

Avis scientifique du groupe de travail AvATher sur EV25 : un candidat thérapeutique anti-grippal recrutant les anticorps

Réunion du 12 février 2026 - Groupe de travail AvATher × ERADIVIR Inc.

A. Contexte

La grippe demeure une menace majeure pour la santé publique, responsable chaque année d'une morbidité, d'une mortalité et d'une charge importante pour les systèmes de santé. Au-delà des épidémies saisonnières, le risque persistant d'émergence de nouvelles souches grippales, notamment à la suite de transmissions zoonotiques ou d'épidémies de grippe aviaire, souligne la nécessité de poursuivre les efforts de préparation et d'évaluer de nouveaux candidats antiviraux susceptibles de compléter les stratégies vaccinales et les traitements existants.

Les options antivirales actuellement disponibles (notamment les inhibiteurs de la neuraminidase et d'autres agents approuvés) présentent une utilité clinique démontrée, mais peuvent être limitées par leur efficacité en conditions réelles d'utilisation, la nécessité d'une administration précoce et l'émergence potentielle de souches résistantes. Dans ce contexte, le groupe de travail AvATher de l'ANRS-MIE poursuit l'identification et l'évaluation d'approches antivirales innovantes susceptibles d'élargir la fenêtre thérapeutique, d'améliorer les résultats cliniques et de renforcer la préparation aux pandémies.

C'est dans ce cadre que le groupe de travail a invité le Pr Philip S. Low à présenter EV25, un candidat thérapeutique expérimental contre la grippe reposant sur une stratégie ciblée de recrutement d'anticorps.

B. EV25 : Résumé du mécanisme d'action et principales caractéristiques

EV25 est un antiviral expérimental conçu pour cibler les cellules infectées par le virus de la grippe grâce à une stratégie à double mécanisme combinant la liaison à la neuraminidase et le recrutement d'anticorps naturels endogènes dirigés contre des haptènes. La molécule est un conjugué multifonctionnel composé de trois éléments principaux : (i) un ligand ciblant la neuraminidase (Neuraminidase-Targeting Ligand, NTL) et (ii) deux motifs hapténiques distincts, l'ensemble étant relié par un long espaceur (linker).

À la suite d'une infection grippale, la neuraminidase virale exprimée à la surface des cellules hôtes infectées constitue la cible moléculaire du ligand inhibiteur de neuraminidase d'EV25, permettant ainsi une liaison sélective de la molécule aux cellules infectées ainsi qu'aux virions. Les groupes hapténiques associés à EV25 ont

pour rôle de recruter les anticorps naturels anti-haptènes présents dans le sérum humain et de favoriser leur liaison aux virions ainsi qu'aux cellules infectées. Cette sensibilisation par les anticorps devrait favoriser la reconnaissance et l'élimination des cellules infectées par différents mécanismes immunitaires, notamment la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, la phagocytose cellulaire dépendante des anticorps et l'activation du système du complément. En parallèle, le ligand inhibiteur de neuraminidase conserve son activité antivirale en inhibant la neuraminidase virale, apportant ainsi un mécanisme d'action direct complémentaire.

C. Données précliniques d'efficacité et de sécurité d'EV25

Ciblage in vitro

Des expériences in vitro montrent que le motif de ciblage d'EV25 reposant sur un inhibiteur de la neuraminidase est capable de se lier sélectivement à la neuraminidase exprimée à la surface des cellules infectées par le virus de la grippe. Pour évaluer cette capacité, l'inhibiteur de neuraminidase a été conjugué à un fluorophore à base de rhodamine puis incubé avec des cellules MDCK infectées par le virus de la grippe. Une liaison minimale a été observée aux temps précoces (environ 5 heures après l'infection), ce qui est cohérent avec une expression limitée de la neuraminidase à la surface cellulaire. En revanche, une fluorescence marquée à la surface des cellules a été détectée à des temps plus tardifs (environ 15 heures après l'infection), indiquant une liaison efficace du conjugué inhibiteur de neuraminidase une fois que la neuraminidase est devenue accessible à la surface des cellules infectées.

Ces résultats appuient la stratégie de ciblage proposée pour EV25, selon laquelle la neuraminidase virale exprimée à la surface des cellules hôtes infectées pourrait servir d'ancrage moléculaire au conjugué. Bien que la sonde expérimentale utilisée ait incorporé un marqueur à la rhodamine plutôt que la configuration à double haptène d'EV25, ces résultats peuvent être considérés comme une preuve de concept de la capacité de la molécule à cibler sélectivement les cellules infectées par le virus de la grippe. Des évaluations complémentaires directes de la liaison d'EV25 à la neuraminidase virale ont montré que l'affinité de liaison de la molécule non modifiée est d'environ ~7 nM.

