plupart des groupes pharmaceutiques européens, Sanofi en tête, sont contraints de réviser leur outil de production. En cause : la concurrence des pays low cost, mais aussi l'essor des produits biologiques qui se substituent progressivement à ceux fabriqués par synthèse chimique.

s'ajoutent !

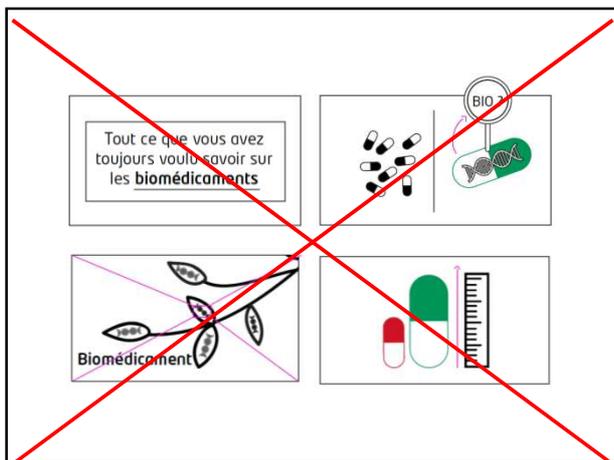




Ce qui est spécifique aux biomédicaments (par rapport aux médicaments chimiques)

Structure 3D de l'étanercept

- biodégradables ! (à défaut d'être issus de l'agriculture bio...)
- (presque) uniquement voie parentérale
- passent peu la barrière hémato-méningée
- galénique spécifique aux protéines (agrégats)
- risque plus élevé d'immunogénicité (pas des haptènes), parfois recherchée dans le cas des vaccins ou des allergènes
- propriétés pharmacologiques restreintes par la barrière d'espèce
- repliement des protéines et mélanges de glycoformes, pouvant impacter la pharmacodynamie et l'immunogénicité



Tout ce que vous avez toujours voulu savoir sur les biomédicaments

Clip biomédicaments, Polepharma, déc. 2015
<https://www.youtube.com/watch?v=7XdXigm-UHA>

LES BIOMÉDICAMENTS

Film biomédicaments, A. Daguet et coll., oct. 2013
<https://www.youtube.com/watch?v=GZk30keAywK>

« Les biomédicaments, une révolution pour les patients ? »
<https://www.youtube.com/watch?v=TRFRNWmBehA>

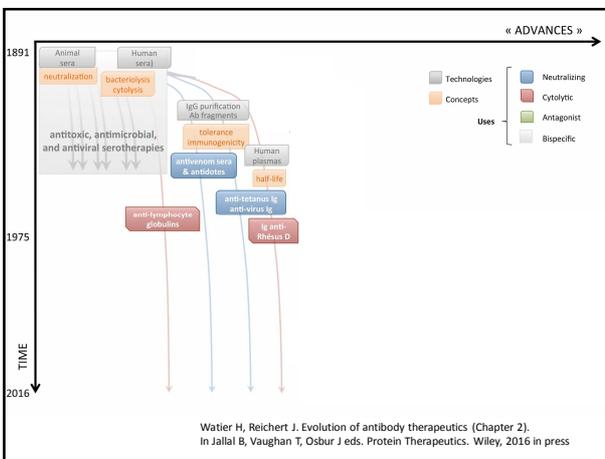
Webdocumentaire biomédicaments (LabEx, Bio3 Institute, CANOPE)
<http://www.cndp.fr/crdp-orleans-tours/le-biomédicament/>

