



# Prévenir l'infection par le CMV par des anticorps : état des lieux et perspectives

Philippe Gatault

Congrès Ouest Transplant

8 novembre 2024, Tours

# Liens d'intérêt

---

En rapport avec le Cytomégalovirus

- Astrazeneca
- Biotest
- Takeda
- MSD

# Le CMV, un « partenaire » historique

## The New England Journal of Medicine

Copyright, 1964, by the Massachusetts Medical Society

Volume 271

NOVEMBER 12, 1964

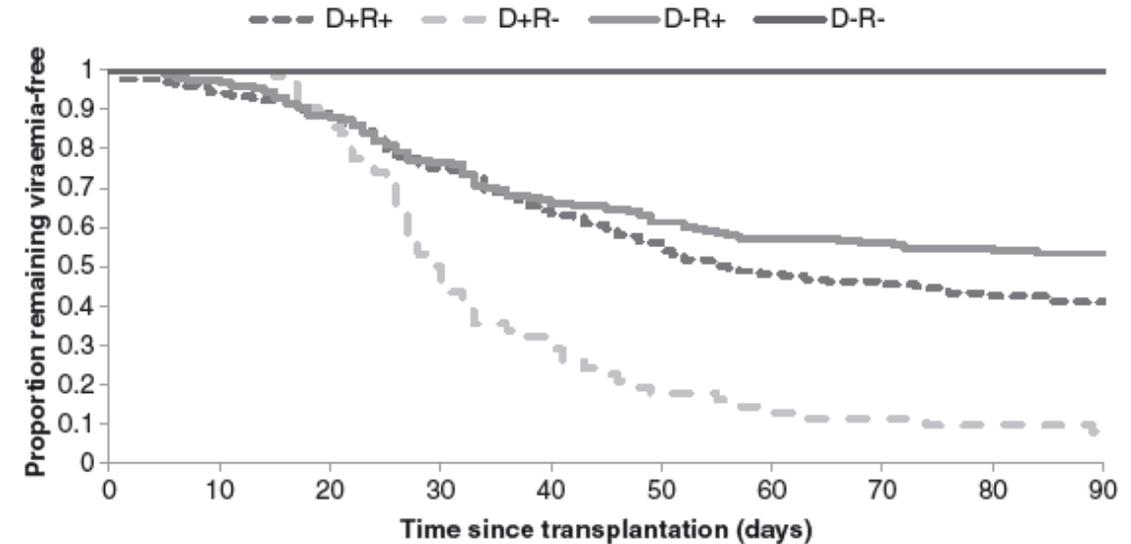
Number 20

### INFECTIOUS PULMONARY DISEASE IN PATIENTS RECEIVING IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY FOR ORGAN TRANSPLANTATION\*

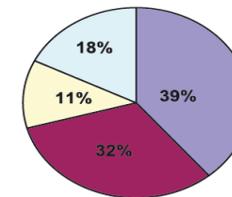
ROLLA B. HILL, JR., M.D.,† DAVID T. ROWLANDS, JR., M.D.,‡ AND DAVID RIFKIND, M.D., PH.D.§

DENVER, COLORADO

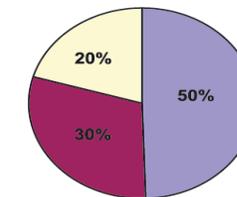
61 transplantations rénales  
IS: Mitomycine-C + AZA + Stéroïdes  
Pneumonie : 26/32 décès



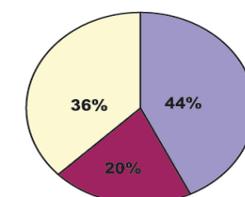
A. Full Cohort



B. Viremic patients



C. Treated patients



D. CMV Syndrome

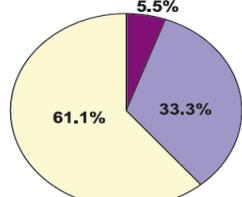


TABLE 2. Infectious Agents Encountered.

AGENT	NO. OF INFECTIONS
Cytomegalovirus	15
Candida sp.	10
Aspergillus	1
Nocardia	1
Pneumocystis	1
Pseudomonas sp.	7
Miscellaneous bacteria	10
Total	45