Biodistribution in vivo et spécificité de ciblage

Des études de biodistribution utilisant un radiomarquage ont été réalisées afin d'évaluer plus en détail, in vivo, la spécificité de l'approche de ciblage reposant sur l'inhibiteur de la neuraminidase. Dans cette expérience, l'inhibiteur de la neuraminidase a été conjugué à un radiotraceur au technétium-99m puis administré à des souris infectées par le virus de la grippe, permettant une évaluation quantitative de sa distribution tissulaire. Une accumulation importante du conjugué radiomarké a

été observée dans les poumons infectés, ce qui est cohérent avec une liaison à la neuraminidase exprimée dans les tissus infectés.

La spécificité du ciblage a également été évaluée à l'aide d'une stratégie d'inhibition compétitive. La co-administration d'un excès de 100 fois d'inhibiteur de neuraminidase non marqué a entraîné une réduction marquée de la captation pulmonaire du composé radiomarké, ce qui suggère que la localisation tissulaire était principalement médiée par la reconnaissance de la neuraminidase. Par ailleurs, une captation minimale a été observée chez les souris non infectées, indiquant une localisation préférentielle dans les tissus infectés plutôt qu'une distribution pulmonaire non spécifique.

Dans l'ensemble, ces résultats fournissent une preuve de concept *in vivo* montrant que le composé basé sur l'inhibiteur de la neuraminidase est capable de cibler sélectivement les poumons infectés par le virus de la grippe. Toutefois, il convient de noter que ces expériences ont été réalisées à l'aide d'une sonde radiomarkée reposant sur un inhibiteur de la neuraminidase, et non avec la molécule EV25 dans son intégralité. Les données obtenues soutiennent donc principalement le volet « ciblage de la neuraminidase » du mécanisme d'action proposé. L'influence potentielle des composants hapténiques sur la biodistribution globale ne peut pas être évaluée à partir de ces résultats. Bien qu'aucune étude de type Quantitative Whole-Body Autoradiography (QWBA) n'ait encore été réalisée afin d'évaluer la distribution tissulaire du composé non radiomarké, EV25 non conjugué s'accumule dans les tissus pulmonaires en présence d'une infection.

Activité inhibitrice de la neuraminidase contre différentes souches grippales

La capacité d'EV25 à conserver une activité inhibitrice de la neuraminidase a été évaluée à l'aide d'essais enzymatiques. Ces études ont été menées sur plusieurs souches de virus grippaux, notamment deux souches de grippe A(H1N1), une souche de grippe A(H3N2) et une souche de grippe B. La puissance inhibitrice de la molécule conjuguée a été rapportée comme étant globalement comparable à celle de l'inhibiteur de neuraminidase non modifié, ce qui suggère que l'incorporation des motifs hapténiques n'altère pas significativement la liaison à la neuraminidase ni son inhibition enzymatique.

L'activité inhibitrice de la neuraminidase a également été maintenue contre certaines variantes résistantes aux antiviraux, notamment des souches résistantes à l'oseltamivir et au baloxavir, les profils d'inhibition observés étant décrits comme favorables dans ces modèles. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent qu'EV25 conserve la fonction antivirale directe de l'inhibiteur de neuraminidase à des concentrations de l'ordre du nanomolaire, tout en intégrant des mécanismes additionnels de recrutement des anticorps.

Prévalence de base des anticorps anti-haptènes

La présence d'anticorps anti-haptènes naturellement présents dans le sérum humain a été évaluée à partir de 1 137 échantillons sanguins. Les titres d'anticorps dirigés contre les deux haptènes ont été mesurés afin de déterminer si le mécanisme d'action d'EV25 pouvait s'appuyer sur une immunité humorale préexistante. Des anticorps détectables contre les deux haptènes ont été observés chez la majorité des individus testés, ce qui est considéré comme un élément en faveur de la stratégie de recrutement immunitaire proposée. Aucun individu n'a été identifié comme étant dépourvu d'anticorps anti-haptènes.

Les analyses par sous-groupes ont montré des titres globalement comparables entre les hommes et les femmes ainsi qu'entre les différents groupes ethniques étudiés (personnes caucasiennes, d'ascendance africaine et asiatiques). Des anticorps détectables ont également été rapportés chez des nourrissons en bonne santé (âgés d'environ 2 à 12 mois) ainsi que chez des individus présentant certaines comorbidités, notamment des patients recevant de la prednisone, des receveurs de greffe d'organe, ainsi que des patients atteints de leucémie, de maladie rénale, d'insuffisance cardiaque, de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), d'asthme, de diabète ou d'infection par le VIH.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les anticorps anti-haptènes sont largement présents au sein des populations étudiées et pourraient soutenir le mécanisme de recrutement des anticorps recherché par EV25.