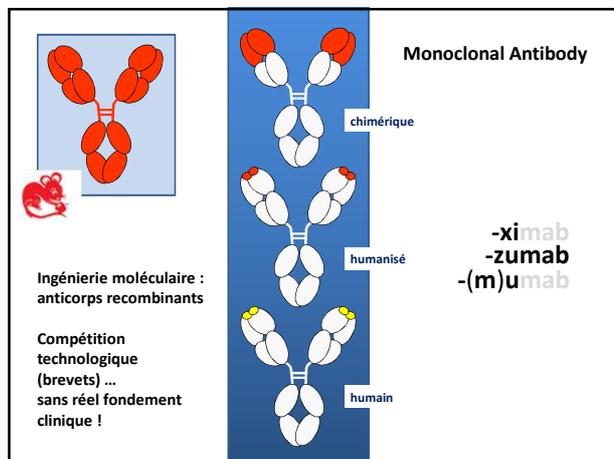
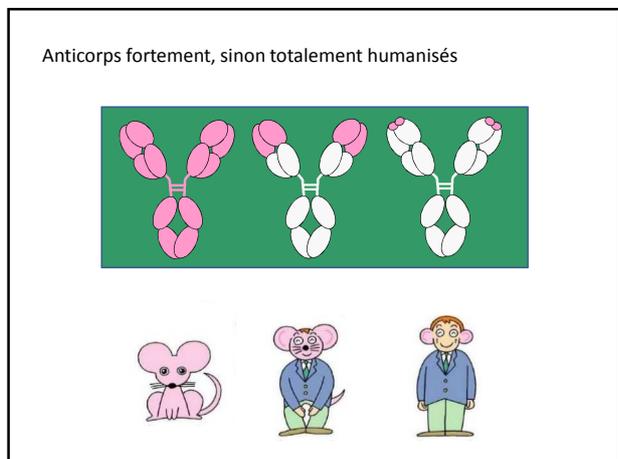
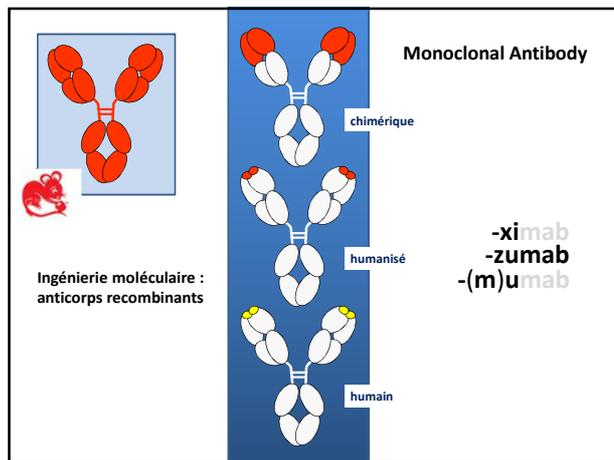
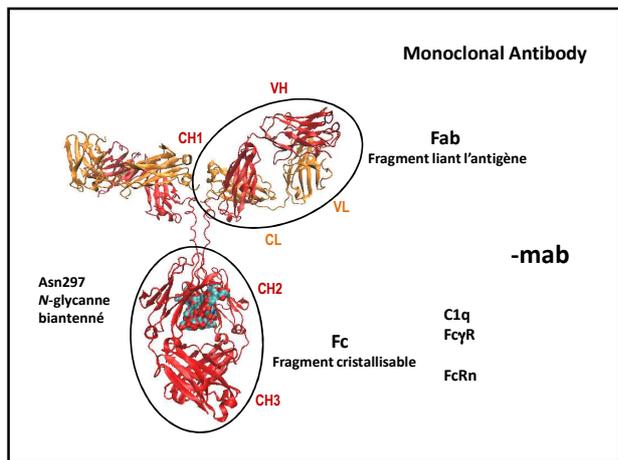
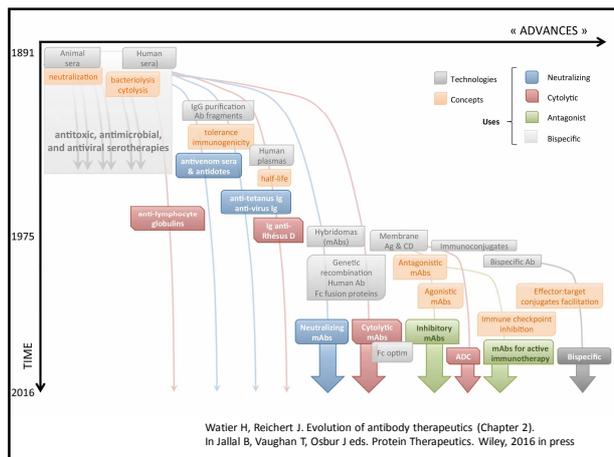
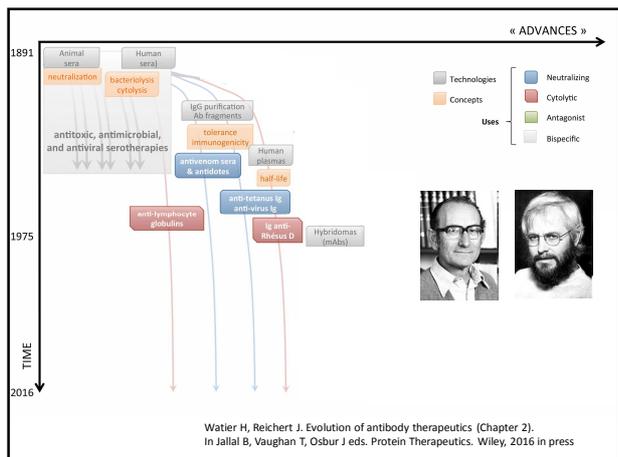
Broutin M, Watier H. Les biomédicaments, 1^{ère} partie : cadre général. *Biologie Géologie (bulletin de l'APBG) 2016-1 ; 109-120.*
 2^{ème} partie : les anticorps thérapeutiques. *Biologie Géologie (bulletin de l'APBG) 2016-2 ; 97-108.*

