

KLİMİK
2022



İnfeksiyon Hastalıklarının Tedavisinde Antimikrobik Dışı Yaklaşımlar **Monoklonal Antikorlar**

Dr. Özlem Güzel Tunçcan

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD

Enfeksiyon Hastalıklarında Monoklonal antikörlerin(mab) tarihçesi

- ✓ Antikörler, enfeksiyona karşı bağışıklık tepkisinde çok önemli roller oynasalar da, bulaşıcı hastalıklar için sınırlı kullanılmış
- ✓ Yine de birçok patojen için plazma kaynaklı tedavilerin uzun bir geçmişi vardır
- ✓ **Emil Adolf von Behring, difteriye karşı hayvan kaynaklı serum tedavi uygulanması için 1901'de Nobel Tıp Ödülü almış**
- ✓ 1918 influenza pandemisinden 1976'dan itibaren Ebola salgınlarına kadar değişen salgınlar için plazma bazlı tedavi denenmiş
- ✓ Kanser ve otoimmün durumlar gibi bulaşıcı olmayan hastalıklar için monoklonal antikörlerin (mab'ler) hızla hızlanan gelişimine rağmen,
- ✓ Enfeksiyon hastalıklar için yalnızca birkaç antikör tedavisi lisanslanmıştır (RSV profilaksi için palivizumab)

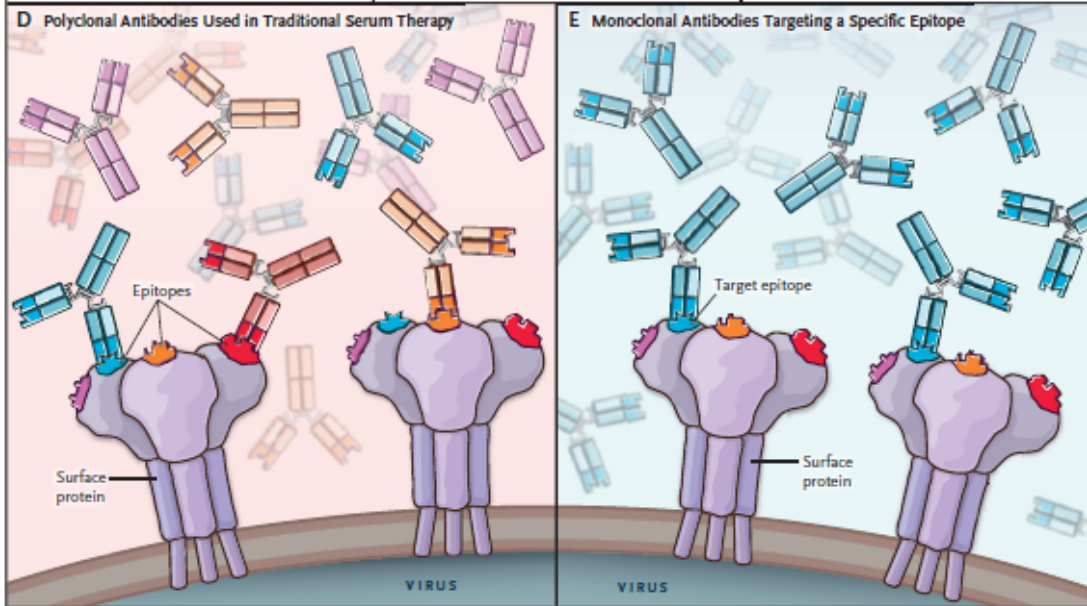
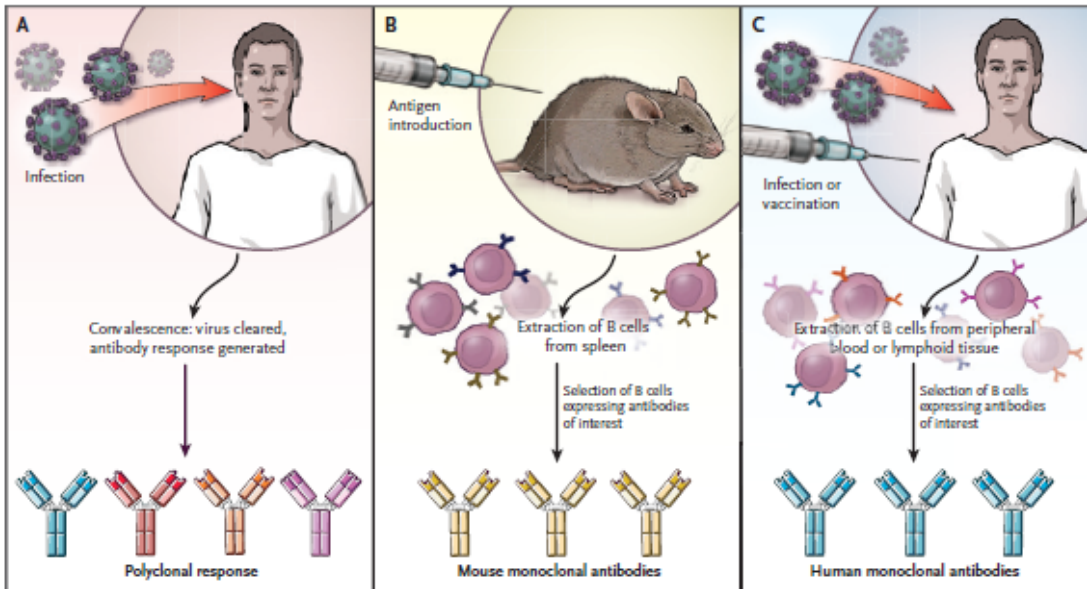


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases
— Borrowing from History**

Hilary D. Marston, M.D., M.P.H., Catharine I. Paules, M.D., and Anthony S. Fauci, M.D.

APRIL 19, 2018



Monoclonal Antibody Therapy.

Panel A shows early techniques to collect polyclonal serum from individuals recovering from disease after infectious virus is cleared and antibody response has been generated. Panel B shows monoclonal antibody isolation from mice, using antigen introduction into mice, collection of B cells from mouse spleens, and production of fully mouse, antigen-specific monoclonal antibodies. Panel C shows a technique for isolation of monoclonal antibodies from humans, using antigen introduction (through natural infection or immunization), collection of immune cells from peripheral blood or lymphoid tissue, selection of B cells expressing antibodies of interest (e.g., using flow cytometry), and production of fully human, antigen-specific monoclonal antibodies. Panel D shows polyclonal antibodies binding diverse regions or epitopes on the virion, whereas Panel E shows monoclonal antibodies representing a single antibody that targets a single epitope.

✓ mab'ler ilk olarak 1970'ler

✓ Fare dalaklarından B hücrelerinin toplanması

- Bu teknik günümüzde değer taşımaya devam etmekte

✓ Sonra maruz kalan kişilerden antikor toplanması ile doğrudan ve gelişmiş yöntemler

✓ Hafıza B hücrelerini antijen bağlama özelliklerine göre sıralamak için akış sitometrisini kullanılmış

✓ Ayrıca antikor ağır ve hafif zincirlerinin değişken bölgeleri klonlanabilir ve monoklonal antikorlar eksprese edilebilen teknikler ile süreler oldukça kısaltılmış (haftalar içinde)

Monoklonal antikorların üretim teknikleri

- Aday mab'ler bir kez geliştirildiğinde, **antikor molekülünün Fc kısmındaki** modifikasyonlar yoluyla **yarı ömrün uzatılması**, **güvenlik profillerini** potansiyel olarak geliştirerek, **nötralize edici işlevleri** sürdürürken Fc reseptöründe yapılan değişiklikler, etkileşimleri önleyebilir
- **Son yıllarda, kaliteli, stabilize hücre** hatlarının yanı sıra yeni bitki ve hayvan sistemlerinin kullanımıyla üretim teknikleri gelişmeye devam etmekte

Monoklonal antikorların (mAb) klinik kullanım

✓ Yüksek maliyet öne çıkmakta

- Yüksek potensli antikorların geliştirilmesi için **üretim tekniklerindeki yeni gelişmeler maliyetin düşürülmesini** sağlamaya yönelik ilerlemesi

✓ Saklama ve uygulama sorunları

- **Soğuk depolama** ve **intravenöz infüzyon** gerektirmesi nedeniyle bazı salgın kullanımını güçleştirme sorunu
- Gelecekte, **subkutan** dozlamaya veya **nükleik asit ve vektörlü yapılar** gibi **yeni dağıtım yöntemleri ile** yüksek afiniteli ve daha kolay kullanımı olan antikor tedavilerine dönüşebilir.

- ❖ Enfekte bireylerin tedavisinde,
- ❖ Yüksek riskli bireyleri korumak için hedefe yönelik profilaksi
- ❖ Riskli popülasyonlarda bulaşmayı durdurmak için hedefli profilaksi

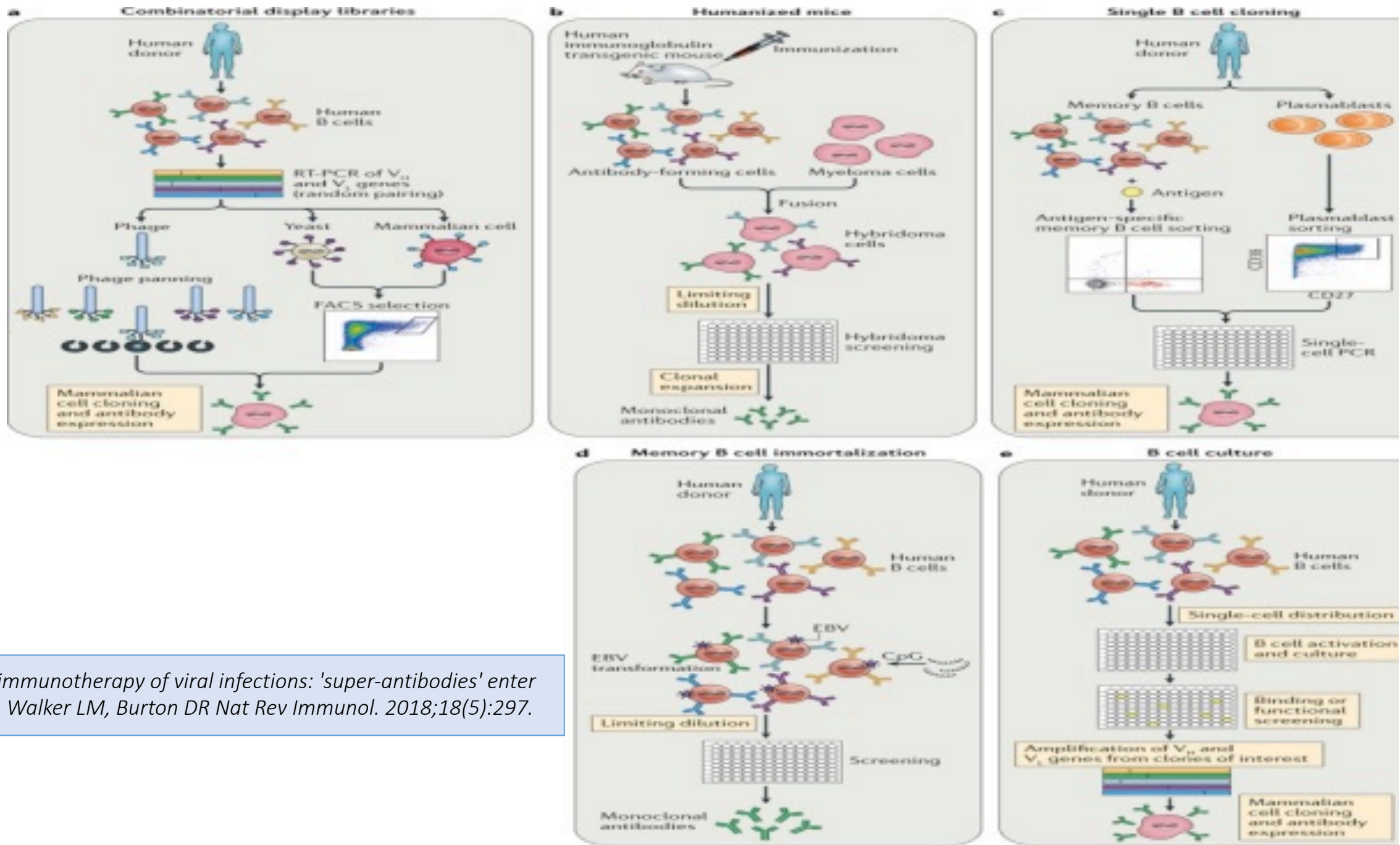
Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray

Laura M. Walker¹ and Dennis R. Burton²⁻⁴

Abstract | Antibodies have been used to treat viral diseases, but a new generation of antibodies (sometimes referred to as super-antibodies) offers a new intervention. The isolation of these antibodies from single B cells, and the use of genetic engineering to improve half-life and effect on target antigens, has primarily been a response to emerging or pandemic viral infections. Super-antibodies offer the promise of super-antibodies for the treatment of viral infections, including those that have pandemic potential.

- ✓ 100 yılı aşkın bir süredir bulaşıcı hastalıkların tedavisinde antikorlar kullanılmakta
- ✓ Yeni nesil oldukça güçlü, geniş çapta, çapraz reaktif insan monoklonal (**süper antikorlar**) çeşitli virüslerle enfeksiyonların profilaksisi ve tedavisi için umut olabilmekte
- ✓ Enfeksiyonlarda **nadiren indüklenen bu antikorların uygun donörlerden yeni tek B hücre izolasyonu** yaklaşımları insan monoklonal antikor üretimine yönelik çok önemli bir yöntem olmuştur
- ✓ Süper antikorlar,
 - ✓ **Antijenik olarak oldukça değişken olanların veya**
 - ✓ **yeni ortaya çıkanların veya**
 - ✓ **pandemik potansiyele sahip olanların**Önümüzdeki birkaç yıl, süper antikor vaadinin gerçekleşmesinde belirleyici olmaları öngörülmekte

Virus	Prototypic super-antibody	Similar antibodies*	Antigenic region	Antibody isolation technology
HIV	PG9 and PGT145	PG16, PGT141-144, CH01-04, PGDM1400-1412 and CAP256-VRC26.01-12	V2 apex	Human B cell isolation
	VRC01	VRC02, VRC03, 8ANC131, 8ANC37, 8ANC134, NIH45-46, 3BNC60, BNC62, 3BNC117, 12A12, 12A21, 12A30, VRC-PG04, VRC-CH31, VRC27, VRC07-523 and N6	CD4 binding site	Human B cell isolation
	PGT121, PGT128 and PGT135	PGT122, PGT123, PGT125-PGT127, PGT130, PGT131, PGT136, PGT137, 10-1074 and BG18	V3 glycan	Human B cell isolation
	PGT151, 35O22 and 8ANC195	PGT152-158, ACS202 and N123-VRC34.01	gp120-gp41 interface	Human B cell isolation
	10E8	None identified	MPER	Human B cell isolation
Influenza virus	C05	F045-092 and 641 I-9	HA head	Human B cell isolation, phage display
	FI6	MEDI8852, CR9114, 39.29, 81.39, CT149, 56.a.09, 31.b.09, 16.a.26 and 31.a.83	HA stem	Human B cell isolation
RSV and HMPV	MPE8	ADI-14448 and 25P13	Site III	Human B cell isolation
RSV	D25	AM22, 5C4 and ADI-15618	Site σ	Human B cell isolation
HCMV	9I6 and 8I21	1F11, 2F4 and 6G4	Pentameric complex	Human B cell isolation
Rabies virus	RVC58	None identified	Site III	Human B cell isolation
	RVC20	None identified	Site I	Human B cell isolation
Dengue virus and Zika virus	A11 and C8	C10, B2, B7 and C4	E-dimer interface	Human B cell isolation
	Z004	Z028, Z001, Z006, Z010, Z031, Z035, Z038, Z014, ZKA-190, ADI-24192, ADI-24232, ADI-24227 and ADI-24238	DIII lateral ridge	Human B cell isolation
Ebola virus	ADI-15878	6D6, ADI-15742, CA45 and FVM09	Fusion loop	Human or macaque B cell isolation
MERS-CoV	LCA60, REGN3051 and REGN3048	None identified	Receptor-binding domain	Human B cell isolation, humanized mice
Lassa virus	8.9F	None identified	Quaternary GPC-C epitope	Human B cell isolation
	37.2D	25.6A	Quaternary GPC-B epitope	Human B cell isolation
	25.10C and 12.1F	None identified	Quaternary GPC-A epitope	Human B cell isolation



Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray. Walker LM, Burton DR Nat Rev Immunol. 2018;18(5):297.

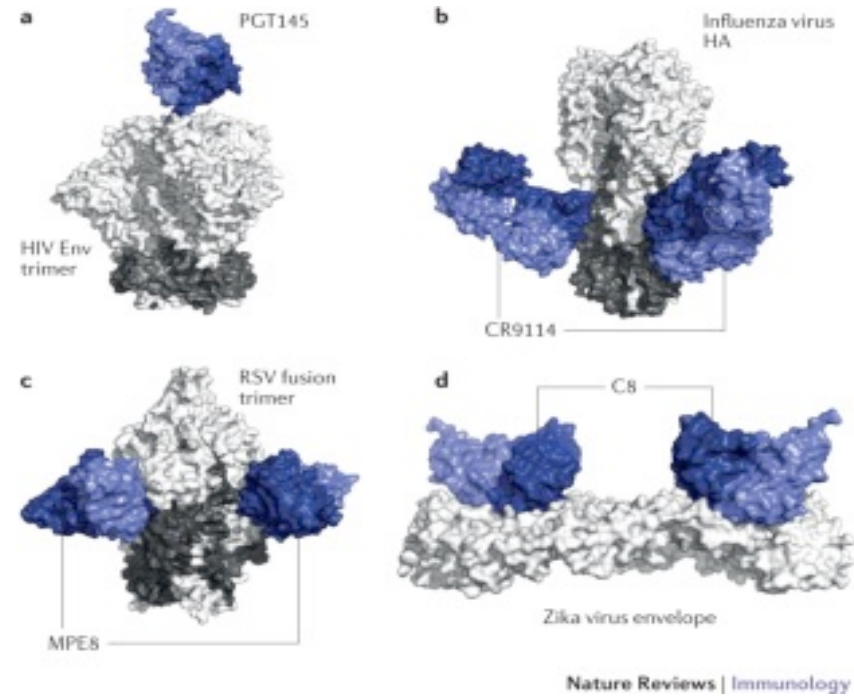


FIGURE 2a Image is adapted from REF. 151 with permission from Elsevier/Cell Press.
 FIGURE 2b Image is adapted from REF. 153 with permission from AAAS.
 FIGURE 2c Image is adapted from REF. 156 with permission from Macmillan Publishers.
 FIGURE 2d Image is adapted from REF. 85 with permission from Macmillan Publishers.

Table 2 | Antiviral monoclonal antibodies in clinical development

Antibody	Virus	Antibody isolation technology	Target	Stage of development	Manufacturer	Indication
Porgaviximab	Ebola virus	Immunization and chimerization	Viral Env glycoprotein	Phase I and II	Mapp Bio-pharmaceutical; LeafBio	Treatment of Ebola virus infection after exposure
MBL HCV1	HCV	Humanized mice	HCV E2 glycoprotein	Phase II	MassBiologics	Prevention of HCV recurrence in patients receiving a liver transplant
PRO 140	HIV	Immunization and humanization	CCR5	Phase III	Progenics Pharmaceuticals	Treatment of HIV-1 infection
Ibalizumab	HIV	Immunization and humanization	CD4	Phase III	TaiMed Biologics	Treatment of HIV-1 infection
UB 421	HIV	Immunization and humanization	CD4	Phase II	United Biomedical	Treatment of HIV-1 infection
VRC01-LS	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Prevention of HIV-1 infection
VRC01	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Treatment of HIV-1 infection
3BNC117-LS	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	Rockefeller University	Treatment of HIV-1 infection
10-1074 and 3BNC117	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	Rockefeller University	Treatment of HIV-1 infection
PGT121	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	International AIDS Vaccine Initiative	Treatment and prevention of HIV-1 infection
PGDM1400 and PGT121	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	International AIDS Vaccine Initiative	Treatment and prevention of HIV-1 infection
MB 66	HIV and HSV	Human B cell isolation	HIV gp120 and HSV glycoprotein D	Phase I	Mapp Biopharmaceutical	Prevention of HIV-1 and HSV sexual transmission
VIS 410	Influenza virus	Unknown	Influenza virus HA	Phase II	Visterra	Treatment and prevention of influenza A virus infection
MHAA 4549A	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	Genentech	Treatment of influenza A virus infection
CTP27	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	Celltrion	Treatment and prevention of influenza A virus infection
Diridavumab	Influenza virus	Phage display	Influenza virus HA	Phase II	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Treatment and prevention of influenza A virus infection
CR8020	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	Crucell	Treatment and prevention of influenza A virus infection
RG 6024	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase I	Genentech	Treatment of influenza B virus infection
MEDI 8852	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	MedImmune	Treatment of influenza A virus infection
TCN 032	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus M2e protein	Phase II	Theraclone Sciences; Zenyaku Kogyo	Treatment of influenza A virus infection
m 102.4	Nipah and Hendra virus	Phage display	Viral Env glycoprotein G	Phase I	Profectus Biosciences, Inc.	Prevention and treatment of Nipah and Hendra virus infections
Rabimabs	Rabies virus	Immunization	Viral Env G protein	Phase I and II	World Health Organization; Zydus Cadila	Treatment and prevention of rabies
RAB-1	Rabies virus	Humanized mice	Viral Env G protein	Approved	Serum Institute of India; MassBiologics	Prophylaxis after exposure to rabies
Foravirumab	Rabies virus	Phage display, human B cell isolation	Viral Env G protein	Phase II and III	Crucell; Sanofi Pasteur	Prophylaxis after exposure to rabies
Palivizumab	RSV	Immunization and humanization	Viral fusion protein	Approved	MedImmune	Prophylaxis in high-risk infants
MEDI 8897	RSV	Human B cell isolation	Viral fusion protein	Phase II	MedImmune	Prophylaxis in all infants

CCR5, CC-chemokine receptor 5; E2, envelope glycoprotein (HCV); Env, envelope; gp120, envelope glycoprotein; HSV, herpes simplex virus; M2e, matrix protein 2 (influenza virus); RSV, respiratory syncytial virus.