Efficacité in vivo et risque de résistances

Dans des modèles murins de grippe (un contexte qui neutralise la variabilité interindividuelle chez l'être humain), EV25 a procuré une protection substantielle à la suite d'une exposition virale létale de $10 \times \text{LD}_{50}$. Un traitement initié jusqu'à 96 heures après l'infection et administré sous la forme d'une dose intranasale unique a entraîné une réduction marquée des titres viraux pulmonaires (généralement $\geq 3-4$ logs) ainsi qu'une amélioration significative de la survie par rapport aux animaux non traités. Une activité antivirale a été observée contre de multiples souches d'influenza, notamment H1N1, H3N2, influenza B, ainsi que certaines variantes résistantes à l'oseltamivir, au baloxavir et au zanamivir. Dans plusieurs études, l'administration intranasale en dose unique a permis d'obtenir des résultats comparables, voire supérieurs, à ceux observés avec des traitements antiviraux standards administrés sur plusieurs jours.

EV25 a également démontré une efficacité in vitro contre des souches anciennes comme récemment isolées des virus influenza aviaires H5N1 et H7N9. Les tests de microneutralisation ont montré une efficacité comparable contre les souches H5N1 et H1N1. Lors des premières études de preuve de concept réalisées avec un modèle H5N1, dans lequel le médicament était administré 24 heures après l'infection, un contrôle viral précoce et un bénéfice en termes de survie ont été observés, bien que certaines récurrences virales tardives suggèrent que des administrations répétées pourraient être nécessaires en cas d'intervention plus tardive. Ceci, associé à sa capacité à bloquer 90 % de la transmission dans un modèle de transmission chez le

cobaye, suggère qu'EV25 pourrait constituer un outil de lutte contre les pandémies à l'avenir.

Les études de passages sériés in vivo n'ont montré aucune émergence de résistance dans les conditions testées. Le séquençage des souches isolées après traitement dans cinq études différentes chez la souris n'a également révélé aucune mutation induite par le médicament. Ces résultats concordent avec les données obtenues lors de passages sériés in vitro, qui n'ont généré aucun mutant après dix passages successifs.

D. Développement clinique et premiers résultats cliniques¹

Le programme de développement clinique d'EV25 comprend une étude de phase I évaluant sa sécurité, suivie d'une étude randomisée, en double aveugle, avec modèle de provocation grippale chez l'être humain. Dans l'essai de phase I, des doses uniques de 30 mg, 100 mg et 300 mg ont été évaluées chez des participants sains (8 participants dans chaque groupe). Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes placebo et traitement pour les paramètres de sécurité évalués, et aucun signal de sécurité évident n'a été identifié, ce qui suggère que le composé a été globalement bien toléré lors de cette première évaluation clinique.

Dans l'étude de phase II de provocation humaine menée en Belgique, les participants (âge moyen d'environ 43 ans ; 53 % d'hommes et 47 % de femmes) ont été infectés expérimentalement par le virus influenza A/Belgium/4217/2015 (H3N2) et ont développé des symptômes cliniques 24 heures plus tard. Ils ont été traités environ 24 heures après l'inoculation par placebo, EV25 30 mg ou EV25 300 mg, administrés par voie intranasale. Le traitement a été associé à une réduction dose-dépendante des titres viraux infectieux, évaluée à l'aide du paramètre d'aire sous la courbe (area under the curve, AUC), avec un effet significatif observé pour la dose la plus élevée. Des améliorations des paramètres cliniques, notamment une diminution de la charge symptomatique mesurée par le questionnaire Flu-PRO et d'autres scores de symptômes, ont également été rapportées. Ces améliorations étaient associées à une réduction des taux d'interféron gamma (IFN- γ). Aucune mutation de résistance liée au traitement n'a été détectée lors des analyses de séquençage viral.