Bientôt en ligne sur <http://mabimprove.univ-tours.fr/fr/>

1891-1894
 Les premiers anticorps sur le marché...

Watier H. De la sérothérapie aux anticorps recombinants « nus », plus d'un siècle de succès en thérapie ciblée. *Med Sci. 2009; 25: 999-1009.*





Cibles tumorales	rituximab (MabThera®)	-tu-
	trastuzumab (Herceptin®)	
Cibles vasculaires (circulation)	abciximab (ReoPro®)	-c(ir)-
	bévacizumab (Avastin®)	
Cibles virales	palivizumab (Synagis®)	-vi-
Cibles bactériennes	raxibacumab (Simulect®)	-ba(c)-
	basiliximab (RoActemra®)	-xi(m)ab
Cibles immunitaires (lymphocytes)	tocilizumab (RoActemra®)	-zumab
	adalimumab (Humira®)	-(m)umab
	tocilizumab (RoActemra®)	-l(i)-
Cibles ostéoarticulaires	dénosumab (Prolia®, Xgeva®)	-OS-
Cibles cytokiniques	canakinumab (Iliaris®)	-ki(n)-

Traitements anticancéreux

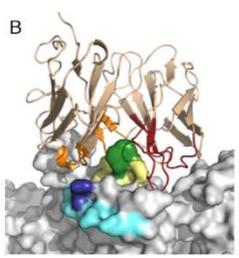
Ciblage tumoral	-tu(m)-	-ximab -zumab -(m)umab	rituximab, IgG1 anti-CD20 daratumumab, IgG1 anti-CD38 élotuzumab, IgG1 anti-SLAMF7 trastuzumab, IgG1 anti-erbB2 cétuximab, IgG1 anti-erbB1 panitumumab, IgG2 anti-erbB1 dinutuximab, IgG1 anti-GD2	Immunothérapie passive
Ciblage vasculaire	-ci(r)-	-ximab -zumab -(m)umab	bévacizumab, IgG1 anti-VEGF afibercept, Fc d'IgG1 fusionné à R. VEGF ramucirumab, IgG1 anti-VEGFR2	Immunothérapie 2
Ciblage osseux	-os-	-ximab -zumab -(m)umab	dénosumab, IgG2 anti-RANKL	
Ciblage lymphocytaire	-li-	-ximab -zumab -(m)umab	ipilimumab, IgG1 anti-CTLA4 nivolumab, IgG4 anti-PD-1 pembrolizumab, IgG4 PD-1	Immunothérapie active