# Les enjeux à l'heure de la prophylaxie

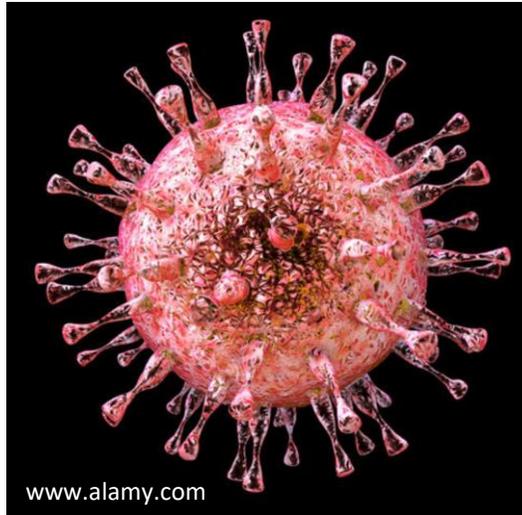
---

## Prévention

Individualiser la prévention

Développer des traitements anti-viraux mieux tolérés

Adopter des stratégies immunosuppressives à moindre risque



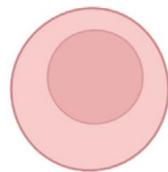
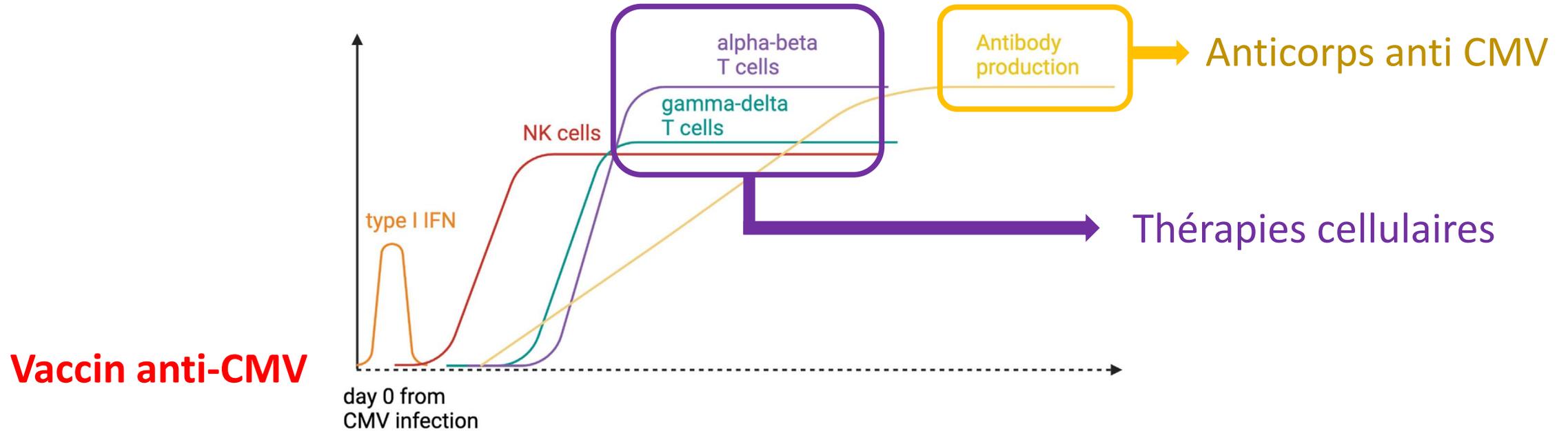
## Traitement

Diagnostic des résistances

Améliorer le pronostic des CMV réfractaires et résistants

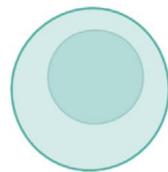
Quelle place pour les immunoglobulines anti-CMV?

# Innovations thérapeutiques (au-delà des nouveaux antiviraux)



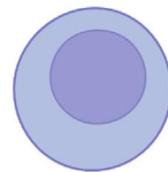
NK cells

- memory characteristics
- CD94/NKG2C<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>FcεRIγ



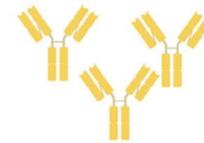
gamma-delta T cells

- memory characteristics
- TEMRA cells
- TCR ligand CMV-induced
- CMV control



CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> alpha-beta T cells

- memory inflation
- TEMRA/TCM CD8<sup>+</sup> cells
- effector memory CD4<sup>+</sup> cells
- long term control of infection



antibody production

- gB, gH, gL, pUL 128-131
- restricting viral dissemination
- limiting viral entry into host cells

# Solutions polyclonales d'anticorps anti-CMV



## Indications

- Prévention des maladies à CMV en transplantation cardio pulmonaire
- Traitement de sauvetage des infections en cas d'échappement aux thérapeutiques habituelles ; pas utilisé en prévention en transplantation rénale