Une étude clinique a été initiée afin d'évaluer une formulation intranasale sèche d'EV25. Cette formulation en poudre sèche a été développée dans le but d'augmenter la biodisponibilité et de simplifier l'administration du produit. Cependant, la formulation en poudre sèche utilisée pour EV25 ainsi que pour le placebo a été mal tolérée dans les deux groupes après l'administration initiale à quatre participants. De plus, cette formulation n'a pas permis d'obtenir l'augmentation de biodisponibilité attendue. Afin de réduire le risque de problèmes de tolérance dans les études futures et de garantir une biodisponibilité adéquate d'EV25, les études prévues utiliseront une formulation liquide administrée par voie sous-cutanée. Cette formulation est en cours d'évaluation

¹<https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514832-26-00>

dans une étude de phase I portant sur la sécurité, la tolérance et la pharmacocinétique (PK) dans l'Union européenne, ainsi que dans une étude de phase I/II portant sur la sécurité et l'efficacité en cas d'infection naturelle au Bangladesh au deuxième trimestre 2026.

Dans l'ensemble, ces premières données cliniques ont été présentées comme soutenant l'existence d'une activité antivirale ainsi que d'un bénéfice sur les symptômes.

E. Discussion

Q1: Il semble que l'activité d'EV25 dépende en partie de la liaison du zanamivir. Pourriez-vous préciser si ce composé demeure actif contre les souches de virus influenza résistantes au zanamivir ?

EV25 ne repose pas uniquement sur l'inhibition de la neuraminidase pour exercer son activité antivirale, mais principalement sur sa liaison à la neuraminidase afin de permettre le recrutement d'anticorps. Bien qu'une diminution de l'affinité de liaison puisse être observée avec des souches résistantes au zanamivir, il a été rapporté que la molécule conserve une liaison suffisante pour recruter les anticorps endogènes.

Des études récentes, y compris des travaux in vivo réalisés avec des collaborateurs, montrent que l'activité antivirale est maintenue contre des virus résistants au zanamivir, même lorsque l'EV25 présente in vitro une inhibition réduite de la neuraminidase vis-à-vis de ces souches.

Q2: Étant donné que les patients immunodéprimés constituent une population cible importante pour les antiviraux respiratoires et qu'ils peuvent présenter des taux plus faibles d'anticorps anti-haptène, existe-t-il une stratégie visant à évaluer l'efficacité chez les patients immunodéprimés ou à compenser une éventuelle diminution des taux d'anticorps (par exemple par une supplémentation en immunoglobulines intraveineuses [IVIg]) ?

L'évaluation des niveaux d'anticorps anti-haptène dans 50 échantillons de sérum humain provenant de personnes immunodéprimées a montré que ces niveaux restaient comparables à la normale dans plusieurs des causes les plus fréquentes d'immunodépression (leucémie, VIH, transplantation d'organe, utilisation de médicaments immunosuppresseurs et insuffisance rénale). Ces résultats suggèrent que, dans de nombreux cas, les anticorps anti-haptène pourraient être présents en quantité suffisante pour assurer un soutien adéquat chez les patients immunodéprimés. Cependant, la possibilité d'administrations supplémentaires ou de stratégies complémentaires, telles qu'une supplémentation en immunoglobulines intraveineuses (IVIg), pourrait faire partie des considérations plus larges du programme de développement. Le maintien d'un schéma thérapeutique à dose unique demeure un objectif de développement important, notamment afin de favoriser l'accessibilité mondiale et de limiter les coûts. Dans les études non cliniques, EV25 a démontré une efficacité significative dans un modèle murin immunodéprimé d'infection

grippale, avec un taux de survie de 100 % et les charges virales pulmonaires les plus faibles observées grâce à un schéma posologique modifié, surpassant à la fois le groupe témoin recevant le véhicule et le groupe traité par baloxavir. Bien que le mécanisme d'action d'EV25 repose sur l'immunité de l'hôte, ces données indiquent qu'il peut néanmoins conférer une protection significative dans des contextes d'immunodépression, même si des rebonds infectieux ont été observés après un traitement à dose unique.

L'évaluation clinique complémentaire d'EV25 chez les patients immunodéprimés n'a pas encore été pleinement définie. Toutefois, une étude clinique de plus grande envergure actuellement envisagée (par exemple l'étude proposée au Bangladesh) pourrait fournir des données supplémentaires pertinentes pour répondre à cette question.

Q3: Étant donné qu'EV25 repose sur les anticorps anti-haptène, et en reconnaissant que certaines personnes peuvent ne pas posséder l'un de ces anticorps, dans quelle mesure cette variabilité pourrait-elle affecter la réponse au traitement ? Par ailleurs, existe-t-il un seuil minimal d'anticorps identifié comme nécessaire à l'efficacité chez l'être humain ?

