



Special BIO2015 et Life Sciences Days – 2015

(19 juin 2015)

MabDelivery – 3^{èmes} Assises Industrielles du LabEx MabImprove



Les prochaines Assises Industrielles du LabEx MabImprove se tiendront à Tours le 2 juillet 2015. Baptisée MabDelivery, cette troisième édition sera consacrée aux innovations dans les voies d'administration des anticorps monoclonaux. Chercheurs et industriels y feront le point sur les avancées dans le domaine des formulations et des dispositifs développés pour une administration par voie intraveineuse, par voie sous-cutanée ou par voie pulmonaire et débattront des perspectives de recherche dans ces domaines. La manifestation est organisée par le comité industriel du LabEx MabImprove et Polepharma, en partenariat avec le groupe IMT, l'ARITT Centre et le programme ARD 2020 Biomédicaments, initié et financé par la région Centre-Val de Loire. Renseignements et inscriptions : <http://mabdelivery.fr/home/>

Dans un contexte où les investisseurs américains s'intéressent de plus en plus aux biotech européennes en général, et aux entreprises françaises en particulier, BIO 2015 et la 2^{ème} édition des French Life Science Days sont les deux rendez-vous majeurs qui, au mois de juin, vont donner à la biotech française l'opportunité de mettre en avant ses qualités, sa diversité et sa richesse. A cette occasion, BioPharmAnalyses vous propose de retrouver les commentaires et les points de vue d'un panel d'acteurs français représentatifs sur les temps forts de cette manifestation. Entretien avec Hervé Brailly, pdg d'Innate Pharma sur les nouvelles générations d'anticorps.

Les nouvelles générations d'anticorps

BioPharmAnalyses : Plus de la moitié des anticorps commercialisés ciblent sept antigènes. Comment expliquer cette situation et comment mieux mobiliser le potentiel thérapeutique des anticorps et élargir à un plus grand nombre de cibles ?

Hervé Brailly, pdg d'Innate Pharma : La validation de cibles nouvelles est un enjeu majeur pour élargir et réaliser le potentiel thérapeutique des anticorps. Mais ce travail avec toute la biologie et les hypothèses thérapeutiques associées ne constitue pas la démarche principale de l'industrie qui travaille plutôt sur l'amélioration de formats ou l'optimisation de produits visant des cibles bien validées. Le choix du développement de produits *first-in-class* est plus risqué, mais c'est l'angle qu'a choisi Innate Pharma et au-delà de notre société, la stratégie à Marseille est d'identifier et de valider des cibles nouvelles. Notre anticorps antiKIR a été développé à partir des données publiées en 2002 sur l'effet des cellules NK (*Natural Killer*) dans les greffes allogéniques, données qui démontraient leur implication dans le contrôle de la maladie résiduelle en leucémie myéloïde chronique. Notre choix de cibler les récepteurs NK pour adresser cette pathologie s'est donc fondé sur une hypothèse biologique. Cette approche originale est typiquement marseillaise et nous avons construit la plate-forme partenariale Mimabs pour valider de nouvelles cibles et élargir le répertoire des cibles adressées par les anticorps monoclonaux. Les enjeux sont là en cancérologie, et notamment en dans le champ nouveau de l'immuno-oncologie, qui fait exploser en ce moment le secteur des anticorps monoclonaux. Les enjeux seront analogues en inflammation où l'essentiel de l'activité se concentre aujourd'hui sur des anticorps dirigés contre des cytokines. De nombreux mécanismes d'immunomodulation pourraient aussi être mis en jeu à travers de cibles nouvelles correspondant à des mécanismes de régulation de la réponse immune.. Cette situation s'explique aussi par l'existence d'éléments physiologiques limitants. Il est plus aisé de viser des cancers hématologiques où les problèmes de pénétration tissulaire ne se posent pas, contrairement aux tumeurs solides, qui, de ce fait, présentent un niveau de complexité supplémentaire. Néanmoins, l'arrivée des immunomodulateurs change un peu la donne.

BioPharmAnalyses : Quelles sont les principales évolutions observées avec les nouvelles générations d'anticorps (anticorps bispécifiques, anticorps conjugués...) ?