Ciblage des acteurs de l'immunité

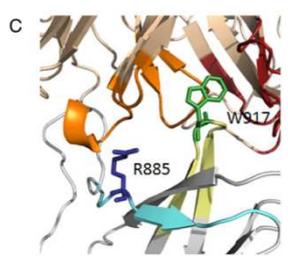
		ipilimumab, IgG1 anti-CTLA4 nivolumab, IgG4 anti-PD-1 pembrolizumab, IgG4 PD-1	Immunostimulants
-li-	-ximab -zumab -(m)umab	infiximab, IgG1 anti-TNF-α étanercept, Fc d'IgG1 fusionné à R. TNF basiliximab, IgG1 anti-IL-2Rα omalizumab, IgG1 anti-IgE adalimumab, IgG1 anti-TNF-α natalizumab, IgG4 anti-VLA-4 tocilizumab, IgG1 anti-IL-6Rα éculizumab, IgG2/4 anti-C5 abatacept, Fc d'IgG1 fusionné à CTLA-4 bélatcept, Fc d'IgG1 fusionné à CTLA-4 ocrelizumab, IgG1 anti-CD20	Immunosuppresseurs
-kin-	-ximab -zumab -(m)umab	canakinumab, IgG1 anti-IL-1β sécukinumab, IgG1 anti-IL-17	
-tu(m)-	-ximab -zumab -(m)umab	rituximab, IgG1 anti-CD20 alemtuzumab, IgG1 anti-CD52 siltuximab, IgG1 anti-IL-6	

Acm neutralisants Remicade®, infliximab, #TNF-α Enbrel®, etanercept, #TNF-α Synagis®, palivizumab, #protéine F VRS Humira®, adalimumab, #TNF-α Xolair®, omalizumab, #IgE Avastin®, bevacizumab, #VEGF Soliris®, eculizumab, #C5 Stelara®, ustekinumab, #IL-12/23 Eylea®/Zaltrap®, aflibercept, #VEGF Lucentis®, ranibizumab, #VEGF Cinzia®, certolizumab pegol, #TNF-α Iliaris®, canakinumab, #IL-1β Benlysta®, belimumab, #Bly5 Prolia®, Xgeva®, denosumab, #RANKL Simponi®, golimumab, #TNF-α raxibacumab, #B. anthracis PA Sylvant®, siltuximab, #IL-6 Cosentyx®, secukinumab, #IL-17A Repatha®, evolocumab, #PCSK9 Praluent®, alirucumab, #PCSK9 Praxbind®, idarucizumab, #dabigatran	Acm cytolytiques MabThera®, rituximab, #CD20 Lemtrada®, alemtuzumab, #CD52 Arzerra®, ofatumumab, #CD20 Unizaxin®, dinutuximab, #GD2 Gazivaro®, obinutuzumab, #CD20 Darzalex®, daratumumab, #CD38 Emplliciti®, elotuzumab, #SLAMF7	« Acm » agonistes Nplate®, romiplostim, #TPO-R Eloctate®, éfralotocog alfa, #VIII Alprolix®, éfrénonacog alfa, #IX Pro-apoptotiques ?	
Acm antagonistes ReoPro®, abciximab, #gpIIb/IIIa Herceptin®, trastuzumab, #HER2 Simulect®, basiliximab, #CD25 [Zenapax®, daclizumab, #CD25] [Raptiva®, efaalizumab, #LFA-1] Erbitux®, cétuximab, #EGFR RoActemra®, tocilizumab, #IL-6R Tysabri®, natalizumab, #VLA-4 Vectibix®, panitumumab, #EGFR Orenicia®, abatacept, #CD80/CD86 Nulojix®, belatacept, #CD80/CD86 Perjeta®, pertuzumab, #HER2 Entyvio®, vedolizumab, #Int. α4β7 Cyramza®, ramucirumab, #VEGFR2	Acm immunostimulants Yervoy®, ipilimumab, #CTLA4 Keytruda®, pembrolizumab, #PD1 Opdivo®, nivolumab, #PD1 ...	Immunoconjugués Zevalin®, ibritumomab tiuxétan, #CD20 Mylotarg®, gemtuzumab ozogamicine, #CD20 Adcetris®, brentuximab vedotin, #CD30 Kadcyla®, trastuzumab emtansine, #HER2	Acm bispécifiques Removab®, catumaxomab, #CD3 x #FcCAM Blincyto®, bintraumomab, #CD3 x #CD19 ACE910, #IIxα x #IX