## Problèmes éventuels

Approvisionnement

Risque infectieux

Tolérance même si volumes de perfusions réduits / Ivlg

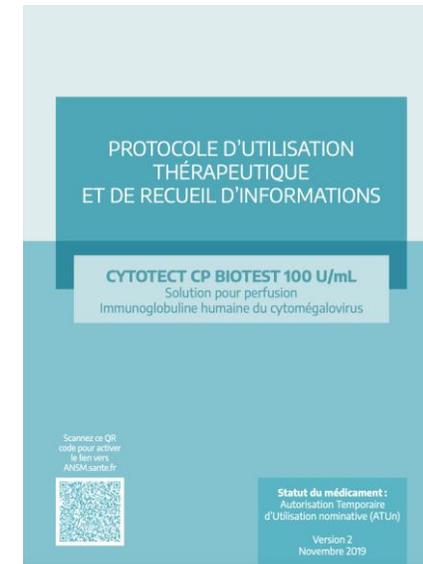
# Indication en France : Autorisation en Accès Compassionnel / PUT

**Indication:** *Le traitement par CYTOTECT® CP BIOTEST sera évalué au cas par cas dans les situations d'impasse thérapeutique en prophylaxie ou en traitement d'une infection à cytomégalovirus en cas de:*

- *contre-indication*
- *intolérance*
- *échec/résistance aux antiviraux disponibles*

**Posologie:**

Prophylaxie	1 ml/kg x 6 doses chaque 2-3 semaines
Traitement	4 ml/kg à J0 + J4 + J8 et 2 ml/kg à J12 + J16* <i>*À renouveler une deuxième fois si besoin</i>



**Mode d'administration:** L'administration de CYTOTECT® CP BIOTEST se fait par perfusion intraveineuse à la vitesse de 0,08 ml/kg/h pendant les 10 premières minutes. Si le produit est bien toléré, la vitesse de perfusion peut être augmentée lentement jusqu'à 0,8 ml/kg/h, et maintenue jusqu'à la fin de la perfusion.

# Caractéristiques de la cohorte des patients greffés inclus ayant reçus l'AAC pour les Ig- anti-CMV (depuis le 22 mars 2018)

- ❑ 68 centres - 238 prescripteurs
- ❑ 352 patients ayant reçu une AAC
- ❑ **Caractéristiques de la cohorte de patients inclus:**
  - 54,7% Hommes & 45,3% Femmes ; âge médian 54,8±12,6 ans (2-83 ans) avec 94,6% (> 18 ans)
- ❑ **Indication:**

Organes greffés	Nombre de Patients (%) (N=352)
<b>Rein</b>	<b>87 (46,0%)</b>
<b>Allo-hematopoietic cell (HSC)</b> Sang périphérique, Moelle osseuse Sang de cordon	<b>72 (28.2%)</b> 43 (60,6%), 23 (32,4%), 5 (7,0%)
<b>Poumon</b>	<b>69 (36,5%)</b>
<b>Cœur</b>	<b>15 (7,9%)</b>
<b>Foie</b>	<b>8 (4,2%)</b>
<b>Foie / Poumon &amp; Poumon /rein</b>	<b>6 (=&gt;3 (1,6%))</b>
<b>Cœur / Poumon &amp; Foie/rein</b>	<b>2 (=&gt;1 (0,5%))</b>

Donor / recipient	Solid organ (N=262)
+ / -	121 (68,4%)
+ / +	41 (23,2%)
- / +	13 (7,3%)
- / -	2 (1,1%)
Missing data (MD)	15

# Indication de traitement des patients greffés à l'utilisation des Ig- anti-CMV

**Table 10: Indications of treatment according to organ transplanted or no transplantation (cumulative) (percentages given without missing)**

Included patients (n=352)	Indications of treatment		
Transplanted organ or no transplantation (MD=74)	Resistance to one or more antivirals	Insufficient efficacy to one or more antivirals	Contraindications to one or more antivirals
HSCT (n=72)	38; 55.1% (3 MD)	47; 72.3% (7 MD)	41; 64.1% (8 MD)
Kidney (n=87)	58; 74.4% (9 MD)	42; 60.0% (17 MD)	31; 44.3% (17 MD)
Lung (n=69)	27; 41.5% (4 MD)	31; 52.5% (10 MD)	41; 70.7% (11 MD)
Heart (n=15)	8; 57.1% (1 MD)	8; 66.7% (3 MD)	9; 64.3% (1 MD)
Liver (n=8)	3; 50.0% (2 MD)	2; 28.6% (1 MD)	3; 42.9% (1 MD)



➤ **L'objectif du traitement\* (n=352 patients):**

- **Préventif** de l'infection au CMV: 60 patients (21,2%)
- **Traitement** de l'infection au CMV: 178 patients (62,9%)

**Table 7: Previous anti-CMV treatments (antiviral) received**

ATC Name and Ingredient	Period No. 11: 22MAR2023 – 21SEP2023 (N=24)	Total (N=352)
	n(%) patients	n(%) patients
<b>ALL</b>	8 (100%)	274 (100%)
<b>Antiviral (systemic use)</b>	7 (87.5%)	266 (97.4%)
<b>ALL</b>	4 (50.0%)	199 (72.6%)
VALGANCICLOVIR	5 (62.5%)	143 (52.2%)
GANCICLOVIR	2 (25.0%)	113 (41.2%)
FOSCARNET	4 (50.0%)	20 (7.3%)
MARIBAVIR	1 (7.7%)	11 (4.0%)
LETERMOVIR	-	9 (3.3%)
CIDOFOVIR	-	4 (1.5%)
VALACICLOVIR	-	1 (0.4%)
BRINCIDOFOVIR	-	