Passive immunotherapy of viral infections: 'super-antibodies' enter the fray. Walker LM, Burton DR Nat Rev Immunol. 2018;18(5):297.

Enfeksiyon Hastalıklarında Monoklonal antikörlerin kullanılan etkenler

- RSV
- Kuduz
- İnfluenza
 - HIV
 - HCV
- Dengue virüs
 - Ebola
 - Zika
- SARS Co2

Clostridioides difficile
Bacillus anthracis

Virüsler – mab tedavisi

- ✓ Çoğu monoklonal antikolar, bir virüsün **yüzeyindeki proteinleri hedefler** böylece **virüsün hücrelere girmesini nötralize** ederek engelliyor
- ✓ Aktif hastalık tedavisi ve/veya hedefe yönelik profilaksi
 - ❖ Özellikle **SARS-CoV-2** veya **Ebola** virüsü ile **enfekte olmuş kişiler** veya
 - ❖ **Zika virüs** endemik bölgede **hamilelerde** acil korunma gerektiren durumlarda
 - ❖ **RSV füzyon glikoproteinine** karşı bir antikor (Palivizumab); **konak hücrelere viral girişi engeller.**
RSV enfeksiyonunun önlenmesi için (FDA) tarafından onaylanmıştır
 - ❖ **HIV'e karşı mAb** çalışmalarında nötralize edici antikolar kullanılmış hayvan modelleri umut vericidir

RSV-mab tedavisi

- **Palivizumab(Synagis)** : Yüksek riskli infantlarda profilaksi için onaylı, IgG humanize mAb, RSV gp1'i hedef alır
- **Nirsevimab(MEDI8897)** : Diğerlerinden **daha potent**, insanB hücrelerinden izole edilmiş anti RSV mAb,
- **Motavizumab (MEDI-524, Numax)**, afinite olgunlaşma teknikleri kullanılarak **palivizumab'dan türetilen ikinci nesil bir mAb** Yüksek riskli infantlarda profilaksi için Faz 3
- **Motavizumab—YTE**: Aminoasit substratlarıyla kombine edilmiş, Fc modifiye mAb, iyi tolere edilmiş ve 100 güne kadar uzatılmış bir yarı ömür sergilemiştir. Faz 1

Suptavumab (REGN2222):

F proteinini hedef alan IgG mAb, preterm infantlarda profilakside, Faz 3

MK-1654: F proteini hedef alan mAb Faz 2

ALX-0171: nebulize formu hospitalize infantlarda RSV enfeksiyonunun, Faz 2

Bournazos, S. & Ravetch, Immunol. Rev. 275, 285–295 (2017).

Deal, C. E. & Balazs, Immunol. 35, 113–122 (2015).

Cunningham S,; RESPIRE study group.. Lancet Respir Med. 2021 Jan;9(1):21-32.

RSV-mab tedavisi- Palivizumab

(Rekombinant hümanize immünoglobulin G1 monoklonal antikoru)

- RSV **glikoprotein 1 proteinine yüksek bağlanma** afinitesine sahiptir
- Güçlü antiviral **nötralize** ve **inhibe** edici aktivite ile viral replikasyonu durdurur.
- İlk olarak **1998'de FDA** tarafından onay almış
- Amerikan Pediatri Akademisi tarafından **bronşiolit mevsimlerinde** ciddi hastalık riski yüksek olan bebekler için **aylık profilaksi** olarak önerilmektedir

Monoclonal Antibody Treatment Bronchiolitis in Young Infants: A Randomized Trial

Khalid Alansari, MD, FRCPC, FAAP (PEM),^{a,b,c} Fatihi Hassan Toaimah, MD,^a Daher Helmi Almatar, MD,^a
Lamiaa Awny El Tatawy, MD, CABP,^a Bruce L. Davidson, MD, MPH,^d Mohammad Ibrahim Mohammad Qus

PEDIATRICS Volume 143, number 3, March 2019:e20182308

- **(RSV; palivizumab);** bronşiolit mevsimlerinde yüksek riskli bebeklerin **profilaksisi için önerilir**, ancak **RSV** bronşiolit **tedavisi için önerilmez**.
- Pediatrik acil servisine RSV bronşiolit ile yatırılan 3 aylık bebeklere tek doz **intravenöz** palivizumab (15 mg/kg) veya plasebo için çift kör çalışma
- RSV bronşiolit tanısı konan toplam 420 bebek (ortanca yaş 49 gün)
- Palivizumab alan 23 (**%11**) hasta ve plasebo grubundaki 19 (**%9.3**) hasta için takip sırasında **yeniden hastaneye başvuru gerekti**
-
- **Taburcu olma süresi**, palivizumab grubu 29.5 saat ve plasebo 30.2 saat
- Herhangi bir güvenlik sorunu bildirilmemiş
- **Sonuç**
- **Intravenöz palivizumab, akut RSV bronşiyolitli küçük bebeklere yarar veya zarar gösterilmemiş**

Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants

M. Pamela Griffin, M.D., Yuan Yuan, Ph.D., Therese Takas, B.S., Joseph B. Domachowske, M.D.,
Shabir A. Madhi, M.B., B.Ch., Ph.D., Paolo Manzoni, M.D., Ph.D., Eric A.F. Simões, M.D., Mark T. Esser, Ph.D.,
Anis A. Khan, Ph.D., Filip Dubovsky, M.D., Tonya Villafana, Ph.D., and John P. DeVincenzo, M.D.,
for the Nirsevimab Study Group*

- **Nirsevimab**, tek bir **im doz** tüm RSV sezonu boyunca korumak için geliştirilmiş, **uzatılmış yarı ömre sahip monoklonal bir antikordur**
- Kuzey ve Güney yarımkürede yürütülen bu çalışmada, erken doğmuş sağlıklı bebeklerde (29 -34 hafta)
- 2016-2017 yıllarında RSV sezonunun başlangıcında nirsevimab (969 bebek) veya plasebo (484 bebek) almak üzere toplam 1453 bebek
- Nirsevimab profilaksisi ile tıbbi olarak takip edilen RSV ile ilişkili alt solunum yolu **enfeksiyonu insidansı**, plaseboya kıyasla %2,6 [25 bebek] ve %9,5 [46 bebek] ile karşılaştırıldığında **%70.1 daha düşüktü**
- RSV ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle **hastaneye yatış insidansı**, nirsevimab ile plaseboya kıyasla **%78.4 daha düşüktü**
- Advers olaylar iki deneme grubunda benzer
- Sonuç :**RSV ile ilişkili solunum enf ve hastaneye yatış daha az** olduğu gösterilmiş



Forward and reverse translational approaches to predict efficacy of neutralizing respiratory syncytial virus (RSV) antibody prophylaxis



Brian M. Maas^{a,1}, Jos Lommerse^b, Nele Plock^b, Radha A. Railkar^a, S.Y. Amy Cheung^b, Luzelena Caro^a, Jingxian Chen^a, Wen Liu^a, Ying Zhang^a, Qinlei Huang^a, Wei Gao^{a,2}, Li Qin^b, Jie Meng^{b,3}, Han Witjes^b, Emilie Schindler^{b,3}, Benjamin Guiastrenne^{b,11}, Francesco Bellanti^b, Daniel S. Spellman^a, Brad Roadcap^a, Mariya Kalinova^c, Juin Fok-Seang^c, Andrew P. Catchpole^c, Amy S. Espeseth^a, S. Aubrey Stoch^a, Eseng Lai^a, Kalpit A. Vora^a, Antonios O. Aliprantis^{a,1,6}, Jeffrey R. Sachs^{a,1,*}

^a Merck & Co., Inc., 2000 Galloping Hill Rd, Kenilworth, NJ 07033, USA

^b Certara, 100 Overlook Center STE 101, Princeton, NJ 08540, USA

^c hVivo Services Ltd, 42 New Road, London E1 1JT, UK

MK-1654, bebeklerde RSV virusunun F glikoproteinini nötralize eden ve RSV enfeksiyonu önlemek için geliştirilen monoklonal antikordur

- ❖ 75 mg MK-1654'ün tek dozunun profilaktik etkili
- ❖ serum nötralize edici aktivite (SNA)
- ✓ son noktalar arasındaki ilişkiyi açıklayan model tabanlı bir meta-analiz (MBMA) oluşturmak için elli yıllık klinik araştırma literatüründen yararlandı
- ❖ klinik deney simülasyonları gerçekleştirmek ve bebek hedef popülasyonunda MK-1654'ün etkinliğini tahmin etmek için yöntem kullanılarak yapılan çalışmada mAb antikorların RSV'ye ve potansiyel olarak diğer solunum yolu patojenlerine karşı nötralize edilmesinin etkinliğini tahmin edebilir.