Ecuzumab (anti-complément C5) : l'anticorps monoclonal thérapeutique le plus spécifique d'espèce



B



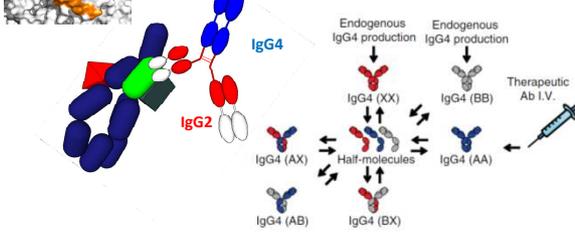
C

Brachet G. et al. Ecuzumab epitope on complement C5. Molec Immunol 2016; 77: 126-131

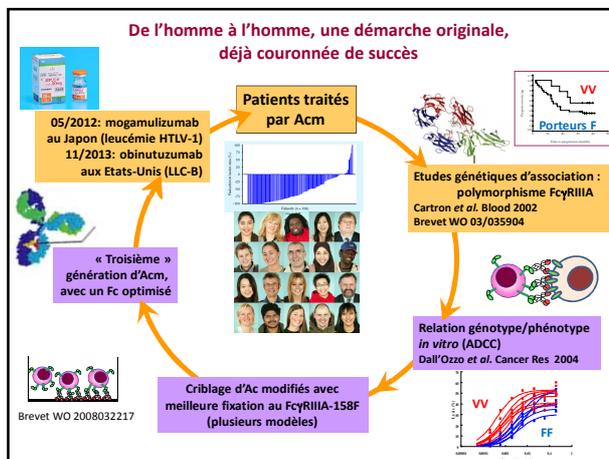
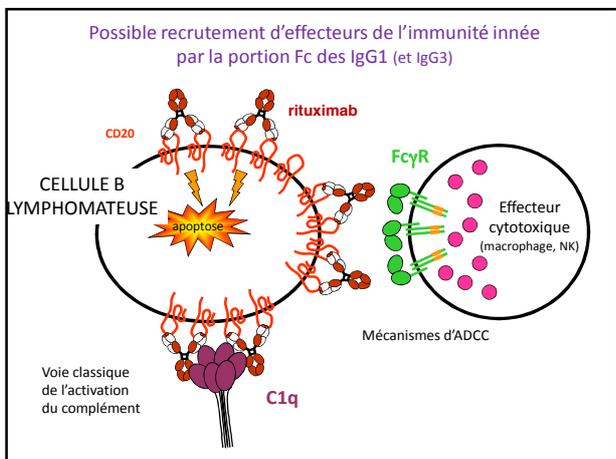
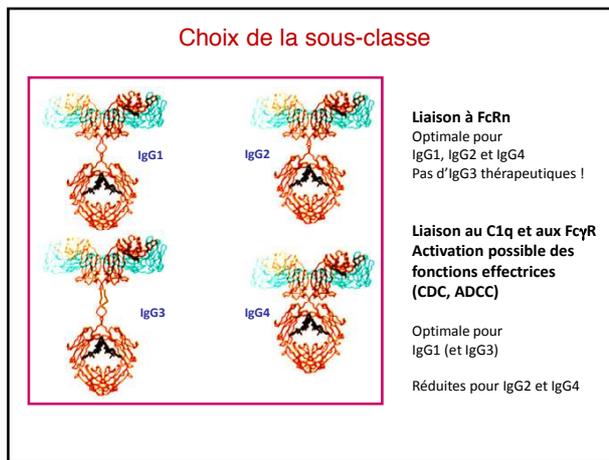
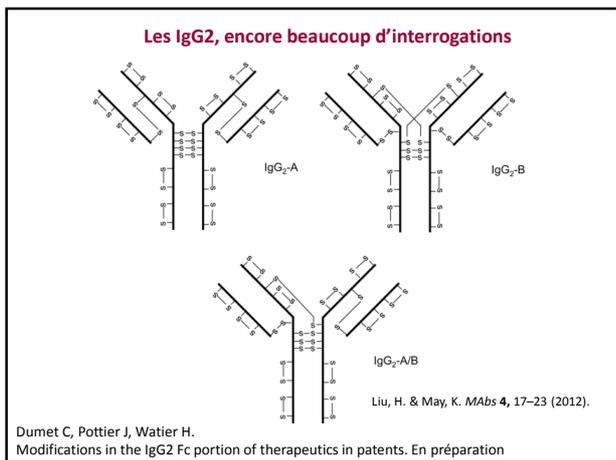
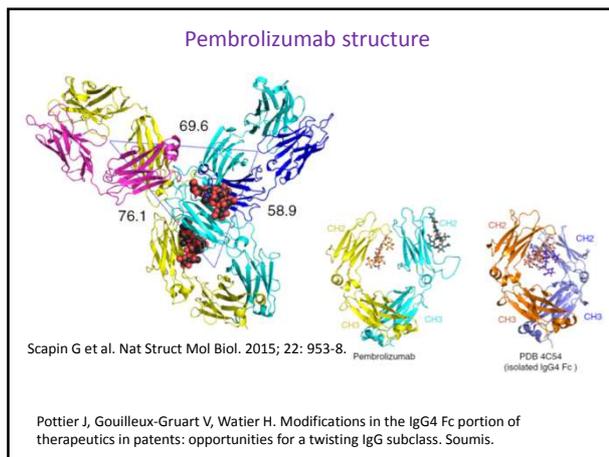
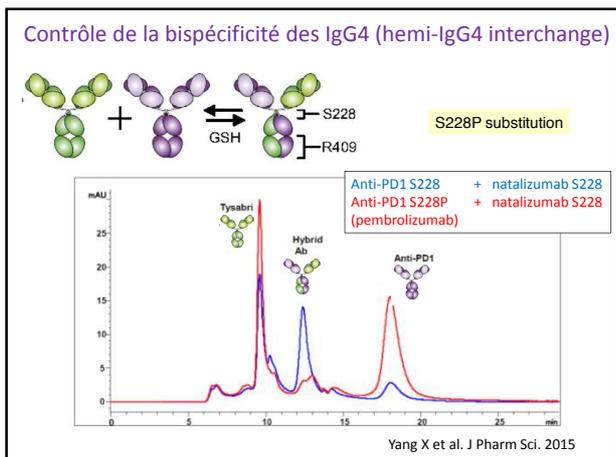
Ecuzumab (anti-complément C5) : pourquoi une chimère IgG2/IgG4 ?