Hervé Brailly : On commence à observer des premières démonstrations d'efficacité des anticorps bispécifiques avec la possibilité de court-circuiter des régulations physiologiques en forçant la reconnaissance des cellules tumorales par des effecteurs. Pour l'instant, les cibles concernées sont surtout des cibles en hématologie (CD19, CD123...) et les cellules effectrices sont essentiellement des lymphocytes. Mais, il y a plus qu'un frémissement sur les anticorps bispécifiques et il faut les voir comme une alternative très intéressante et plus simple à mettre en œuvre que les cellules transfectées CAR-T. Les anticorps bispécifiques présentent quand même certaines limites. En recrutant des cellules T, on recrute des cellules T très hétérogènes. Certaines sont effectrices, avec une capacité cytotoxique, certaines vont être immunosuppressives, certaines vont produire beaucoup de cytokines. L'histoire des anticorps bispécifiques ne fait que commencer et je pense qu'ils prendront leur essor lorsqu'il sera possible de recruter des cellules effectrices correspondant à des populations mieux caractérisées du point de vue fonctionnel. Pourquoi pas des cellules NK d'ailleurs ?

Quant aux anticorps conjugués, je crois que cette classe a beaucoup d'avenir. Elle en est à ses débuts. Il existe aujourd'hui des problèmes de maîtrise de la physico-chimie de ces produits. Il faut des techniques de conjugaison qui permettent d'obtenir une stoechiométrie définie. Il faut aussi être sûr de greffer le médicament cytotoxique sur un site spécifique. La première génération d'anticorps conjugués

était constituée de produits assez hétérogènes et donc difficiles à maîtriser au niveau de leur développement CMC mais aussi de leur profil de toxicologie ou de leur fenêtre thérapeutique. Plusieurs nouvelles technologies en développement permettent maintenant d'obtenir des produits mieux caractérisés et surtout très homogènes, ce qui, ensuite, facilite grandement le développement. On améliore aussi les fenêtres thérapeutiques et, il me paraît envisageable, dans un intervalle de temps raisonnable de sortir du champ de l'oncologie et de disposer d'anticorps conjugués permettant d'éliminer spécifiquement des populations cellulaires jouant un rôle pathologique, dans des situations d'inflammation ou de maladies chroniques. Il est intéressant de voir qu'ici aussi, les produits en développement relèvent encore majoritairement de l'hématologie, en particulier en raison de questions de validation des cibles et de maîtrise PK/PD.

BioPharmAnalyses : Quelles sont les principales technologies de conjugaison utilisées et qui sont les principaux spécialistes des technologies de conjugaison ?

Hervé Brailly : Les sociétés actives dans les technologies de conjugaison sont assez nombreuses : Seattle Genetics, mais aussi Ambrx, Sutro, Polytherix, Redwood Biosciences... Quant aux technologies de conjugaison, il en existe deux familles principales. La première fait appel à l'intégration d'acides aminés non naturels, à l'instar des technologies développées par les américains Ambrx et Sutro qui ont signé des accords pour l'un avec Astellas, BMS, Lilly et Merck&Co et pour l'autre avec Merck KgaA et Celgene. Ici, l'intégration d'acides aminés non naturels dans la séquence de l'anticorps permet d'obtenir une réactivité chimique particulière, mais cette méthode présente une grande versatilité sur la position de conjugaison. La seconde utilise des techniques enzymatiques, plus légères à mettre en œuvre, qui permettent de faire apparaître des sites de conjugaison grâce à des mutations ponctuelles ou des glycosylations. La voie enzymatique est celle que nous avons choisie pour mettre au point notre propre technologie de conjugaison pour laquelle nous avons récemment signé un accord avec Sanofi (*BioPharmAnalyses* n°103). Certains industriels de la pharma, comme Pfizer, développent aussi leurs méthodes internes. Outre ces deux grandes familles émergentes développées par des biotech ou des pharma, les technologies évoluent aussi au niveau des toxines utilisées.

BioPharmAnalyses : Quels sont aujourd'hui les grands groupes les plus actifs dans les domaines des anticorps conjugués et des anticorps bispécifiques ?

Hervé Brailly : Genentech développe actuellement 19 anticorps conjugués dont certains viennent de Seattle Genetics. AstraZeneca est également très actif avec des toxines de haute activité intéressantes. Sanofi a fait le choix d'aborder les anticorps avec les deux approches anticorps conjugués et anticorps bispécifiques. Dans ce dernier domaine, Amgen est clairement le plus avancé et a déjà mis un produit sur le marché, Blincyto® (blinatumomab) (1). Après, il existe une multitude de formats pour les anticorps bispécifiques, avec de nombreuses sociétés actives dans ce domaine, telles que le danois Genmab et l'allemand Affimed. Mais l'ensemble des grands groupes présents dans les anticorps s'y intéressent de façon plus ou moins active.

BioPharmAnalyses : Peut-on envisager d'aller au-delà et concevoir des anticorps tri, voire multispécifiques ?