L'activité d'EV25 ne nécessite pas la présence simultanée des deux types d'anticorps anti-haptène ; la liaison à l'une ou l'autre des populations d'anticorps est considérée comme suffisante pour soutenir son mécanisme d'action. La conception à double haptène a été introduite afin d'élargir la couverture au sein de la population dans l'éventualité où un type d'anticorps serait absent chez certains individus. Les analyses précliniques menées sur une plage de titres d'anticorps variée (correspondant approximativement aux 20^e à 80^e percentiles observés chez l'être humain) n'ont mis en évidence aucune différence significative d'efficacité au sein de cette plage de titres. Les niveaux combinés d'anticorps anti-haptène ont été évalués dans plus de 1 000 échantillons de plasma humain et se sont révélés très élevés. Ces niveaux n'étaient pas influencés par l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou le statut vis-à-vis de l'infection grippale. Ils demeuraient également élevés chez les patients à haut risque, notamment les personnes immunodéprimées ou présentant un risque accru de formes graves de grippe.

Les individus présentant de très faibles niveaux d'anticorps pourraient théoriquement présenter une réponse réduite au traitement. Cependant, sur la base des données disponibles à ce jour, de tels cas seraient considérés comme extrêmement rares. En situation d'insuffisance des anticorps endogènes, l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG) pourrait constituer une stratégie potentielle pour atténuer cette limitation.

Comme indiqué précédemment, aucun individu ne présentait une absence simultanée des deux types d'anticorps parmi les plus de 1 000 échantillons de sérum analysés.

Q4: Étant donné que les haptènes ciblés par EV25 sont immunogènes et que les patients asthmatiques peuvent présenter des titres d'anticorps plus élevés,

existe-t-il un risque potentiel en matière de sécurité dans ces populations ? Des manifestations allergiques ont-elles été observées après l'administration intranasale et comment la sécurité chez les patients allergiques a-t-elle été prise en compte ?

EV25 n'a pas encore été évalué chez des patients asthmatiques ; toutefois, l'inclusion de telles populations est prévue dans les prochaines études cliniques. La conception d'EV25 vise à limiter son activation aux sites où la cible virale est présente, dans le but de minimiser l'activation immunitaire hors cible. Les études non cliniques de sécurité n'ont pas mis en évidence d'activation immunitaire systémique ni de syndrome de relargage de cytokines. De même, aucun signe en ce sens n'a été observé dans l'étude de provocation humaine de phase 1/2a. Toutefois, la confirmation clinique de la sécurité d'emploi chez les patients asthmatiques ou présentant d'autres affections respiratoires sous-jacentes reste à établir.

Q5: Compte tenu de l'efficacité apparente d'EV25 lorsqu'il est administré relativement tard après l'infection dans les modèles précliniques, comment prévoyez-vous d'évaluer cette caractéristique sur le plan clinique ? Disposez-vous de données issues du modèle de provocation humaine ou de projets d'études de phase II/III permettant d'évaluer l'efficacité lorsque le traitement est initié plusieurs jours après l'infection ?

L'étude de provocation humaine a évalué l'administration d'EV25 environ 24 heures après l'inoculation virale. Chez les participants présentant une infection grippale confirmée, une dose unique de 300 mg d'EV25 a permis de réduire significativement l'aire sous la courbe (AUC) de la charge virale (réduction moyenne de 98 %) par rapport au placebo. Elle a également entraîné une diminution significative des symptômes cliniques mesurés par le score FluPRO par rapport au placebo (score total des symptômes, AUC du pic symptomatique, symptômes des voies respiratoires inférieures et symptômes généraux/systémiques). Afin d'évaluer plus précisément le potentiel du traitement à des stades plus avancés de l'infection, le futur essai de phase 1/2 au Bangladesh a été conçu pour inclure des patients traités à différents délais après l'apparition des symptômes (par exemple à 24, 48 et 72 heures). Cette étude, dont le recrutement prévu est de 620 patients, a pour objectif de fournir une évaluation plus large de l'effet du moment d'initiation du traitement et de prendre en compte la variabilité potentielle de la réponse thérapeutique.

Q6: Dans le contexte de la grippe aviaire, envisagez-vous une thérapie combinée avec d'autres antiviraux ou des administrations répétées d'EV25 ? Par ailleurs, à quel moment après l'infection EV25 est-il destiné à être administré dans le modèle H5N1 ?

Concernant la stratégie thérapeutique, des administrations répétées d'EV25 sont envisagées lorsque cela est nécessaire, en particulier dans des modèles tels que le H5N1, où le contrôle de l'infection virale peut nécessiter une exposition prolongée au

traitement. L'évaluation d'une éventuelle association avec l'oseltamivir et le baloxavir a été réalisée. Un synergisme modéré a été observé, ouvrant la possibilité d'utiliser EV25 en association avec certains traitements actuellement considérés comme standards de soins.

Dans le modèle murin H5N1, le traitement a été initié environ 24 heures après l'infection afin de rester dans un cadre thérapeutique plutôt que prophylactique. La neuroinvasion virale observée dans ce modèle pourrait constituer une limite, car EV25 ne devrait pas traverser la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait nécessiter des administrations multiples dans certaines situations. Des travaux sont actuellement en cours afin de trouver un équilibre entre l'efficacité du traitement et l'objectif de maintenir un schéma posologique simple et économiquement accessible.

Q7: Existe-t-il un risque qu'EV25 induise une augmentation à long terme des anticorps anti-haptène chez l'être humain et, dans l'affirmative, quelles pourraient en être les conséquences cliniques potentielles ?

Sur la base du mécanisme d'action proposé, une augmentation durable des anticorps anti-haptène est considérée comme peu probable. La molécule n'est pas conçue pour former des adduits covalents ni pour générer des antigènes peptidiques susceptibles d'être présentés par les voies du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). De plus, si elle n'est pas liée à sa cible, elle devrait être éliminée rapidement. Les anticorps anti-haptène sont présents de manière ubiquitaire dans la population humaine et à des niveaux élevés en raison d'une exposition constante à des substances présentes dans l'environnement quotidien. Il n'est pas attendu qu'EV25 induise une exposition supérieure à celle rencontrée dans la vie de tous les jours. Par ailleurs, ces anticorps sont principalement des IgG déjà présentes à des concentrations élevées ; une augmentation supplémentaire de leurs niveaux ne devrait donc pas entraîner d'effets indésirables.

Les données issues des études non cliniques n'ont montré aucune modification significative des niveaux d'anticorps anti-haptène chez le rat et le chien après 14 jours d'administration répétée, les mesures ayant été réalisées 14 jours après la fin de l'étude. De plus, aucune anomalie des marqueurs inflammatoires ni des populations de cellules immunitaires n'a été observée en réponse à ces administrations répétées.

Les données de l'étude de phase 1/2a indiquent également une élimination rapide d'EV25, avec une demi-vie comprise entre 2,5 et 3 heures. Le traitement n'a pas entraîné d'augmentation prolongée des anticorps anti-haptène lorsqu'ils ont été mesurés jusqu'à 4 semaines après l'administration. Toutefois, cette question ne pourra pas être définitivement tranchée tant que les titres d'anticorps n'auront pas été suivis sur une période de 6 à 8 semaines après le traitement.

F. Avis et recommandations du groupe AvATher sur EV25

Points forts

- Le groupe AvATher a considéré qu'EV25 représente une approche innovante et scientifiquement prometteuse, reposant sur une activité in vitro particulièrement robuste et sur des données cliniques préliminaires encourageantes. Les experts ont souligné l'originalité de la stratégie fondée sur le recrutement d'anticorps et ont relevé les réductions de la charge virale ainsi que de la charge symptomatique rapportées dans les premières études. L'absence de signaux de sécurité majeurs observés à ce jour, ainsi que l'absence de résistance détectée dans les ensembles de données présentés, ont également été considérées comme des éléments positifs.

Principales incertitudes et risques

- Plusieurs réserves importantes ont été soulevées par les experts. Ceux-ci ont noté que l'administration intranasale évaluée dans les premières études semblait globalement bien tolérée et était associée à des réductions encourageantes de la charge virale et de la charge symptomatique. Toutefois, afin de réduire le risque de problèmes de tolérance lors des études futures et d'augmenter la biodisponibilité d'EV25, les études à venir utiliseront une formulation liquide administrée par voie sous-cutanée.
- Parmi les principales préoccupations figure la nécessité de recharacteriser le profil pharmacocinétique d'EV25 à la suite du passage envisagé d'une administration intranasale à une administration parentérale dans les futures études cliniques. Le groupe s'est également déclaré préoccupé par la perte des avantages pratiques associés à l'administration intranasale.

Commentaires complémentaires d'Erdivir après la réunion à la suite de ces remarques :

Erdivir a mené 11 études non cliniques afin d'évaluer et de caractériser les conséquences du passage d'une formulation intranasale à une formulation sous-cutanée. Cela comprenait l'évaluation de l'EV25 administré par voie sous-cutanée dans quatre espèces différentes. Les résultats ont montré qu'EV25 présente des propriétés pharmacocinétiques très contrôlées et favorables lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée. Les améliorations de la biodisponibilité permettraient en outre d'administrer des doses beaucoup plus faibles chez l'être humain. L'efficacité d'EV25 n'est pas affectée négativement par cette voie d'administration et demeure proportionnelle aux concentrations sériques obtenues. Ces résultats pharmacocinétiques seront confirmés dans une étude de transition (bridging study) chez l'être humain, prévue en Belgique en mai 2026, avant l'étude qui sera menée au Bangladesh durant l'été 2026. Cette dernière utilisera l'administration sous-cutanée pour traiter 620 patients présentant une infection naturelle. Bien que l'administration intranasale puisse présenter un avantage en termes d'observance, sa biodisponibilité chez l'être humain était d'environ 15 %, ce qui nécessitait l'administration de doses plus élevées que prévu afin d'atteindre les paramètres pharmacocinétiques requis. Le volume d'administration et les limites de solubilité du médicament rendent

l'administration de doses aussi élevées par voie intranasale peu réaliste d'un point de vue pratique et commercial. Étant donné qu'il s'agit d'un traitement administré en dose unique, une injection sous-cutanée unique offrant une biodisponibilité supérieure à 90 % permet de maintenir les coûts de production à un niveau compatible avec une adoption mondiale du traitement. Les médicaments injectables stériles administrés par voie sous-cutanée sont désormais largement répandus sur le marché et ont été largement adoptés, leur administration n'entraînant généralement qu'une douleur minime au point d'injection.

Eradivir étudie également d'autres voies d'administration, notamment des dispositifs transdermiques sous-cutanés (patches sous-cutanés), afin de compenser une partie de la perte de praticité liée au passage d'une administration intranasale à une injection sous-cutanée unique.

- Des préoccupations en matière de sécurité subsistent, notamment concernant d'éventuelles réponses médiées par les IgE, l'utilisation chez les populations asthmatiques ou allergiques et, plus généralement, l'augmentation potentielle de l'immunogénicité anti-haptène due à la formation de complexes neuraminidase-EV25 (la neuraminidase fournissant des épitopes pour les lymphocytes T auxiliaires, qui sont effectivement absents dans EV25).

Commentaires complémentaires d'Eradivir après la réunion à la suite de ces remarques :

Eradivir surveillera la survenue d'éventuelles réponses liées aux IgE dans les prochains essais cliniques évaluant EV25. Les populations bangladaises et européennes incluses dans ces études comprendront à la fois des patients asthmatiques et des personnes prédisposées aux allergies. À ce jour, EV25 n'a montré aucun signe de suractivation du système immunitaire in vitro, in vivo ou chez l'être humain. Des PBMC humains (cellules mononucléées du sang périphérique) provenant de plusieurs donneurs, traités in vitro par EV25, en présence ou en l'absence d'anticorps humains, n'ont induit aucune activation en l'absence d'infection. In vivo, en présence d'une infection, il a été observé une diminution des cytokines locales et systémiques dans les modèles non cliniques. En l'absence d'infection, aucune toxicité immunitaire n'a été mise en évidence dans les études de toxicologie réalisées. Chez l'être humain, une réduction marquée des cytokines systémiques pro-inflammatoires a été observée, sans aucun signe de modification des populations d'éosinophiles après traitement au cours d'une infection.

- Les experts ont également souligné certaines limites du dossier relatif à la résistance, notamment l'absence de comparaison avec le zanamivir et le manque de données robustes permettant de déterminer si les mutations de résistance conservent la capacité de liaison de la molécule.

Commentaires complémentaires d'Eradivir après la réunion à la suite de ces remarques :

Des souches résistantes au zanamivir ont également été évaluées, certaines ayant démontré une résistance importante à la seule activité d'inhibition de la neuraminidase (NAI) d'EV25. Des données plus récentes suggèrent toutefois qu'EV25 reste efficace contre les souches résistantes au zanamivir dans des modèles animaux. Ces résultats indiquent que les mutations qui affectent la capacité de l'inhibiteur de la neuraminidase à bloquer l'activité catalytique ne sont pas suffisantes pour empêcher le recrutement immunologique, car la molécule n'a besoin que de se lier à sa cible pour recruter le système immunitaire. Cela confère à EV25 la capacité de cibler un spectre de souches beaucoup plus large que celui pouvant être couvert par la seule inhibition de la neuraminidase.

- Plus généralement, le groupe a noté une atténuation classique de l'effet observé entre les données in vitro, les données obtenues chez l'animal et celles obtenues chez l'être humain. Il a également souligné que les résultats cliniques actuels reposent sur des études de petite taille, la dose la plus élevée semblant être à l'origine de l'essentiel du bénéfice observé.