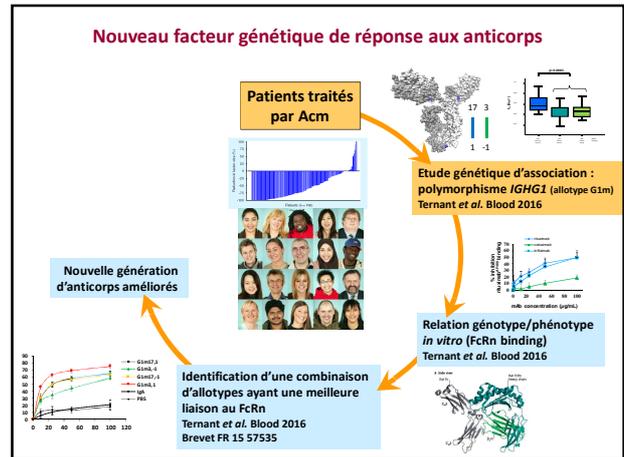
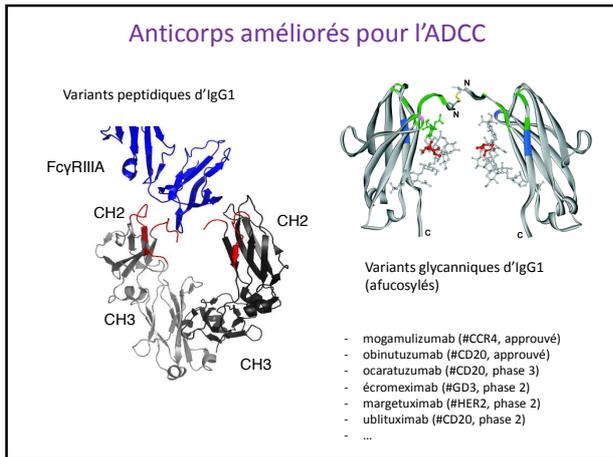
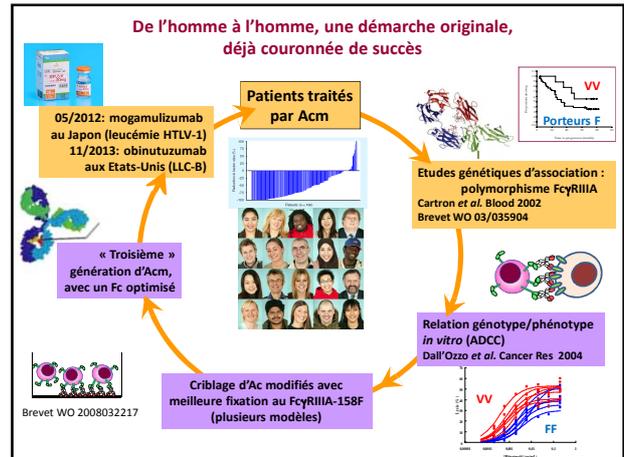
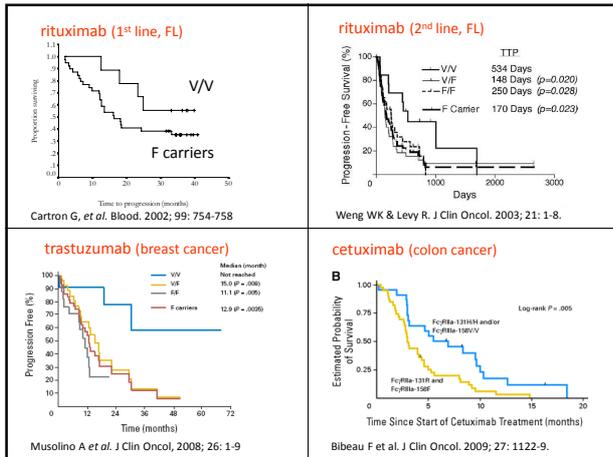


