

# Preuve du concept de protection par les anticorps hyperimmuns *in vivo*

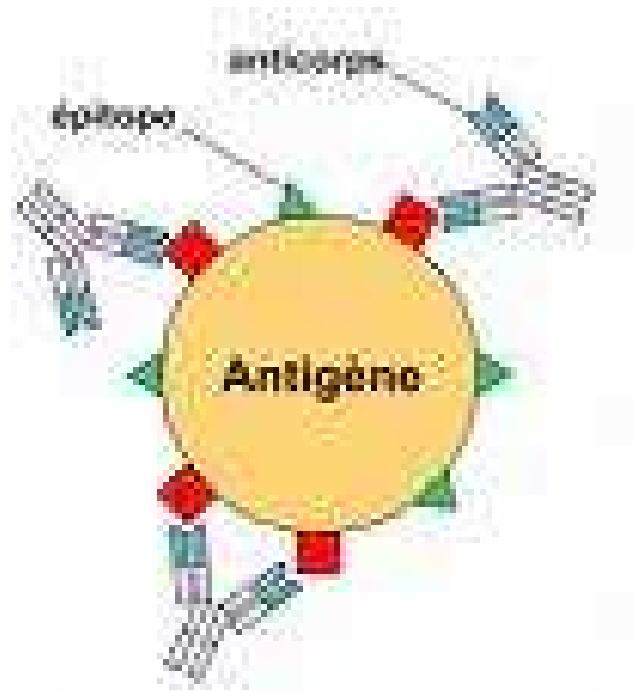
## Traitement

(après amniocentèse)

31 vs 14 FE :  
200UI

3% vs 50%  
Symptomatiques  
à 2 ans

OR 0,02 (CI95 -00-0,15)



(Nigro *et al*, *NEJM* 2005)

## Prévention

(Diagnostic de Primo-infection)

37 vs 47 FE  
100 UI

6% vs 40%  
Symptomatiques  
à 2 ans

OR 0,32 (CI95 0,10-0,94)

Corrélation avec les résultats anatomopathologiques à l'examen des placentas

# Les pessimistes

- Difficultés des essais vaccinaux randomisés :
  - La primo-infection est un événement rare
  - 1 foetus sur 3 est infecté
  - 1 enfant contaminé sur dix est symptomatique
- La population nécessaire à un essai randomisé en population générale sur les jeunes femmes nécessiterait
  - jusqu'à 50940 femmes pour montrer une différence de 50 % sur le nombre d'enfants atteints
  - 700 femmes pour une différence de 50% de primo-infection si on considère un taux de 12% de primo-infections dans cette population.
- La primo-infection ne signifie pas transmission
- Le choix des critères de jugement est donc essentiel

# Les optimistes : vers un vaccin gB?

- Cibler l'événement le plus fréquent : la primo-infection
- Avec un objectif accessible : transformer 50% des femmes CMV - séronégatives en séropositives, ce qui nécessite des effectifs de moins de 1000 femmes
- Prendre pour population-cible les femmes séronégatives ayant déjà un enfant en bas âge, qui sont plus à risque de primo-infection (12-50%)
- Le vaccin idéal serait sous-unitaire et adjuvanté pour obtenir une réponse puissante et rapide en anticorps neutralisants contre une protéine majeure de la réponse humorale comme la gB



# Modèles animaux



## Cobaye infecté par le GP CMV.

- Meilleur modèle pour l'étude du passage trans-placentaire du CMV
  - Physiopathologie proche : viremie, mononucléose, splénomégalie, lymphadénopathies
  - Structure des placentas identique
  - Gestation longue : 65-70 jours divisée en trois périodes
  - Transmission transplacentaire 30-50% en cas de primo-infection
  - Infection congénitale chez les nouveaux-nés
- Méthodes disponibles pour mesurer la réponse immunitaire cellulaire et humorale
- Mais pas de réplication de l'HCMV dans ce modèle
- Modèle coûteux et difficile « d'entretien » mais possibilité d'essai de tous les schémas vaccinaux
- **Vaccins gB recombinants et ADN :**
  - Diminution transmission maternofoetale (corrélée à la virémie)
  - Charge virale plus basse et rôle protecteur d'une réponse AC neutralisante
- **Vaccin UL83 (pp65)**
  - Pp65 ADN : Pas d'impact sur la transmission
  - Pp65 alphavirus : induction de réponses CTL protectrices (J Virol 2008 41:224-230)