Hervé Brailly : L'enjeu n'est pas nécessairement de multiplier les sites de reconnaissance sur un même anticorps. L'intérêt en cancérologie est plutôt d'utiliser les anticorps bispécifiques pour recruter les « bonnes » populations cellulaires et de « forcer » la reconnaissance des cellules tumorales par ces cellules.

BioPharmAnalyses : Les essais cliniques en immuno-oncologie semblent combiner souvent plusieurs produits. Quels sont les critères prédominants pour le choix des combinaisons testées ?

Hervé Brailly : Les essais cliniques en immuno-oncologie sont effectivement de plus en plus nombreux mais la majorité d'entre eux restent encore des essais de monothérapie. Des résultats très intéressants commencent à apparaître avec des associations de produits dirigés contre les trois principaux immune checkpoint ciblés actuellement (CTLA4, PD-1, PD-L1). De nouvelles combinaisons apparaîtront certainement demain, mais ce n'est pas encore l'essentiel de l'activité du domaine. Cette question revient en fait à s'interroger sur l'intérêt d'utiliser des combinaisons de produits d'immunologie et de biologie dans les essais. Les mécanismes permettant à une tumeur d'échapper au système immunitaire sont très nombreux et souvent très différents à la fois d'un patient à l'autre, et chez un même patient, au cours de l'évolution de la tumeur. Il est donc logique d'essayer d'adresser cette hétérogénéité avec des combinaisons qui vont agir sur des mécanismes différents. Une autre approche, qui n'est pas incompatible avec l'utilisation de ces combinaisons, consiste à essayer d'identifier des biomarqueurs fournissant une « signature » de l'évolution de la réponse immune, ce qui permettrait de choisir les combinaisons thérapeutiques pertinentes compte tenu du statut immun du patient. Les enjeux majeurs du traitement en cancérologie à cinq à dix ans consisteront non seulement à proposer des combinaisons mais aussi à personnaliser ces combinaisons en fonction des marqueurs biologiques identifiés chez le patient.

Propos recueillis par Anne-Lise Berthier, rédactrice en chef de *BioPharmAnalyses*

(1) Blincyto® est issu du rachat de l'allemand Micromet en 2012.



Bulletin d'abonnement

◆ **Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire de *BioPharmAnalyses***
au tarif de 500 € HT (600 € TTC) /abonnement/an (44 numéros par an en français et en anglais)

*Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr

Vos références et adresses de facturation

Nom : Prénom :
Société : Fonction :
Adresse :
Tél : Email :

◆ **Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire ET à l'intégralité du site *BioPharmAnalyses***
au tarif de 1 000 € HT (1200 € TTC) pour 1 abonnement/an

*Abonnements groupés possibles : nous contacter à alb@biopharmanalyses.fr

Vos coordonnées pour recevoir vos codes de connexion (à remplir en lettres capitales)

Nom : Prénom :
Société : Fonction :
Adresse :
Tél : Email :

◆ **J'accepte les conditions générales d'utilisation de *BioPharmAnalyses***

Conditions générales d'utilisation (CGU) : La structure générale du site *BioPharmAnalyses*, ainsi que les textes, graphiques, images, sons et vidéos la composant, sont la propriété de l'éditeur ou de ses partenaires. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale des contenus et services proposés par le site *BioPharmAnalyses*, par quelque procédé que ce soit, sans l'autorisation préalable et par écrit d'Anne-Lise Berthier et/ou de ses partenaires, est strictement interdite et serait susceptible de constituer une contrefaçon au sens des articles L 335-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle. La marque *BioPharmAnalyses* est une marque déposée par Anne-Lise Berthier. Toute représentation et/ou reproduction et/ou exploitation partielle ou totale de ces marques, de quelque nature que ce soit, est totalement prohibée.

Règlement :

Ci-joint mon chèque à l'ordre de BioPharmAnalyses accompagné du bulletin d'abonnement.

Bon pour accord
(signature et cachet)

Fait le :/...../.....

A retourner accompagné de votre règlement à :
Sarl BioPharmAnalyses
11, rue de Paris
92100 Boulogne-Billancourt
Email : anneliseberthier@yahoo.fr
Tél : 06 86 68 32 20

Les informations personnelles vous concernant sont destinées à la Sarl BioPharmAnalyses, éditeur de BioPharmAnalyses. Elles sont nécessaires au traitement de votre demande et à la gestion de votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification relativement aux informations vous concernant que vous pouvez exercer à tout moment en écrivant à l'adresse suivante : Sarl **BioPharmAnalyses**, 11, rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt.