Monoklonala antikroppar som läkemedel; möjligheter vid SARS-CoV-2

Lovstrom, O. Hultgren, E. Nasstrom, N. Zaher, J. Skullbacka, Z.

2021

## Bakgrund

Användningen och intresset av monoklonala antikroppar (mAb) som läkemedel är inte nytt men har ökat; speciellt under COVID-19-pandemin(1). Indikationerna som mAbs används för är främst autoimmuna sjukdomar, cancer och infektionssjukdomar. Andra användningsområden är bland annat migränprofylax, och mot avstötning vid njurtransplantation (2,3).

Det stora intresset för mAbs väcker frågan om fördelar med att använda dem i stället för småmolekylära läkemedel för stort antal indikationer. En fördel är deras höga affinitet och specificitet som minskar risken för besvärliga biverkningar. En annan fördelaktig aspekt är den långa halveringstiden. Dessutom sker eliminationen intracellulärt i lysosomerna. Detta innebär mindre risk mot potentiell skada på organen som ansvarar för elimination vid användning av småmolekylära läkemedel såsom njurarna och levern (4). Trots det finns också en del nackdelar såsom administreringssättet, det vill säga intravenös eller subkutan injektion, som kan vara obekvämt, och den komplicerade syntesvägen.

Syftet med detta PM är att belysa mAbs användning, verkningsmekanismer, risker och framtidsutsikter, samt beskriva de antikroppsterapier som finns mot SARS-CoV-2.

## Monoklonala antikroppars verkningsmekanismer

mAbs är immunmodulerande läkemedels och verkningsmekanismen kan delas upp i två grupper: de icke-konjugerade samt mAbs som modifierats för ytterligare effekt (2). Modifierade mAbs delas upp i *antibody-dependent conjugates* (ADCs), *mAb-radionuclide-conjugate*, bispecifika mAbs, CAR-T samt immunoliposomer.

ADCs ökar målstrukturens exponering för den konjugerade molekylen (2). mAb-*radionuclide-conjugates* ger lokal exponering av radionuklider, vilket möjliggör lokal strålterapi samt kartläggning av antigenet i kroppen, exempelvis av tumörcells-associerade antigener (2,5). Bispecifika mAbs innehåller två olika paratop som möjliggör att två olika epitop kan bindas, vilket underlättar interaktion mellan exempelvis leukocyter och tumörceller(2). Immunoliposomer har mAbs i sitt lipidmembran, vilket tillåter specifik transport av småmolekylära LM i immunoliposomerna. Mängden småmolekylära LM per immunoliposom överstiger mängden per ADC (2,6). CAR-T-celler är genetiskt modifierade och uttrycker en bestämd antikropp som agerar T-cellsreceptor, som exempelvis kan ha affinitet för cancerceller (2).

Icke-konjugerade mAb:s bindning till cellbundna antigen kan generera olika effekter, speciellt med samtidig interaktion mellan Fc-regionen och Fcγ-receptorn hos leukocyter (7,8). Effekterna inkluderar antikroppsberoende internalisering av antigenet, aktivering av komplementsystemet och antikroppsberoende fagocytos samt antikroppsberoende cellmedierad cytotoxicitet mot målcellen (2,8). Apoptos-inducering samt antikroppsberoende hämning av viral replikation förekommer också.

Ytterligare förekommande verkningsmekanism hos icke-konjugerade mAbs är antigen-neutralisering (9,10). Denna verkningsmekanism utnyttjas hos antivirala mAbs och innebär en neutralisering av virusets ytprotein, vilket förhindrar fusion av värdcellens och viruspartikelns membran, och därmed infektionen (9,11). Nuvarande tillgängliga mAbs mot SARS-CoV-2 är antigen-neutraliserande där antigenet är spikeprotein (S-proteinet) medan epitopen är den ACE2-receptorn-bindande regionen av S-proteinet (9,10,12). Interaktionen mellan ACE2-receptorn och S-proteinet krävs för SARS-CoV-2-infektion (10).

## Risker med antikroppsterapier

mAbs är som tidigare beskrivet immunomodulerande läkemedel där de farmakologiska effekterna är bland annat en reducering eller aktivering av immunförsvaret, vilket även är orsaken till uppkomsten av oönskade immunrelaterade effekter såsom vävnadsskador (13,14).

En risk med immunsuppressiva mAbs är en ökad risk för infektioner(14,15). När immuncellsaktiviteten reduceras kommer även immunförsvarets önskade funktioner reduceras, vilket ökar risken för opportunistiska infektioner (14). Detta kan förekomma vid långvariga behandlingar eller i kombination med andra immunsuppressiva behandlingar.

mAbs med en immuncellsaktiverande effekt kan orsaka utveckling av autoimmunitet genom oönskad aktivering av autofagocyterande celler (14). Därtill finns även en teoretisk risk att dessa läkemedel kan öka allergiska reaktioner mot vanligt förekommande födo- och miljöallergener. Förekomsten är dock okänd.

Andra vanliga reaktioner är infusionsrelaterade reaktioner efter administrering och hypersensitivitet (13–15). Detta kan exempelvis vara allergiska reaktioner, cytokinstormar och inflammationer.

När mAbs används som behandling av virusinfektioner finns en risk att försvåra infektionens svårighetsgrad genom *antibody-dependent enhancement* (ADE) (11). ADE innebär ett ökat virusupptag i cellerna som resulterar i inflammation och/eller förbättrad virusreplikation (16)*.* Risken är reell och kan förekomma hos respiratoriska virus.

## Monoklonala antikroppar mot SARS-CoV-2

I dagsläget finns endast en mAb på den svenska marknaden mot SARS-CoV-2, bamlanivimab (LY-CoV555) som har fått beredskapslicens mot lindrig till medelsvår COVID-19 (17). Indikationspopulationen är personer i riskgrupper. Läkemedlet ska endast användas i tidigt sjukdomsförlopp på patienter utan svåra symptom. Det eftersom studier på svårt sjuka inte påvisat förbättring och har istället kunnat orsaka en starkare immunrespons och därmed lett till fortsatt sjukdom"

Utöver det preparat som kan användas i Sverige finns flertalet preparat som får används för samma indikation i andra länder (16). Till dessa hör kombinationspreparat med bamlanivimab/etesevimab och casirivimab/imdevimab samt singelpreparat med sotrovimab. Samtliga mAb binder till S-proteinet på viruset och skillnaden mellan dem är var någonstans på proteinet de binder. Kombinationspreparaten innehåller två olika mAbs för att kunna ge effekt även då viruset blir resistent mot endera antikroppen. Sotrovimab är ett singelpreparat som har effekt på mAb-resistenta virusmutationer (18).

Försök har gjorts och görs med mAbs som inte bara går på s-proteinet (19). Andra potentiella måltavlor för mAbs som testas är cytokiner, exempelvis interleukin-6 och GM-CSF.

När det kommer till risker med antikroppsterapier mot SARS-CoV-2 har ADE varit en potentiell sådan. Däremot pekar pre-klinisk data på en låg risk för ADE vid behandling med neutraliserande mAbs(16). Inte heller tillgänglig kliniska data har påvisat några kliniska belägg för ADE hos patienter med mildare former av COVID-19.

## Framtiden

Terapeutiska mAbs har blivit en av de snabbast växande läkemedelsklasserna genom historien. Marknaden för dessa läkemedel har växt exponentiellt sedan några år tillbaka; en tillväxt som ser ut att fortsatt hålla i sig de kommande åren givet den stora mängd molekyler som befinner sig under utveckling (4). Sedan 2017 har antikroppsbaserade läkemedel bidragit mest av alla kategorier till den biofarmaceutiska marknaden och förväntas uppnå en försäljning på 172.8 miljarder dollar under 2022, vilket skulle motsvara ungefär 20% av den totala globala farmaceutiska marknaden (20). 2026 förväntas 4 av de 10 högst omsatta läkemedlen i världen utgöras av mAb (21).

Utvecklingen av nya mAbs fortsätter, och i framtiden förväntas fortsatt de modifierade mAbs utgöra kommande generationens läkemedelsprodukter (20). Parallellt med utvecklingen av dessa läkemedel pågår även forskning rörande möjligheten av alternativa administreringsvägar istället för konventionell injektion av mAbs. En studie från 2020 visade på möjligheten att inhalera terapeutiska mAbs mot SARS-CoV-2 med hjälp av nebulisator (22). Författarna menar att detta är en lovande strategi som skulle kunna användas för både nutida och framtida akuta respiratoriska infektioner.

Referenslista:

1. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2021. mAbs. december 2021;13(1):1860476.

2. Lu R-M, Hwang Y-C, Liu I-J, Lee C-C, Tsai H-Z, Li H-J, m.fl. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. J Biomed Sci. december 2020;27(1):1.

3. Njurtransplantation [Internet]. Internetmedicin. [citerad 09 september 2021]. Tillgänglig vid: https://www.internetmedicin.se/behandlingsoversikter/nefrologi/njurtransplantation/

4. Castelli MS, McGonigle P, Hornby PJ. The pharmacology and therapeutic applications of monoclonal antibodies. Pharmacol Res Perspect. 20 december 2019;7(6):e00535.

5. Lu Y, Li M, Massicano AVF, Song PN, Mansur A, Heinzman KA, m.fl. [89Zr]-Pertuzumab PET Imaging Reveals Paclitaxel Treatment Efficacy Is Positively Correlated with HER2 Expression in Human Breast Cancer Xenograft Mouse Models. Molecules. januari 2021;26(6):1568.

6. Kirpotin DB, Noble CO, Hayes ME, Huang Z, Kornaga T, Zhou Y, m.fl. Chapter seven - Building and Characterizing Antibody-Targeted Lipidic Nanotherapeutics. I: Wittrup KD, Verdine GL, redaktörer. Methods in Enzymology [Internet]. Academic Press; 2012 [citerad 04 september 2021]. s. 139–66. (Protein Engineering for Therapeutics, Part A; vol. 502). Tillgänglig vid: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124160392000070

7. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. Semin Oncol Nurs. 01 oktober 2019;35(5):150927.

8. Pelegrin M, Naranjo-Gomez M, Piechaczyk M. Antiviral Monoclonal Antibodies: Can They Be More Than Simple Neutralizing Agents? Trends Microbiol. 01 oktober 2015;23(10):653–65.

9. Bettiker RL, Koren DE, Jacobson JM. Ibalizumab. Curr Opin HIV AIDS. juli 2018;13(4):354–8.

10. Jones BE, Brown-Augsburger PL, Corbett KS, Westendorf K, Davies J, Cujec TP, m.fl. The neutralizing antibody, LY-CoV555, protects against SARS-CoV-2 infection in nonhuman primates. Sci Transl Med [Internet]. 12 maj 2021 [citerad 04 september 2021]; Tillgänglig vid: https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.abf1906

11. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol. oktober 2020;5(10):1185–91.

12. Shah M, Woo HG. Molecular Perspectives of SARS-CoV-2: Pathology, Immune Evasion, and Therapeutic Interventions. Mol Cells. 30 juni 2021;44(6):408–21.

13. Ljuslinder I, Johansson M, Thellenberg C, Papworth K, Karlsson CT, Wirén S. Bedömning och hantering av biverkningar i samband med immunterapi vid cancer. :26.

14. Brennan FR, Morton LD, Spindeldreher S, Kiessling A, Allenspach R, Hey A, m.fl. Safety and immunotoxicity assessment of immunomodulatory monoclonal antibodies. mAbs. juni 2010;2(3):233–55.

15. Hansel TT, Kropshofer H, Singer T, Mitchell JA, George AJT. The safety and side effects of monoclonal antibodies. Nat Rev Drug Discov. april 2010;9(4):325–38.

16. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Nat Rev Immunol. 19 april 2021;1–12.

17. Beredskapslicens beviljad för bamlanivimab | Läkemedelsverket [Internet]. [citerad 09 september 2021]. Tillgänglig vid: https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/beredskapslicens-beviljad-for-bamlanivimab

18. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, m.fl. The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2 [Internet]. 2021 aug [citerad 09 september 2021] s. 2021.03.09.434607. Tillgänglig vid: https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.434607v6

19. Immunomodulators [Internet]. [citerad 09 september 2021]. Tillgänglig vid: https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/immunomodulators/

20. Tsumoto K, Isozaki Y, Yagami H, Tomita M. Future perspectives of therapeutic monoclonal antibodies. Immunotherapy. februari 2019;11(2):119–27.

21. WorldPreviewReport\_Final\_2021.pdf [Internet]. [citerad 09 september 2021]. Tillgänglig vid: https://info.evaluate.com/rs/607-YGS-364/images/WorldPreviewReport\_Final\_2021.pdf

22. Lai SK, McSweeney MD, Pickles RJ. Learning from past failures: Challenges with monoclonal antibody therapies for COVID-19. J Controlled Release. 10 januari 2021;329:87–95.

Medverkandes insatser:

* Oskar: antikroppars verkningsmekanismer samt källhantering
* Ebba: risker med antikroppsbehandling
* Nichlas: framtiden med antikroppsbehandling
* Jemy: bakgrund till antikroppar som läkemedel
* Zacharias: antikroppar mot COVID-19
* Alla: generell informationsinsamling, sammanställning av informationen, bidrag till gruppdynamik och ”*brainstorming*”.