# Stratégies vaccinales explorées chez l'homme

| Vaccin                   | avantages   | inconvénients  | Stade de développement  |
|--------------------------|---|--|---|
| Virus vivant atténué     | <p>Production d'anticorps neutralisants et réponses CTL</p> <p>Pas de latence pas d'excrétion prolongée</p> | <p>Over atténuation (Towne)</p> <p>CI femmes enceintes/ID Glioblastome? =&gt; arrêt du développement</p> | <p><b>Towne : ph II (Adler, 1998)</b><br/>Pas de protection des receveurs de rein mais diminution des maladies à CMV<br/>Absence de protection des jeunes femmes séronégatives</p> <p><b>Chimère Towne-Toledo : ph I</b><br/>pas d'immunisation humorale ou cellulaire (Heineman, 2006)</p> |
| ADN<br>gB-pp65           | Réponse humorale et cellulaire  | Sécurité?<br>peu immunogènes   | Phase II en allogreffe de moelle (Vical)<br>(Temperton, 2006, Schleiss,   |
| Canarypox<br>gB, pp65    | Pas de réplication chez l'homme<br>Réponses cellulaires T   | Peu immunogène<br>Prime-boost stratégies   | <b>Phase I</b><br>(Berencsi, 2001, Bernstein, 2002)   |
| Alphavax gB-pp65-IE      | Réponse humorale et cellulaire  |  | <b>Phase I</b>  |
| gB recombinante purifiée | Réponse humorale anticorps neutralisants<br><br>Profil de Tolérance   | Peu de réponse cellulaire<br>Nécessite un adjuvant MF59  | <b>Phase II</b> chez la femme jeune : prévention 50% (Pass et al., 2009)<br><b>Phase II</b> en transplantation  |

# Les essais décisifs du vaccin gB

ORIGINAL ARTICLE

## Vaccine Prevention of Maternal Cytomegalovirus Infection

Robert F. Pass, M.D., Changpin Zhang, M.D., Ashley Evans, M.D.,  
Tina Simpson, M.D., William Andrews, M.D., Meei-Li Huang, Ph.D.,  
Lawrence Corey, M.D., Janie Hill, R.N., Elizabeth Davis, R.N., M.P.H.,  
Cynthia Flanigan, B.S., and Gretchen Cloud, M.S.

(New Engl J Med, 2009)

# A Phase II, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial of Recombinant CMV gB Vaccine in Postpartum Women

- Vaccines:
  - CMV gB, 20 µg (Sanofi Pasteur) with MF59 (Novartis)
  - Saline placebo
  - Schedule: 0, 1, and 6 months
- Population: Healthy CMV seronegative women within 12 months of birth of a newborn
- Screening on post-partum wards
- Study sites:
  - UAB, Birmingham
  - UA College of Community Health Sciences, Tuscaloosa

(Courtesy of R Pass)

## Phase II CMV gB Vaccine: Methods

- Randomization – vaccine:placebo = 1:1
- Primary endpoint: time to CMV infection
- Sample size: 400
  - hypothesis of 50% efficacy
  - $\alpha \leq 0.05$  and power  $\geq 0.80$
- Primary statistical method: life table analysis (Kaplan-Meier) and log rank test
- Scheduled review of efficacy by DSMB with preset stopping rules

(Courtesy of R Pass)

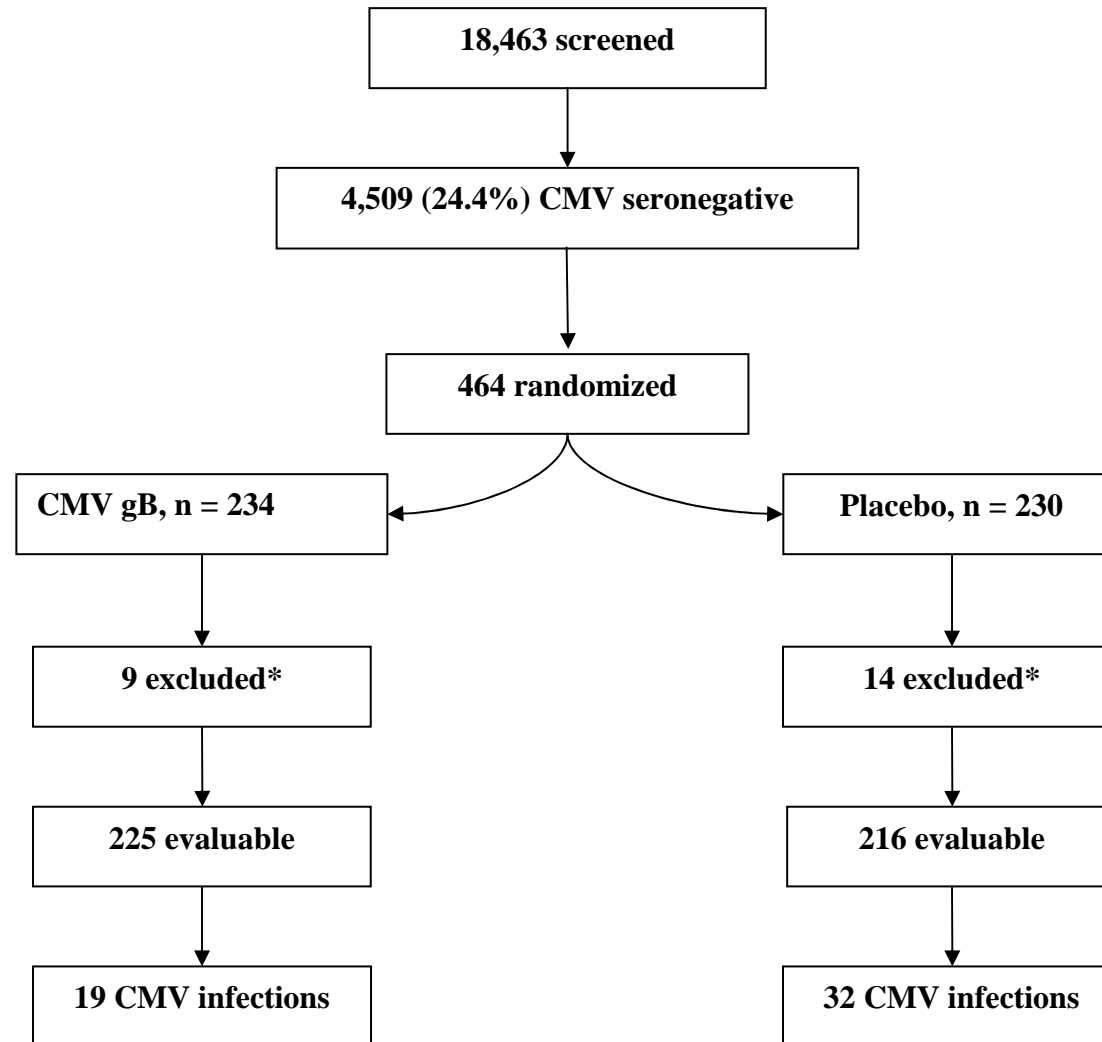
# CMV gB Vaccine: Laboratory Methods

- Screening & visit 1: Axsym® System CMV IgG (Abbott Laboratories)
- CMV infection screening: gB absorbed CMV IgG\* quarterly through 17 visits (3.5 years)
- CMV infection confirmation:
  - Virus culture (saliva, urine or vaginal swab)
  - Real time PCR (blood, serum, saliva, urine or vaginal swab)
  - Western Blot (*recomBlot* CMV, Mikrogen, Neuried, Germany)

\*Zhang & Pass, Detection of cytomegalovirus infection during clinical trials of glycoprotein B vaccine. *Vaccine* 23:507-10, 2004.