IgG4 : la sous-classe qui active le moins le complément mais phénomène d'échange d'hémi-IgG



Pottier J, Gouilleux-Gruart V, Watier H. Modifications in the IgG4 Fc portion of therapeutics in patents: opportunities for a twisting IgG subclass. Soumis.





« Des anticorps meilleurs, mieux développés, mieux utilisés »

MAbImprove 2.0 : GRANDES QUESTIONS

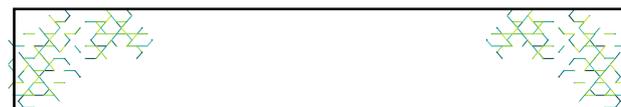
- Comment modifier l'activité d'une cible par la fixation de l'anticorps ?
 Pierre Martineau, Eric Reiter, Florence Velge-Roussel
- Comment optimiser l'activité d'un anticorps en modifiant son format ?
 Martine Cerutti, Valérie Gouilleux-Gruart, Gilles Uzé
- Comment améliorer l'administration des anticorps ?
 Alexandre Evrard, Nathalie Heuzé-Vourch, Diego Tosi
- Comment accroître l'efficacité d'un anticorps par les combinaisons ?
 Nathalie Bonnefoy, Thierry Charès, Gilles Paintaud

Scientific meeting

Antibodies targeting GPCRs,
Recent Advances and Therapeutic Challenges

Tours, November 24th & 25th, 2016

Contact: Mohammed.Ayoub@tours.inra.fr



SAVE THE DATE

ANTIBODY INDUSTRIAL SYMPOSIUM 2017

Antibody-Drug-Conjugates :
Design & Development for Therapy and Imaging
in and beyond Cancer

27 & 28 JUNE 2017

LE VINCI
TOURS - FRANCE



FOR MORE INFORMATION : contact@mabdesign.fr