Commentaires complémentaires d'Erdivir après la réunion à la suite de ces remarques :

Le fait que la fenêtre d'efficacité soit davantage orientée vers la dose élevée s'explique par le fait que la biodisponibilité d'EV25 après administration intranasale chez l'être humain était inférieure à celle observée dans les modèles animaux. Par conséquent, les paramètres pharmacocinétiques visés n'ont pas été atteints avec la dose la plus faible. Cela constitue l'un des principaux facteurs ayant motivé le passage à une administration sous-cutanée. Avec cette voie d'administration, il est prévu qu'une dose sous-cutanée de 50 mg permette d'obtenir une exposition comparable à celle observée avec une dose intranasale de 300 mg.

Recommandations

- Tout d'abord, il serait intéressant d'évaluer la distribution in vivo d'EV25 radiomarké afin d'exclure une capture du composé médiée par les haptènes indépendamment de l'infection. Il serait également intéressant de disposer (1) d'une vision plus claire de la contribution de chaque spécificité anti-haptène au niveau individuel (avec des données présentées sous forme de diagrammes et non d'histogrammes cumulés), (2) dans une population plus large d'individus, et (3) d'une analyse plus détaillée au niveau des classes et sous-classes d'anticorps. Cela sera nécessaire pour mieux analyser la variabilité interindividuelle potentielle et, éventuellement, pour déterminer des biomarqueurs compagnons qui permettraient de mieux identifier les patients susceptibles de bénéficier du produit seul et/ou ceux qui nécessiteraient l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IVIG).

Informations complémentaires fournies par ERADIVIR à la suite de la recommandation :

La grande majorité des anticorps sont des IgG, et plus de 1 000 personnes ont été analysées à ce jour sans qu'aucune ne présente de faibles niveaux des deux types d'anticorps. La présence de deux haptènes vise à introduire une redondance afin de prendre en compte la variabilité interindividuelle. Toutefois, la variation du titre combiné au sein des plus de 1 000 individus étudiés est relativement faible, la plupart présentant un pool combiné d'environ 500 µg/mL. Nous anticipons que la grande majorité des patients disposera de niveaux d'anticorps largement supérieurs à ceux nécessaires au fonctionnement du mécanisme d'action et que seule une situation extrême de faibles niveaux d'anticorps nécessiterait une supplémentation par immunoglobulines intraveineuses (IVIG). Nous avons développé des essais validés selon les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC/GCP) permettant de mesurer les niveaux d'anticorps anti-DNP et anti-rhamnose dans le sérum humain. Nous continuerons à utiliser ces essais dans nos études cliniques afin de surveiller ces paramètres et de déterminer si d'éventuels cas de non-réponse peuvent être attribués à des problèmes liés aux niveaux d'anticorps anti-haptène.

- Le groupe a considéré que des données supplémentaires renforceraient le développement d'EV25, notamment une caractérisation pharmacocinétique (PK) complète chez l'être humain avec la voie d'administration prévue, une évaluation élargie de la sécurité dans la population générale (IgE anti-haptène, augmentation de l'immunogénicité anti-haptène) ainsi que dans les populations à risque, des analyses renforcées de la résistance et des comparateurs, et la confirmation de l'efficacité clinique dans des études de plus grande envergure, suffisamment puissantes sur le plan statistique et menées chez des patients naturellement infectés.

Informations complémentaires fournies par ERADIVIR à la suite de la recommandation :

Plusieurs de ces points sont actuellement évalués ou le seront dans le cadre des études en cours.

Évaluation globale

Évaluation globale d'EV25

Prophylaxie pré-exposition	Prophylaxie post-exposition	Traitement ambulatoire	Traitement hospitalier
Insuffisant	Intéressant	Intéressant	Insuffisant

Members of the AvATher group:

Coordinateurs : **Lionel PIROTH** (CHU Dijon), **Laurence WEISS** (Université Paris Cité)

Alban DHANANI (ANSM), **Alexandre DUVIGNAUD** (CHU Bordeaux), **Astrid VABRET** (CHU Caen), **Bruno CANARD** (Université Aix-Marseille), **Claire ANDREJAK** (CHU Amiens), **Delphine PLANAS** (Pasteur Institute, Paris), **François GOERINGER** (CHU Nancy), **Franck TOURET** (IRD), **Guillaume MARTIN-BLONDEL** (CHU Toulouse), **Hervé WATIER** (Université de Tours), **Jérémie GUEDJ** (Inserm), **Mathieu MOLIMARD** (Université de Bordeaux), **Robert MANFREDI** (MSP/Sous-direction Santé des Populations), **Slim FOURATI** (APHP), **Thomas MAITRE** (APHP Paris).

ANRS Emerging infectious diseases: **Meena MURMU**