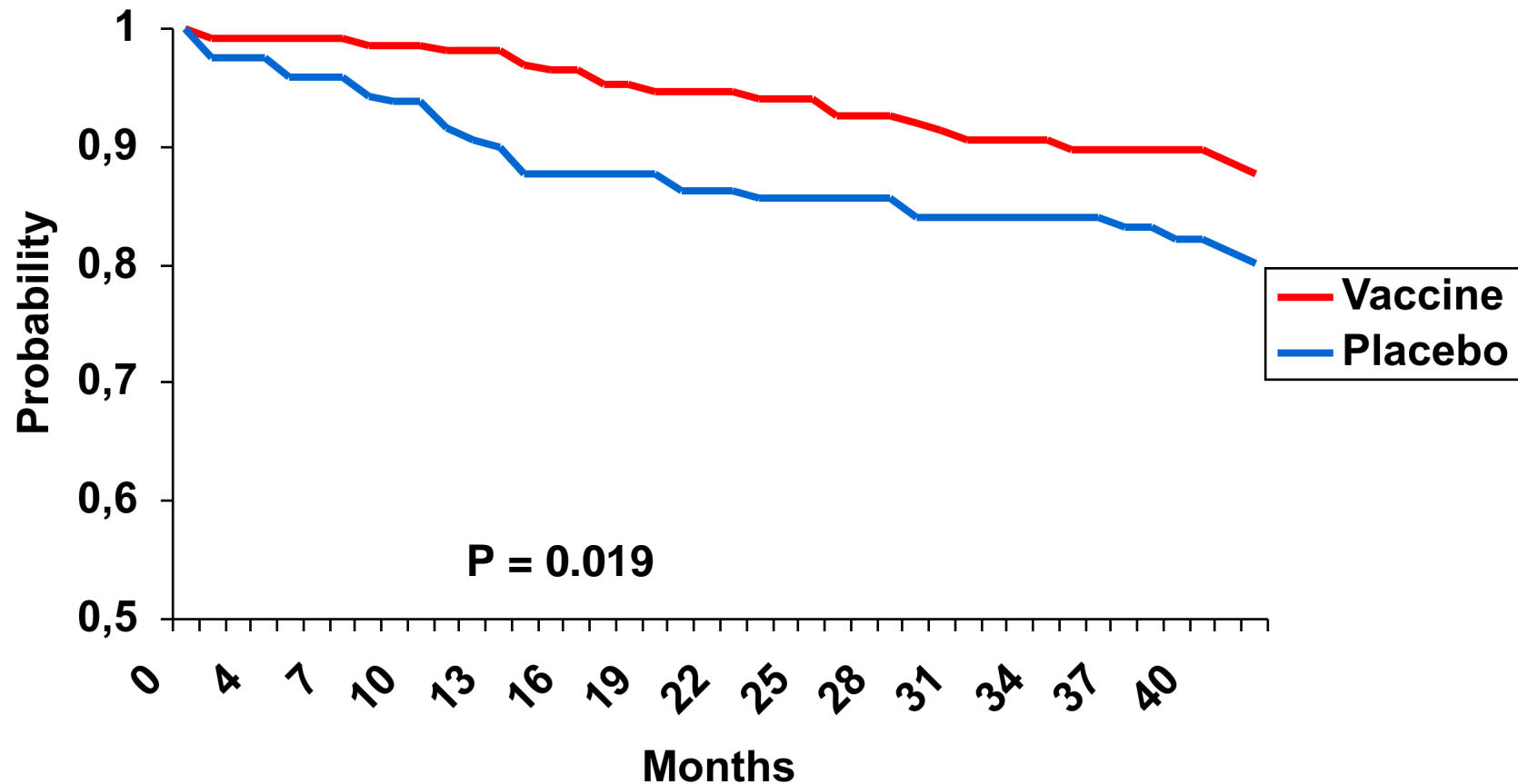
(Courtesy of R Pass)

# CMV gB phase II: Study population and endpoint accrual



(Courtesy of R Pass)

# CMV gB Vaccine Increases the Probability of Remaining CMV Negative up to 42 Months (ITT Population)



(Courtesy of R Pass)

# CMV gB vaccine, phase II: preliminary vaccine efficacy data

- Infection rates per 100-person years (over 42 months)
  - Vaccine, 3.3
  - Placebo, 6.6
  - Efficacy = 50%
- Cox proportional hazards, only regimen (CMVgB vs placebo) statistically significant
- Multivariate analysis: regimen, age, race, height
  - Only regimen significant,  $P = 0.024$
  - Hazard ratio 0.51