(faz 2 hayvan modeli deneme deneyleri ve yakın zamanda yayınlanmış bir klinik araştırmanın sonuçlarıyla nicel olarak tutarlı saptanmış)

- ✓ Artan MK-1654 dozları ile ortaya çıkan nötrolizan etki semptomatik enfeksiyon oranlarını azalttı

Kuduz- mab tedavisi

Table 2 | Antiviral monoclonal antibodies in clinical development

Antibody	Virus	Antibody isolation technology	Target	Stage of development	Manufacturer	Indication
Rabimabs	Rabies virus	Immunization	Viral Env G protein	Phase I and II	World Health Organization; Zydus Cadila	Treatment and prevention of rabies
RAB-1	Rabies virus	Humanized mice	Viral Env G protein	Approved	Serum Institute of India; MassBiologics	Prophylaxis after exposure to rabies
Foravirumab	Rabies virus	Phage display, human B cell isolation	Viral Env G protein	Phase II and III	Crucell; Sanofi Pasteur	Prophylaxis after exposure to rabies

RAB-1 –kuduz mab

RAB-1(17C7):

İnsan immüoglobulin genlerini taşıyan transgenik fareler,
kuduz virüsünü nötralize eden insan monoklonal antikörlerini izole etmek için kullanılmış

- ❖ Hindistan'da kliniklerde test edildi
- ❖ HuMAb 17C7, test edilen tüm kuduz virüsü izolatlarını nötralize eden bir monoklonal antikör
- ❖ HuMAb 17C7, antijenik bölge III'ü içeren kuduz virüsü glikoproteini üzerindeki konformasyonel bir epitopu tanıyarak etkisini gösterir



Available online at www.sciencedirect.com

 ScienceDirect

Vaccine 25 (2007) 2800–2810



www.elsevier.com/locate/vaccine

Identification and characterization of a human monoclonal antibody that potently neutralizes a broad panel of rabies virus isolates[☆]

Susan E. Sloan^a, Cathleen Hanlon^b, William Weldon^b, Michael Niezgod^b, Jesse Blanton^b,
Josh Self^b, Kirk J. Rowley^a, Robert B. Mandell^{a,1}, Gregory J. Babcock^a,
William D. Thomas Jr.^a, Charles E. Rupprecht^b,
Donna M. Ambrosino^{a,*}

^a Massachusetts Biologic Laboratories, University of Massachusetts Medical School,
305 South Street, Jamaica Plain, MA 02130, United States

^b Division of Viral and Rickettsial Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road,
NE, MS G33, Atlanta, GA 30333, United States

Received 14 August 2006; accepted 13 December 2006
Available online 29 December 2006

A Phase 3, Randomized, Open-label, Noninferiority Trial Evaluating Anti-Rabies Monoclonal Antibody Cocktail (Twinrab™) Against Human Rabies Immunoglobulin (HRIG)

Kevinkumar Kansagra,¹ Deven Parmar,² Sanjeev Kumar Mendiratta,³ Jatin Patel,¹ Shuchi Joshi,¹ Nitin Sharma,¹ Anurag Parihar,¹ Swapnil Bhoge,¹ Harilal Patel,⁴ Pankaj Kalita,⁵ Renuka Munshi,⁶ Prakash Kurmi,⁷ Ruchir Shah,⁸ Abhishek Gupta,⁹ HiraLal Bhalla,⁹ Harish Bekkalele,¹⁰ RajendraKumar Verma,¹¹ Dinesh Agarwal,¹² Shrikant Sharma,¹³ Avinash Gawande,¹⁴ and Gaurav Chhaya¹⁵

¹Clinical R&D, Cadila Healthcare Limited, Ahmedabad, India, ²Zyduz Discovery DMCC, Dubai, UAE ³Biologics R&D and Mfg, Cadila Healthcare Limited, Ahmedabad, India, ⁴Drug Metabolism and Pharmacokinetic, Cadila Healthcare Limited, Ahmedabad, India, ⁵Biotechnology, Cadila Healthcare Limited, Ahmedabad, India, ⁶TN Medical College and BYL Nair Charitable Hospital, Mumbai, India ⁷Shivam Hospital, Ahmedabad, India ⁸Medistar Hospital, Himmatnagar, India ⁹Subharti Medical College, Meerut, India ¹⁰Mandya Institute of Medical Science, Mandya, India ¹¹GSVM Medical College, Kanpur, India ¹²Marwari Hospital and Research Centre, Guwahati, India ¹³SMS Medical College, Jaipur, India ¹⁴Government Medical College, Nagpur, India, ¹⁵Saviour Hospital, Ahmedabad, India

- ✓ şüpheli kuduz hayvan ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kategori III maruziyeti olan hastalarda yürütülen bir faz 3, randomize, açık etiketli
- ✓ **Twinrab™ (docaravimab ve miromavimab)**
- ✓ Toplam 308 hasta 2 kola eşit olarak randomize edildi.
- ✓ Twinrab™ kolunda %90.21 ve HRIG kolunda %94.37 yanıt veren vardı.
- ✓ Twinrab™'nin HRIG'den daha düşük olmadığını doğruladı

Kuduz şüphesi olan hayvanlardan WHO kategori III maruziyeti olan sağlıklı yetişkinlerde yapılan çalışmasında Twinrab™'nin güvenliğini de göstermiştir

RabiMabs

A novel monoclonal antibody cocktail for post-bite prophylaxis against Rabies virus

Cadila Healthcare Ltd. in collaboration with WHO • Novel cocktail of two murine monoclonal antibodies produced by hybridomas

Indication	Status
Post-bite Prophylaxis	Phase I study is completed with 10, 20 and 40 IU/kg dose of RabiMabs
	Phase II study is completed with 40 IU/kg dose of RabiMabs + VaxiRab N (on days 0, 3, 7, 14 and 28)
	Phase III protocol approved by DCGI - "Randomized, Multi-centric, Open-label, Comparator-controlled study to evaluate the efficacy and safety of RabiMabs administered in conjunction with Vaxirab N for Post-exposure prophylaxis in patients following potential rabies exposure"
Total subjects in Phase 1 and 2 studies: 41	

Monoclonal antibodies have been tested for neutralization of viruses isolated from domestic and wild animals from a variety of countries e.g., dogs from India, Turkey, Ethiopia, Mexico, Nepal etc.; fox from Europe, Eastern Europe, Polar fox; Wolf from Sarajevo; Bat from Europe; variety of animals from US; etc.

Phase III study cont.

Treatment	Treatment arm A: RABIMABs (40 IU/Kg) + Vaxirab N (1 mL) on day 0, 3, 7, 14 and 28. Treatment arm B: Rabies Immunoglobulins (Imogam®) 20 IU/Kg + Vaxirab N (1 mL) on day 0, 3, 7, 14 and 28
Participants	WHO Category III exposure(s) by a suspected rabid animal
No. of subjects	A total 308 subjects including 20% dropout, will be enrolled in a ratio of 1:1 to have 124 subjects in each group i.e., RABIMABs (40 IU/Kg) + Vaxirab N (124) : Rabies Immunoglobulin (Imogam®) + Vaxirab N (124)

Table 2 | Antiviral monoclonal antibodies in clinical development

Antibody	Virus	Antibody isolation technology	Target	Stage of development	Manufacturer	Indication
VIS 410	Influenza virus	Unknown	Influenza virus HA	Phase II	Visterra	Treatment and prevention of influenza A virus infection
MHAA 4549A	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	Genentech	Treatment of influenza A virus infection
CTP27	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	Celltrion	Treatment and prevention of influenza A virus infection
Diridavumab	Influenza virus	Phage display	Influenza virus HA	Phase II	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Treatment and prevention of influenza A virus infection
CR8020	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	Crucell	Treatment and prevention of influenza A virus infection
RG 6024	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase I	Genentech	Treatment of influenza B virus infection
MEDI 8852	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus HA	Phase II	MedImmune	Treatment of influenza A virus infection
TCN 032	Influenza virus	Human B cell isolation	Influenza virus M2e protein	Phase II	Theraclone Sciences; Zenyaku Kogyo	Treatment of influenza A virus infection

- **Influenza virüsünün korunmuş bölgelerini hedefleyen Mab'ler**, bir influenza pandemisinin başlangıcı -aşının bulunabilirliği arasındaki süreyi kısaltabilir
-
- Influenza A'nın **hemagglutinin proteininin** yüksek oranda korunmuş kısmını hedefleyen **nötralize edici birkaç mAb**,
- **influenza alt tipine karşı klinik öncesi iyi tolere edilen** umut veren çalışmalar mevcut
- Bu ajanlar **tedavi ve profilaksi** kullanılabilmesi amaçlanıyor
 - indeks vakaların yakınında bulunan enfekte olmamış kişilere verilirse bulaşmayı önleyebilir
- **MEDI8852 isimli antikorların** enfekte olmamış dağ gelinciğine uygulanması ile H1N1 inf virüsünün bulaşından koruduğu göstermiştir.

Paules CI, Lakdawala S, McAuliffe JM, et al. The hemagglutinin A stem antibody MEDI8852 prevents and controls disease and limits transmission of pandemic influenza viruses. J Infect Dis 2017;216:356-365.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
APRIL 19, 2018
Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases
— Borrowing from History
Hilary D. Marston, M.D., M.P.H., Catharine I. Paules, M.D., and Anthony S. Fauci, M.D.



Safety and efficacy of monoclonal antibody VIS410 in adults with uncomplicated influenza A infection: Results from a randomized, double-blind, phase-2, placebo-controlled study

Ellie Hershberger ^a, Susan Sloan ^a, Kristin Narayan ^a, Catherine A. Hay ^a, Patrick Smith ^b, Frank Engler ^b, Rienk Jeeninga ^c, Saskia Smits ^c, Jose Trevejo ^a, Zach Shriver ^a, David Oldach ^{a,*}

^a Visterra Inc, 275 2nd Avenue, Waltham, MA 02451, USA

^b Certara, Princeton, NJ, USA

^c Viroclinics Biosciences, Rotterdam, the Netherlands

- İnfluenza A virüslerinin hemaglutinin sapına bağlanan geniş ölçüde nötralize edici bir monoklonal antikor olan **VIS410**
- komplikasyonsuz influenza A'lı hastaneye yatırılmamış yetişkin hastalarda VIS410'un güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirilmiş
- 72 saat içinde semptom başlangıcı olan 18 ila 65 yaş arasındaki hastalar, **tek bir intravenöz VIS410** 4000 mg, 2000 mg infüzyonu veya plasebo verilmiş
- 150 hastanın 148'i çalışma ilacını almış ve 138'inin influenza A pozitif olduğu doğrulanmış. Medyan yaş 42; semptom başlangıcından tedaviye kadar geçen medyan süre 42 saat; %93'ü influenza A alt tipi H3N2. Doza (4000 mg, 2000 mg ve plasebo)bağlı olarak hafif şiddette diyare saptandı
- **VIS410, semptom düzelmesi ve virüs replikasyonu üzerinde olumlu etkileri olan, komplike olmayan influenza A'lı erişkinlerde güvenli ve iyi tolere edildi.**



A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of MHAA4549A, a Monoclonal Antibody, plus Oseltamivir in Patients Hospitalized with Severe Influenza A Virus Infection

Jeremy J. Lim,^a Anna C. Nilsson,^b Michael Silverman,^c Nimer Assy,^d Priya Kulkarni,^a Jacqueline M. McBride,^a Rong Deng,^a Chloe Li,^a Xiaoying Yang,^a Allen Nguyen,^a Priscilla Horn,^a Mauricio Maia,^a Aide Castro,^{a*} Melicent C. Peck,^a Joshua Galanter,^a Tom Chu,^a Elizabeth M. Newton,^a Jorge A. Tavel^a

^aGenentech, Inc., South San Francisco, California, USA

^bDepartment of Translational Medicine, Infectious Diseases Research Unit, Lund University, Malmö, Sweden

^cLondon Health Sciences Centre, London, Ontario, Canada

^dGalilee Medical Center, Department of Internal Med A, The Azrieli Faculty of Medicine, Nahariya, Israel

- **MHAA4549A,**
- İnfluenza A virüsü hemaglutinin sapını hedefleyen bir insan monoklonal antikoru olan.
- CRANE çalışması (18 ülkedeki 68 klinik merkez, 166 hasta), şiddetli grip nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda faz 2b randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma
- Hastanede yatan ciddi influenza hastalarda **tek doz iv MHAA4549A + oral oseltamivir'in** güvenliğini ve etkinliğini değerlendirilmiş
- Güvenlik, farmakokinetik ve influenza viral yükü üzerindeki etkiler de değerlendirildi.
-
- MHAA4549A+OTV, plasebo+OTV'ye **kıyasla viral yükü daha fazla azaltmadığı**
- MHAA4549A klinik sonuçları tek başına oral oseltamivir'e göre **etkinlikte bir fark görülmediği**



Phase 2 Randomized Trial of the Safety and Efficacy of MHAA4549A, a Broadly Neutralizing Monoclonal Antibody, in a Human Influenza A Virus Challenge Model

Jacqueline M. McBride,^a Jeremy J. Lim,^a Tracy Burgess,^a Rong Deng,^a Michael A. Derby,^{a*} Mauricio Mala,^a Priscilla Horn,^a Omer Siddiqui,^b Daniel Sheinson,^a Huiyin Chen-Harris,^a Elizabeth M. Newton,^a Dimitri Fillos,^a Denise Nazzari,^a Carrie M. Rosenberger,^a Maikke B. Ohlson,^a Rob Lambkin-Williams,^c Hosnieh Fathi,^c Jeffrey M. Harris,^a Jorge A. Tavel^a
Genentech, Inc., South San Francisco, California, USA^a; Allakos, Inc., San Carlos, California, USA^b; hVIVO, London, United Kingdom^c

- **MHAA4549A**'nın güvenliği ve etkinliği,
- FAZ 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü, doz aralıklı bir çalışmada değerlendirildi.
- 100 gönüllüye influenza aşından 24 ila 36 saat sonra
- plasebo, MHAA4549A tek bir intravenöz doz (400, 1.200 veya 3.600 mg) veya standart bir oral oseltamivir uygulanmış
- Güvenlik, farmakokinetik ve immünojenite açısından değerlendirildi.
- Tedavi amaçlı enfekte popülasyon, viral yük, influenza semptomları ve inflamatuvar biyobelirteçlerdeki değişiklikler açısından değerlendirildi.
- MHAA4549A, tüm deneklerinde iyi tolere edildi.
- 3.600 mg MHAA4549A dozu, kantitatif PCR (%98) ve %50 doku kültürü enfektif dozu kullanılarak belirlenen, plaseboya göre viral yükü önemli ölçüde azaltarak istatistiksel olarak **anlamlı antiviral aktivite** gösterdi
- **Pik viral yük, influenza semptom skorları, mukus ağırlığı ve inflamatuvar biyobelirteçler de azaldı.**

Table 2 | **Antiviral monoclonal antibodies in clinical development**

Antibody	Virus	Antibody isolation technology	Target	Stage of development	Manufacturer	Indication
PRO 140	HIV	Immunization and humanization	CCR5	Phase III	Progenics Pharmaceuticals	Treatment of HIV-1 infection
Ibalizumab	HIV	Immunization and humanization	CD4	Phase III	TaiMed Biologics	Treatment of HIV-1 infection
UB 421	HIV	Immunization and humanization	CD4	Phase II	United Biomedical	Treatment of HIV-1 infection
VRC01-LS	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Prevention of HIV-1 infection
VRC01	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	Treatment of HIV-1 infection
3BNC117-LS	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	Rockefeller University	Treatment of HIV-1 infection
10-1074 and 3BNC117	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	Rockefeller University	Treatment of HIV-1 infection
PGT121	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	International AIDS Vaccine Initiative	Treatment and prevention of HIV-1 infection
PGDM1400 and PGT121	HIV	Human B cell isolation	HIV gp120	Phase I	International AIDS Vaccine Initiative	Treatment and prevention of HIV-1 infection
MB 66	HIV and HSV	Human B cell isolation	HIV gp120 and HSV	Phase I	Mapp Biopharmaceutical	Prevention of HIV-1 and HSV sexual transmission

HIV-mAb tedavileri

- **VRC01**: gp120'nin CD4 bağlayan kısmını hedef alır, enfekte bireylerin hafıza B hücresinden izole edilmiş, Faz 2
- **3BNC117**: env proteinin CD4 bağlayan kısmını hedef alır, Faz 2
- **UB421**: CD4 bağlayan kısmı hedef alır, HIV-1'in hücrelere bağlanmasını ve hücrelere girmesini engeller faz 2
- **10-1074**: gp120'yi hedef alan, Afrikalı enfekte genç donörden izole edilmiş, Faz 1
- **4E10, 2F5, 2G12**: gp41 için spesifik nötralizan mAb, Faz 1
- **PRO 140 (Leronlimab)**: CCR5 reseptörlerini hedef alır, Faz 3
- **Ibalizumab**: anti CD4 mAb, Faz 3

VRC01

VRC01: HIV-1'e özgü geniş ölçüde nötralize edici antikolar, viral replikasyonu durdurarak ve enfekte olmuş hücreleri temizleyerek HIV remiyonunu sağlayabilmesi üzerine yapılan bir çalışma

- ✓ Bangkok, Tayland'daki AIDS Araştırma Merkezinde randomize, çift kör, plasebo kontrollü,
- ✓ ART'nin kesilmesi ve 24 haftaya kadar her 3 haftada bir VRC01 (40 mg/kg) veya plasebo
- ✓ 2016 -2017 arasında, 14'ü VRC01 ve 5 plasebo grubuna olmak üzere 19kişi rastgele atanmış
- ✓ VRC01 monoterapisi iyi tolere edilmiş
- ✓ VRC01'in ve HIV için terapötik hedeflere yönelik çeşitli tedavileri içeren kombinasyon rejimlerinin bir parçası olabilir

Trevor A et al, Safety and efficacy of VRC01 broadly neutralising antibodies in adults with acutely treated HIV (RV397): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial LANCET 2019; 6:E297-E306,

3BNC117

HIV-1 hastalarının antiretroviral tedavisinin kesilmesi, hızlı viral rebound olabilmekte

HIV-1 env 1'in CD4 bağlanma bölgesine karşı geniş ve güçlü bir nötralize edici antikor olan **3 veya 2 hf arayla iki veya dört 30 mg/kg 3BNC117 infüzyonu** değerlendiren faz IIa açık etiketli klinik çalışma

2 infüzyondan sonra 5-9 hafta ve
4 infüzyondan sonra 19 haftaya kadar
ortalama 6.7 ve 9.9 hafta, geçmiş kontroller için 2.6 hafta ile karşılaştırıldığında,
viral reboundda bir gecikme ile ilişkilendirilmiş,

3BNC117 infüzyonun HIV-1 üzerinde güçlü seçici baskı uyguladığı sonucuna varılmış

- Johannes F. Scheid, Joshua A. Horwitz et al. HIV-1 antibody 3BNC117 suppresses viral rebound in humans during treatment interruption. *NATURE* 535, 556–560 (2016)

Effect of Anti-CD4 Antibody UB-421 on HIV-1 Rebound after Treatment Interruption

Chang-Yi Wang, Ph.D., Wing-Wai Wong, M.D.,* Hung-Chin Tsai, M.D., Ph.D., Yen-Hsu Chen, M.D., Ph.D., Be-Sheng Kuo, Ph.D., Shugene Lynn, Ph.D., Jana Blazkova, Ph.D., Katherine E. Clarridge, M.D., Hsiao-Wen Su, Ph.D., Chia-Ying Lin, M.S., Fan-Chen Tseng, Ph.D., Annie Lai, M.S., Fu-Hung Yang, M.S., Chen-Han Lin, M.S., William Tseng, M.S., Hsiao-Yi Lin, M.D., Connie L. Finstad, Ph.D., Flossie Wong-Staal, Ph.D., Carl V. Hanson, Ph.D., Tae-Wook Chun, Ph.D., and Mei-June Liao, Ph.D.

- Tedaviye ara verilen HIV ile enfekte kişilerde UB-421 monoterapisinin güvenliğini, farmakokinetiğini ve antiviral aktivitesini değerlendiren randomize olmayan, açık etiketli bir faz 2 klinik çalışma
- **UB-421**, ART olmaksızın virolojik baskılamayı (8 ila 16 hf sırasında) sürdürdü.

Leronlimab-faz 3 çalışması devam etmekte

Trial	NCT03902522; A Multi-center, Two-Part, Single-Arm, Open Label, 25-Week Trial With PRO 140 in Treatment-Experienced HIV-1 Subjects Phase II/III - completed Location(s): USA Primary study completion date: December 2019
Trial design	Single group assignment, open label
Population	N=25 (estimated); treatment-experienced HIV-1 adults
Intervention(s)	- ART for one week followed by leronlimab 700mg weekly SC Inj. + existing ART for the next week. Subsequently, all subjects will enter the 24-week single-arm, open-label treatment period. During this period, all subjects will receive leronlimab SC injection and Optimized Background Therapy

ORIGINAL ARTICLE

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.

N ENGL J MED 379;7 NEJM.ORG AUGUST 16, 2018

- ✓ İbalizumab: insanlaştırılmış bir IgG4 mAb,
- ✓ CD4'e bağlanarak HIV-1 girişini bloke etmekte
- ✓ 25 haftalık çalışmada **önemli antiviral aktiviteye sahip**
- ✓ ibalizumab virolojik başarısızlığı olan hastalarda in vitro olarak duyarlılıkta azalma riski olabilir

Blair, H.A. Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. Drugs 80, 189-196 (2020).

- ibalizumab, **çoklu ilaca dirençli HIV-1 enfeksiyonu** olan hastalar için **değerli** ve çok ihtiyaç duyulan bir tedavi seçeneğini olabilir

RESEARCH ARTICLE

Neutralization of antibody-enhanced dengue infection by VIS513, a pan serotype reactive monoclonal antibody targeting domain III of the dengue E protein

Yadunanda Budigi^{1,2}*, Eugenia Z. Ong^{3,4}*, Luke N. Robinson⁵, Li Ching Ong⁶, Kirk J. Rowley⁵, Alexander Winnett⁵, Hwee Cheng Tan⁴, Sven Hobbie¹, Zachary Shriver⁵, Gregory J. Babcock⁵, Sylvie Alonso⁶, Eng Eong Ooi^{2,4,6}

1 Visterra Singapore International Pte Ltd, Singapore, Singapore, **2** Infectious Diseases Interdisciplinary Research Group, Singapore-MIT Alliance for Research and Technology, Singapore, Singapore, **3** Experimental Therapeutics Centre, Agency for Science, Technology and Research, Singapore, Singapore, **4** Program in Emerging Infectious Diseases, Duke-NUS Medical School, Singapore, Singapore, **5** Visterra Inc, Cambridge, Massachusetts, United States of America, **6** Department of Microbiology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore



- ✓ VIS513: Dengue virüs E proteinini hedef alan nötrolizan humanize mab
- ✓ Enfekte edilen fare modelinde, VIS513'ün tek terapötik dozunun viral yükü düşürdüğü ve letal enfeksiyonu önlediği gözlenmiş
- ✓ Hayvan modellerinde direnç gösterilmemiş
- ✓ Akut Dengue virüs enfeksiyonunda mab kullanımı ile hızlı virolojik yanıt alınabileceği sonucuna varılmış

Ebola



HHS Public Access

Author manuscript

N Engl J Med. Author manuscript; available in PMC 2017 April 13.

Published in final edited form as:

N Engl J Med. 2016 October 13; 375(15): 1448–1456. doi:10.1056/NEJMoa1604330.

A Randomized, Controlled Trial of ZMapp for Ebola Virus Infection

The PREVAIL II Writing Group, for the Multi-National PREVAIL II Study Team*

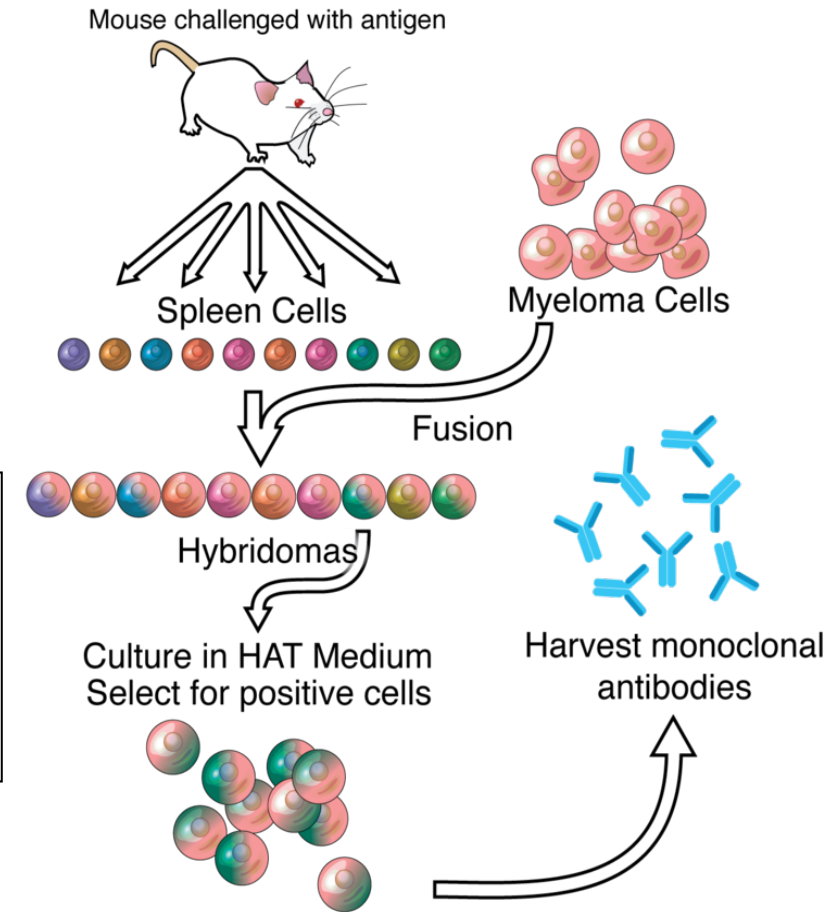


Mechanisms of
ZMab, a

Journal of Virology

November 2015 Volume 89 Number 21 e ZMapp,

Edgar Davidson, Christopher Bryan, Rachel H. Fong, Trevor Barnes, Jennifer M. Pfaff, Manu Mabila, Joseph B. Rucker, Benjamin J. Doranz
Integral Molecular, Philadelphia, Pennsylvania, USA



- **Zmapp:** 3 kimerik monoklonal antikorum optimize kombinasyonu, 2014/2015 Ebola salgınında özel onay ile kullanıldı, Faz 1

- Batı Afrika'daki **2014-2016 Zaire ebolavirüs salgını**, mAb'lerin tedavi **Üç fare-insan kimerik antikorunun** bir "**kokteyli**" olan **ZMapp**, insan olmayan primatlarda etkinlik göstermiş az miktarlarda olduğu için insanlarda değerlendirilmemiş
- **Şubat 2015'te, enfekte hastalarda randomize, kontrollü bir çalışma başlatılmış** ancak Ebola enfeksiyonu **insidansı düştükçe**, deneme azaldı ve çalışma **istatistiksel anlamlılığa ulaşamamış** yine de **sınırlı veri analizinde yararlı** olduğunu gösterilmiş
- Gelecekteki salgınlarda Ebola tedavisi için temel olabilecek **çoklu Ebola antikorlarını izole edilmiş**
- Bu antikor adaylarından bazıları (kokteyl yerine) tek bir mab ile koruma sağlayabilir ve üretim süreçlerini basitleştirilip maliyetleri azaltabilme aşamalarına gelmiştir



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

pective
APRIL 19, 2018

Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases — Borrowing from History

Hilary D. Marston, M.D., M.P.H., Catharine I. Paules, M.D., and Anthony S. Fauci, M.D.

Anti-EBOV Rekombinant Antikoru (Porgaviximab) (CAT#: TAB-462CQ)

Porgaviximab - Mapp Biyofarmasötikler

Anti-Ebola monoklonal antikoru - Mapp Pharmaceuticals; anti-EBOV-c2G4; c2G4-N;ZMapp

Table 2 | Antiviral monoclonal antibodies in clinical development

Antibody	Virus	Antibody isolation technology	Target	Stage of development	Manufacturer	Indication
Porgaviximab	Ebola virus	Immunization and chimerization	Viral Env glycoprotein	Phase I and II	Mapp Bio-pharmaceutical; LeafBio	Treatment of Ebola virus infection after exposure

Demokratik Kongo Cumhuriyeti'ndeki 2018-19 Ebola salgını sırasında kullanılan ZMapp kokteyli, Dünya Sağlık Örgütü tarafından MEURI etik protokolü kapsamında acil kullanım için değerlendirmiş "ZMapp'in faydalarının risklerinden daha ağır bastığını" kabul ederken, lojistik zorluklar, özellikle de dağıtım ve depolama için bir soğuk zincir gerektirmesi gibi zorluklar sunduğunu belirtmiş

Ağustos 2019'da, Demokratik Kongo Cumhuriyeti'nin ulusal sağlık yetkilileri, DSÖ ve Ulusal Sağlık Enstitüleri, ZMapp'i [atoltivimab/maftivimab/odesivimab](#) ve ansuvimab hariç diğer tüm Ebola tedavileriyle birlikte kullanmayı bırakacaklarını açıklamışlar

[atoltivimab/maftivimab/odesivimab](#) ve ansuvimab ile tedavi edilmeyen hastaların **daha yüksek ölüm oranlarına atıfta bulunan ve** devam eden klinik araştırmalar bildirmişler

Ekim 2020'de FDA, Zaire ebola virüsünün neden olduğu enfeksiyonun tedavisi için [atoltivimab/maftivimab/odesivimab'](#) **onaylanmış**

Hepatit C –mab

- HCV zarfını hedefleyen nötralize edici bir insan monoklonal antikoru **MBL-HCV1** çalışmalar kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle karaciğer nakli yapılan hastalarda yapılmakta ve faz 2 aşamasında

Open Label Study of the Efficacy and Safety of MBL-HCV1 in Combination With Oral Direct-Acting Antivirals in Patients Undergoing Liver Transplantation for Hepatitis C (MBL-HCV1)

2017 yılında yayınlanan çalışmada Karaciğer transplantasyondan hemen sonraki dönemde tek bir oral doğrudan etkili antiviral ile birleştirilmiş **peri-transplant immünoprofilaksinin** HCV nüksünü önleyebileceğini göstermiş.

[Smith HL, et al.. Prevention of allograft HCV recurrence with peri-transplant human monoclonal antibody MBL-HCV1 combined with a single oral direct-acting antiviral: A proof-of-concept study. J Viral Hepat. 2017;24\(3\):197-206.](#)

Hepatit C- mab

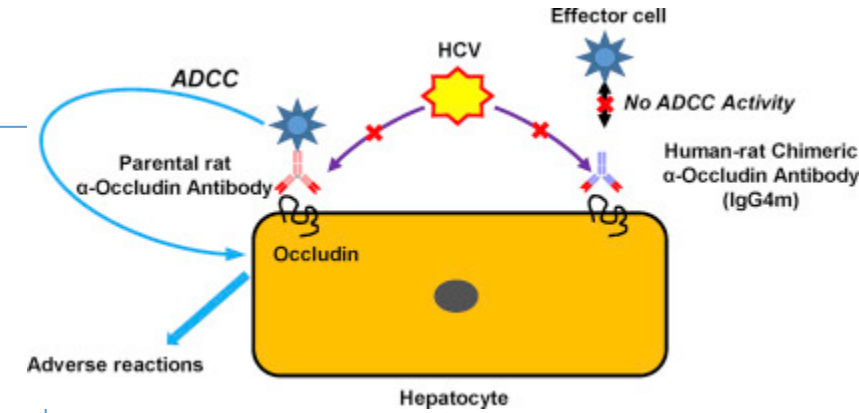
Format: Abstract

J Virol. 2018 Feb 7. pii: JVI.02258-17. doi: 10.1128/JVI.02258-17. [Epub ahead of print]

Monoclonal antibodies against occludin completely prevented hepatitis C virus infection in a mouse model.

Shimizu Y^{1,2}, Shirasago Y¹, Kondoh M³, Suzuki T⁴, Wakita T⁵, Hanada K¹, Yagi K⁶, Fukasawa M⁷.

Full text links



HHS Public Access

Author manuscript

Nature. Author manuscript; available in PMC 2009 October 15.

Published in final edited form as:

Nature. 2009 February 12; 457(7231): 882–886. doi:10.1038/nature07684.

Human occludin is a hepatitis C virus entry factor required for infection of mouse cells

Alexander Ploss^{1,*}, Matthew J. Evans^{1,2,*}, Valeriya A. Gaysinskaya¹, Maryline Panis¹, Hana You¹, Ype P. de Jong^{1,3}, and Charles M. Rice^{1,†}

¹ Center for the Study of Hepatitis C, The Rockefeller University, New York, New York, USA.

- Hepatit C virüsünün konak hücreye girmesinde sıkı kavşak proteini **Occludin'in** varlığına bağlıdır
- Genetik immünizasyon mühendisliği kullanarak 4 adet fare **anti-Occludin mAb** oluşturulmuş
- Occludin invivo ve invitro ortamlarda yüksek afinite ile bağlandıkları, toksisite olmadan HCV enfeksiyonunu inhibe ettikleri görülmüş
- Anti okludin mAb'ların **HCV tedavisinde direkt etkili antivirallerle kombine** kullanılabileceği belirtilmiş



Human-rat chimeric anti-occludin monoclonal antibodies inhibit hepatitis C virus infection

Yoshimi Shimizu ^{a, b}, Kohei Yoneda ^c, Yoshitaka Shirasago ^a, Takeru Suzuki ^{a, d}, Minoru Tada ^e, Akiko Ishii-Watabe ^e, Kazuo Sugiyama ^f, Tetsuro Suzuki ^g, Takaji Wakita ^h, Kiyohito Yagi ^c, Masuo Kondoh ^{c, *}, Masayoshi Fukasawa ^{a, **}

^a Department of Biochemistry and Cell Biology, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, 162-8640, Japan

^b Department of Pharmaceutical Sciences, Teikyo Hasei University, Tokyo, 164-8530, Japan

^c Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, Osaka, 565-0871, Japan

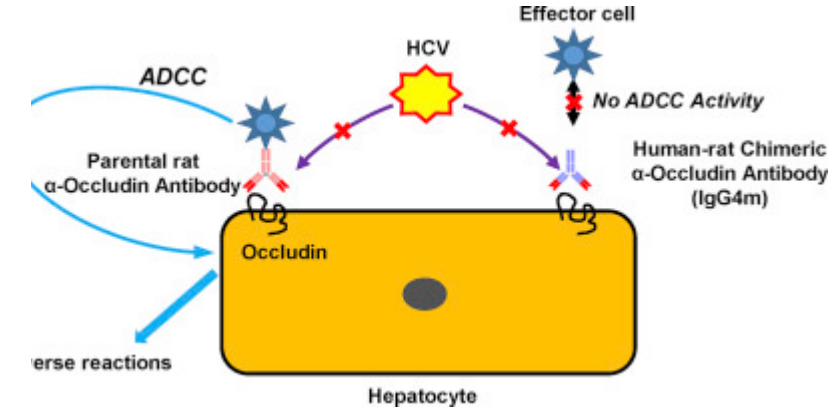
^d Department of Biological Science and Technology, Tokyo University of Science, Tokyo, 125-8585, Japan

^e Division of Biological Chemistry and Biologicals, National Institutes of Health Sciences, Kanagawa, 210-9501, Japan

^f Gyotoku General Hospital, Chiba, 272-0103, Japan

^g Department of Infectious Diseases, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka, 431-3192, Japan

^h Department of Virology II, National Institute of Infectious Diseases, Tokyo, 162-8640, Japan



- Daha önce in vitro ve in vivo olarak HCV enfeksiyonunu güçlü bir şekilde önleyen sıçan anti-OCLN monoklonal antikorları (mAb'ler) üretilmişti.
- klinik uygulamaya yönelik olarak genetik mühendisliği kullanılarak, yapısal stabiliteye sahip insan-sıçan **kimerik IgG4m anti-OCLN mAb'leri** başarıyla oluşturulmuş
- Elde edilen monoklonal antikör in vitro HCV enfeksiyonunu güçlü bir şekilde inhibe etmiş
- İnsan-sıçan kimerik anti-OCLN mAb'lerinin IgG4m formlarının, pan-genotipik anti-HCV aktivitesine sahip konakçıyı hedefleyen antivirallerin potansiyel aday molekülleri olabileceğini göstermektedir.

- mab'ler, **Zika virüsü** için , yüksek risk altındaki kişiler(**hamile**) **profilakside** (pasif bağışıklama) kullanılabilir
- Gebelik **fare modellerinde**, Zika virüsü **zarf proteinini hedefli**, nötralize edici etkisi güçlü antikorun uygulanmasının fareleri **konjenital Zika sendromundan koruduğu gösterilmiş**
- Bu araştırma, hem fare gebelik modellerinin karakterizasyonunu hem de etkili antikorların izolasyonunu ve üretimini gerektirmiş ve yine de insanlarda Zika-mikrosefali bağlantısının tanınmasından sonraki aylar içinde sonuçlar alınmış

Sapparapu G, Fernandez E, Kose N, et al. Neutralizing human antibodies prevent Zika virus replication and fetal disease in mice. NATURE 2016;540:443-447.



The **NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE**
Monoclonal Antibodies for Emerging Infectious Diseases
— Borrowing from History

Hilary D. Marston, M.D., M.P.H., Catharine I. Paules, M.D., and Anthony S. Fauci, M.D.

Objective
APRIL 19, 2018

COVID-19- mab

- COVID-19'u tedavi etmek için terapötik mAb'ler, iyileşen hastalardan izole edilen B hücrelerinin sıralanmasıyla hızla (aylar içinde) üretildi.
- **Bamlanivimab** :
- COVID-19 Acil Kullanım İzni **Kasım 2020**
- Bamlanivimab yalnızca E484K ve/veya L452R SARS-CoV-2 varyantlarını içeren soyların bilinen veya doğrulanmış düşük prevalansının olduğu bölgelerde kullanılabileceği bildirildi
- Ancak FDA, **16 Nisan 2021'den** geçerli olmak üzere ABD'de bamlanivimab monoterapisi için Acil kullanım izni iptal etti.

COVID-19 tedavisinde ve önlenmesinde monoklonal antikorlar için kriterler ^[1-5]

- Amerika Birleşik Devletleri'nde, şiddetli COVID-19'a ilerleme riski yüksek olan seçilmiş bireylerde COVID-19'un tedavisi ve maruziyet sonrası önlenmesi için EUA'ya birkaç monoklonal antikor verilmiştir (aşağıdaki kriterlere bakınız).
- Tedavi için monoklonal antikorlara yalnızca semptomatik ancak hafif ila orta derecede enfeksiyonu olan hastalarda izin verilir (örneğin, ek oksijen gerektirmeyen veya kronik ek oksijen alıyorsa, artan oksijen gereksinimi olmayan).

monoklonal antikor	gösterge	Yaş aralığı	Ayar	EUA başına uygulama zamanlaması	Omicron varyantının etkisi*
sotrovimab	Hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi	•yetişkinler •≥12 yaşında ve ≥40 kg ağırlığındaki ergenler	Hastanede yatmayan hastalar	Semptom başlangıcından ≤10 gün sonra	Aktif kalır
bebtelovimab	Diğer tedavileri kullanamayan hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi	•yetişkinler •≥12 yaşında ve ≥40 kg ağırlığındaki ergenler	Hastanede yatmayan hastalar	Semptom başlangıcından ≤7 gün sonra	Aktif kalır
Casirivimab- imdevimab	Hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi	•yetişkinler •≥12 yaşında ve ≥40 kg ağırlığındaki ergenler	Hastanede yatmayan hastalar	Semptom başlangıcından ≤10 gün sonra	Etkin değil – Omicron'un baskın olduğu yerlerde kullanmayın
	Aşılanmamış veya yetersiz aşı yanıtına sahip olması beklenen yüksek riskli hastaların maruziyet sonrası profilaksisi	•yetişkinler •≥12 yaşında ve ≥40 kg ağırlığındaki ergenler	Herhangi	Maruz kaldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede	Etkin değil – Omicron'un baskın olduğu yerlerde kullanmayın

COVID-19 tedavisinde ve önlenmesinde monoklonal antikorlar için

Kriterler

monoklonal antikor	gösterge	Yaş aralığı	Ayar	EUA başına uygulama zamanlaması	Omicron varyantının etkisi*
Bamlanivimab-etesevimab	Hafif/orta derecede enfeksiyonu olan yüksek riskli hastaların tedavisi	•yetişkinler •ergenler •Çocuklar (yeni doğanlar dahil)	•Hastanede yatmayan hastalar •Hastanede yatan çocuklar ≤2 yıl	Semptom başlangıcından ≤10 gün sonra	Etkin değil – Omicron'un baskın olduğu yerlerde kullanmayın
	Aşılanmamış veya yetersiz aşı yanıtına sahip olması beklenen yüksek riskli hastaların maruziyet sonrası profilaksisi	•yetişkinler •ergenler •Çocuklar (yeni doğanlar dahil)	Herhangi	Maruz kaldıktan sonra mümkün olan en kısa sürede	Etkin değil – Omicron'un baskın olduğu yerlerde kullanmayın
Tixagevimab-cilgavimab	Orta ve ileri derecede bağışıklığı baskılanmış hastalarda veya aşı kontrendikasyonu olan kişilerde ön temas profilaksisi	•yetişkinler •≥12 yaşında ve ≥40 kg ağırlığındaki ergenler	Herhangi		Aktif kalır, ancak düşük seviyelerde

Monoklonal antikor kullanımı kriterlerini karşılayan yüksek riskli özellikler [¶]

İleri yaş (≥65 yaş)

Obezite veya fazla kilolu olma (örneğin, BMI >25 kg/m² olan yetişkinler veya 12-17 yaşları arasında BMI ≥85^{persentil} olan yaşa ve cinsiyete göre)

Gebelik

Kronik böbrek hastalığı

Şeker hastalığı

İmmüno-supresyon (bağışıklık baskılayıcı hastalık veya tedavi)

Kardiyovasküler hastalık (doğuştan kalp hastalığı dahil) veya hipertansiyon

Kronik akciğer hastalıkları (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım [orta ila şiddetli], interstisyel akciğer hastalığı, kistik fibroz, pulmoner hipertansiyon)

Orak hücre hastalığı

Nörogelişimsel bozukluklar (örneğin, serebral palsi) veya tıbbi karmaşıklığa neden olan diğer tıbbi açıdan karmaşık durumlar (genetik veya metabolik sendromlar ve konjenital anomaliler)

Tıpla ilgili bir teknolojiye bağımlılık (örneğin, trakeostomi, gastrektomi veya pozitif basınçlı ventilasyon [COVID-19 ile ilişkisi olmayan])

Bakteri-mAb

- ✓ Bakterilere karşı bazı mAb'ler hem profilaktik hem de terapötik olarak işlev görebilir (örneğin, **Bacillus anthracis**'in koruyucu antijen alanını veya **Clostridioides difficile** toksinlerinden birini hedefleyerek)
- ✓ mAb'ler, korunmuş hemaglutinin'i hedefleyenleri içerir
 - ✓ **Haemophilus influenzae**'nin etkili bir mAb geliştirilmedi
- ✓ 2018 makalesinde patojenlere yönelik mAb'lerin yüksek maliyetleri ve parenteral uygulama gereksinimleri nedeniyle rutin olarak kullanılması pek olası görünmemekte

Bacillus anthracis monoklonal antikorudur.

- Raxibacumab, şarbon toksininin bir bileşeni olan koruyucu antijene karşı yönlendirilmiş bir insan IgG1lambda monoklonal antikorudur
- Tavşanlarda ve maymunlarda yürütülen toplam dört randomize, plasebo kontrollü çalışma raxibacumabın etkinliğini değerlendirildiği çalışma
- Tek doz raxibacumab, semptomatik inhalasyon şarbonu olan tavşanlarda ve maymunlarda sağkalımı iyileştirdiği saptanmış

[Thi-Sau Migone](#) et al. Raxibacumab for the treatment of inhalational anthrax [N Engl J Med 2009;361:135-44.](#)

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all of the information needed to use RAXIBACUMAB safely and effectively. See full prescribing information for RAXIBACUMAB.

RAXIBACUMAB injection, for intravenous use
Initial U.S. Approval: 2012

INDICATIONS AND USAGE

Raxibacumab is indicated for the treatment of adult and pediatric patients with inhalational anthrax due to *Bacillus anthracis* in combination with appropriate antibacterial drugs, and for prophylaxis of inhalational anthrax when alternative therapies are not available or are not appropriate. (1)

ANTHIM[®] (obiltoxaximab)

- Bacillus anthracis toksininin koruyucu antijenini ile bağlayan bir monoklonal antikor
- ANTHIM, intravenöz enjeksiyon için 600 mg/6mL (100 mg/mL) içeren tek dozluk flakonlarda steril, koruyucusuz olarak sağlanır
- ANTHIM[®] (obiltoxaximab), uygun antibakteriyel ilaçlarla kombinasyon halinde Bacillus anthracis'e bağlı inhalasyon şarbonunun tedavisi için yetişkin ve pediatrik hastalarda endikedir
- ANTHIM, yalnızca inhalasyonel şarbonun önlenmesine yönelik yararı, ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaksi riskinden daha ağır bastığında profilaksi için kullanılmalıdır.

Bezlotoksumab

- ❖ Bezlotoksumab, **Ekim 2016'da FDA** tarafından onaylandı
- ❖ SOC antibiyotiklerle birlikte yüksek riskli yetişkinlerde tekrarlayan CDI'nin önlenmesi için onaylanan
- ❖ ***C. difficile* toksin B'ye karşı ilk insanlaştırılmış monoklonal antikor**
- ❖ Bezlotoksumab, 60 dakika boyunca önerilen 10 mg/kg dozunda tek seferlik infüzyon şeklinde verilir
- ❖ Bezlotoksumab yaklaşık 18 günlük bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir, bu da tek seferlik infüzyondan sonra 3 aya kadar ölçülebilir antikor konsantrasyonlarına dönüşür

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

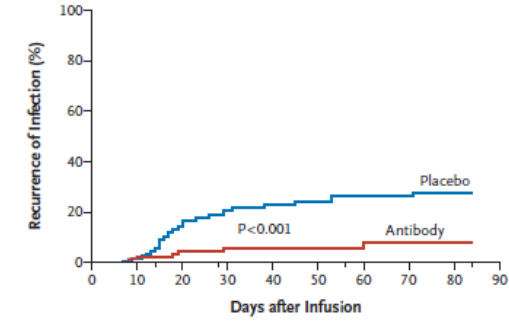
JANUARY 21, 2010

VOL. 362 NO. 3

Treatment with Monoclonal Antibodies against *Clostridium difficile* Toxins

Israel Lowy, M.D., Ph.D., Deborah C. Molrine, M.D., M.P.H., Brett A. Leav, M.D., Barbra M. Blair, M.D., Roger Baxter, M.D., Dale N. Gerding, M.D., Geoffrey Nichol, M.B., Ch.B., William D. Thomas, Jr., Ph.D., Mark Leney, Ph.D., Susan Sloan, Ph.D., Catherine A. Hay, Ph.D., and Donna M. Ambrosino, M.D.

ABSTRACT



No. at Risk	0	10	20	30	40	50	60	70	80	84
Antibody	101	93	89	85						
Placebo	99	77	66	62						

Figure 1. Time to Recurrence of *Clostridium difficile* Infection (CDI).

The cumulative percentages of 32 patients with laboratory-documented recurrent CDI during the 84-day study period are shown for the two study groups: 7% in the antibody group and 25% in the placebo group. Five patients had a second episode of CDI recurrence: two in the antibody group and three in the placebo group. The P value was calculated by means of the log-rank test.

- **Monoklonal antikor** tedavisi ise *C. difficile* enfeksiyonlarında rekürrenslere karşı koruyucu toksin A antikor seviyesini arttırarak etkili olabilmektedir.
- 200 hastalık bir çalışmada metronidazol ve vankomisin tedavilerinin yanına eklendiğinde rekürrens riskin azaltmaktadır(%25'ten %7'ye) düşürdüğü gösterilmiş

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 26, 2017

VOL. 376 NO. 4

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection

M.H. Wilcox, D.N. Gerding, I.R. Poxton, C. Kelly, R. Nathan, T. Birch, O.A. Cornely, G. Rahav, E. Bouza, C. Lee, G. Jenkin, W. Jensen, Y.-S. Kim, J. Yoshida, L. Gabryelski, A. Pedley, K. Eves, R. Tipping, D. Guris, N. Kartsonis, and M.-B. Dorr, for the MODIFY I and MODIFY II Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Clostridium difficile is the most common cause of infectious diarrhea in hospitalized patients. The authors' full names, academic de-

Farmakolojik özellikler, plaseboya kıyasla bezlotoksumab verilen CDI hastalarında CDI nüksetme oranlarının azaldığını gösteren 2655 hastayı içeren randomize, çift-kör, plasebo kontrollü faz III klinik çalışmaya (MODIFY I/II) gösterilmiş Standart tedavinin yanında tek doz bezlotoxumabın, rekürren enfeksiyon oranlarını anlamlı derecede azalttığı gösterildi

- ✓ CDI ile ilişkili hastaneye yeniden yatış dışında,
 - ✓ Tekrarlayan CDI riski altındaki önceden belirlenmiş alt gruplarda da etkililik ölçülmüştür
 - ✓ Ayrıca 65 yaşından büyük yaş, CDI öyküsü, zayıf bağışıklık, şiddetli CDI ve belirli virulent suşlarla enfeksiyon (ribotipler 027/078/244) dahil olmak üzere
- SOC antibiyotikler : vankomisin (%48), metronidazol (%47) fidaksomisin (%4)'den
SOC antibiyotikleri + 60 dakikalık bir intravenöz bezlotoxumab (10 mg/kg)

Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients at Increased Risk for Recurrence

Dale N. Gerding,¹ Ciaran P. Kelly,² Galia Rahav,³ Christine Lee,^{4,5} Erik R. Dubberke,⁶ Princy N. Kumar,⁷ Bruce Yacyshyn,⁸ Dina Kao,⁹ Karen Eves,¹⁰ Misoo C. Ellison,¹¹ Mary E. Hanson,¹² Dalya Guris,¹⁰ and Mary Beth Dorr¹⁰

¹Department of Veterans Affairs, Edward Hines Jr Veterans Affairs Hospital, Illinois; ²Gastroenterology Division, Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ³Infectious Diseases, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, and Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Israel; ⁴Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of British Columbia, Vancouver, and ⁵McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁶Division of Infectious Diseases, Washington University School of Medicine, St Louis, Missouri; ⁷Division of Infectious Diseases and Travel Medicine, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.; ⁸Division of Digestive Diseases, University of Cincinnati, Ohio; ⁹Department of Medicine, Division of Gastroenterology, University of Alberta, Edmonton, Canada; and ¹⁰Clinical Research, Infectious Diseases, ¹¹Late Development Statistics, Biostatistics, and ¹²Global Scientific and Medical Publications, Infectious Diseases, Merck & Co, Inc, Kenilworth, New Jersey

- Yaş ≥65, CDI geçmişi, immunsupresyon, şiddetli CDI ve ,
- ribotip 027/078/244,
 - ✓ 12 hafta içinde rCDI, FMT
 - ✓ 30 günlük tüm nedenlere yatışlar
 - ✓ 30 ve 90 gün sonra mortalite (n=100, %75.6)
- Risk faktörlerinin sayısı arttıkça rekurrens CDI oranı artmış
 - (1 risk faktörü: %31,3; ≥3 risk faktörü: 46.1%).
- **Bezlotoksumab**, rCDI için risk faktörleri olan katılımcılarda rCDI, fekal mikrobiyota transplantasyonları ve CDI ile ilişkili 30 günlük yeniden kabul oranlarını azalttığı saptanmış

Özellikle risk faktörlü kişilere önerilmekte

Novel, Broadly Reactive Anticapsular Antibodies against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Protect from Infection

Elizabeth Diago-Navarro,^a Michael P. Motley,^{a,b} Gonzalo Ruiz-Peréz,^c Winnie Yu,^a Julianne Austin,^a Bruna M. S. Seco,^d Guozhi Xiao,^d Aniska Chikhalya,^b Peter H. Seeberger,^d Bettina C. Fries^{a,b}

^aDepartment of Medicine, Infectious Disease Division, Stony Brook University, Stony Brook, New York, USA
^bDepartment of Molecular Genetics and Microbiology, Stony Brook University, Stony Brook, New York, USA
^cUniversidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, Spain
^dDepartment of Biomolecular Systems, Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Potsdam, Germany

Sonraki yıllar için çok ilaca dirençli bakterilerin tedavisi için de bir seçenek olabilir

- Çalışmada *K.pneumoniae* inoküle edilen farede ST258 klonunun kapsül polisakkaritini hedef alan monoklonal antikor üretilmiş
- Biyofilm inhibisyonu, kompleman aktivasyonu, nötrofillerin aktivasyonu, opsonofagositozisi sağladıkları, bakteri yayılımını önledikleri ve bakteri ölümüne yol açtıkları gösterilmiş
- Kapsül polisakkaritini hedef alan mAb ve aşuların üretiminin multidirençli *K.pneumoniae* enfeksiyonlarını önleme ve tedavisinde etkili olacağı sonucuna varılmış

Monoclonal antibodies for infectious disease and toxins

Fungal

Human • Efungumab[†]

Viral

Human • Ansuvimab Atoltivimab (+maftivimab/odesivimab) Bamlanivimab[†] (+etesevimab)[†] Bebtelovimab[§]
Casirivimab[†] (+imdevimab) Cilgavimab[†] (+tixagevimab)[†] Diridavumab[§] Etesevimab[†] Exbivirumab[§]
Foravirumab[§] Imdevimab[†] (+casirivimab) Libivirumab[§] Maftivimab Odesivimab Rafivirumab[§]
Regavirumab[§] Regdanvimab Sevirumab[†] Sotrovimab Suptavumab Tixagevimab[†] (+cilgavimab)[†] Tuvirumab[§]
Nirsevimab[†]

Chimeric • Cosfrovimab Larcaviximab Porgaviximab

Humanized • Felvizumab[§] Lenvervimab[†] Motavizumab[†] Palivizumab Suvizumab[§]

Bacterial

Human • Nebacumab Panobacumab[§] Raxibacumab

Mouse Edobacomab[§]

Chimeric • Pagibaximab[†]

Humanized • Tefibazumab[†]

Toxin

Human • Actoxumab[§] Bezlotoxumab Suvratoxumab

Chimeric • Obiltoxaximab

Humanized • Urttoxazumab[§]

• #WHO-EM[†] Withdrawn from market Clinical trials: [†]Phase III [§]Never to phase III



Teşekkür ederim