(Courtesy of R Pass)

# CMV gB Phase II: Outcome of Pregnancy

(No statistically significant differences)

| Event                 | CMV gB,<br>N = 226 | Placebo,<br>N = 216 |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
| Pregnancies           | 97                 | 118                 |
| Live born             | 81 (82%)           | 97 (81%)            |
| Birth weight, grams   | 3193±65            | 3178±68             |
| Spontaneous abortion  | 14 (14%)           | 12 (10%)            |
| Induced abortion      | 3 (3.1%)           | 8 (6.8%)            |
| Ectopic               | 1 (1.0%)           | 3 (2.5%)            |
| Premature             | 12 (14%)           | 15 (15%)            |
| <b>Congenital CMV</b> | <b>1 (1.2%)</b>    | <b>3 (3.1%)</b>     |

(Courtesy of R Pass)

# CMV gB phase II: Immunogenicity

(Laboratory work and analysis now underway)

- ELISA IgG antibody to gB in 44 uninfected recipients of 3 gB injections
  - All have anti-gB antibody post 2nd & 3rd injections
  - All antibody positive 3.5 years post initial immunization
- Neutralizing antibody in 50 uninfected vaccine recipients
  - All have neutralizing antibody post 3<sup>rd</sup> vaccine
  - 60% have neutralizing antibody at **3.5 years**
- Lymphocyte proliferative response to gB: positive in 90% of 118 recipients of 3 injections of CMV

(Courtesy of R Pass)

# Conclusions/Future Direction

- Beware of preconceived notions
- CMV gB vaccine was well tolerated; no significant safety concerns detected
- CMV gB vaccine demonstrated efficacy for prevention of maternal infection.
- Could efficacy for prevention of congenital infection exceed that for maternal infection?
- Can we improve vaccine performance by additional antigens, new adjuvants or formats expected to stimulate CTL?

(Courtesy of R Pass)

# Quelle population vacciner pour protéger les femmes enceintes?

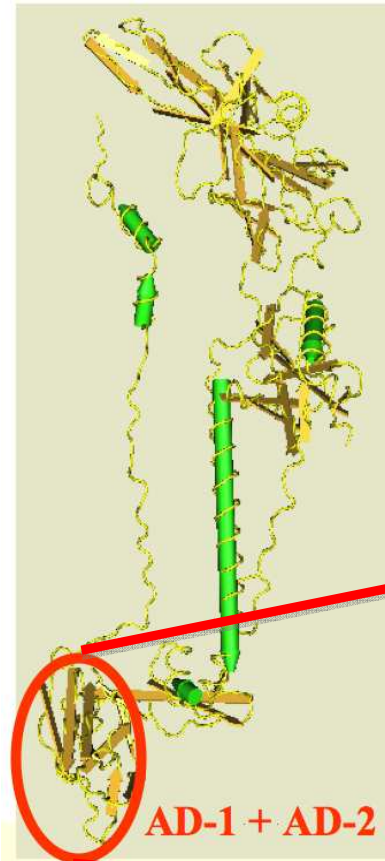
- Jeunes femmes 25 ans? 20 ans?
  - Séronégatives?
  - Protection des adolescentes enceintes?
- Adolescentes?
  - Risque de concomittence
  - Durée de la protection?
- Enfants de moins de trois ans, garçons et filles?
  - L'excrétion de virus est maximale avant 18 mois
  - Quand vacciner?
  - Avec le ROR?

# Perspectives

- Nouveaux adjuvants
- Nouvelles voies d'administration
  - VLP, corps denses
  - Cellules dendritiques
- Stratégies vaccinales complexes : prime-boost
- Nouvelles cibles vaccinales
  - gB-pp65.... IE1 pp150?
  - gB-gH-gN
  - gB AD2 ?
  - Protéines d'évasion immune
- Et les transplantés?

# Perspectives

- 2 epitopes AD1 and AD2
- 3D structure : AD2 close to AD1  
(personal computerized modelization from G Champier)



(Région  
adjacente)

AD-2



AD-1



AD-1+AD-2