➤ **Prise en charge thérapeutique (n=352 patients):**

- **En combinaison avec des anti-viraux anti-CMV:** 128 patients (47,8%)
- **En monothérapie IgIV anti-CMV:** 140 patients (52,2%)

\* : 352 patients inclus dont 53 données manquantes

# Les anticorps monoclonaux anti-CMV

## Immunoglobulines hyperimmunes

Manque de standardisation  
Coût  
Risque de surcharge



## Anticorps monoclonal

IgG1 κ anti-gH  
Essai de phase I patients LMC nécessitant HCT

1006

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

April 17, 1986

### CYTOMEGALOVIRUS IMMUNE GLOBULIN AND SERONEGATIVE BLOOD PRODUCTS TO PREVENT PRIMARY CYTOMEGALOVIRUS INFECTION AFTER MARROW TRANSPLANTATION

RALEIGH A. BOWDEN, M.D., MERLIN SAYERS, M.D., PH.D., NANCY FLOURNOY, PH.D.,  
BARBARA NEWTON, R.N., MEERA BANAJI, M.B., B.S., E. DONNALL THOMAS, M.D.,  
AND JOEL D. MEYERS, M.D.

DONOR'S CMV STATUS*	TREATMENT GROUP			
	SERONEGATIVE BLOOD AND GLOBULIN	SERONEGATIVE BLOOD ALONE	GLOBULIN ALONE	NEITHER TREATMENT
	<i>no. of patients with infection/total in group</i>			
Seropositive	1/5	2/7	1/7	4/9
Total	1/20	3/24	5/21	8/20

0041-1337/91/5106-1190\$03.00/0  
TRANSPLANTATION  
Copyright © 1991 by Williams & Wilkins

Vol. 51, 1190-1196, No. 6, June 1991  
Printed in U.S.A.

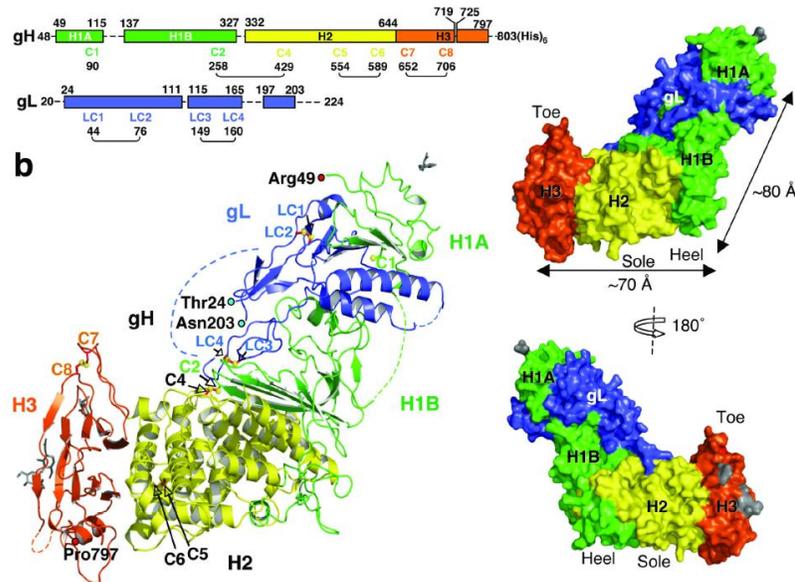
### PHASE I STUDY OF SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF A HUMAN ANTICYTOMEGALOVIRUS MONOCLONAL ANTIBODY IN ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANT RECIPIENTS<sup>1</sup>

WILLIAM R. DROBYSKI,<sup>2,5</sup> MARK GOTTLIEB,<sup>3</sup> DONALD CARRIGAN,<sup>4</sup> LARS OSTBERG,<sup>6</sup> MARK GREBENAU,<sup>6</sup>  
HORST SCHRAN,<sup>6</sup> PAUL MAGID,<sup>6</sup> PAUL EHRLICH,<sup>6</sup> PAUL I. NADLER,<sup>6</sup> AND ROBERT C. ASH<sup>2,5,7</sup>

*The Departments of Medicine, Biostatistics/Epidemiology, and Pathology, and the Bone Marrow Transplant Program of the Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin; and Sandoz Research Institute, East Hanover, New Jersey*

# Les anticorps monoclonaux anti- gH/gL

## gH/gL: structure cristalline (HSV-2)

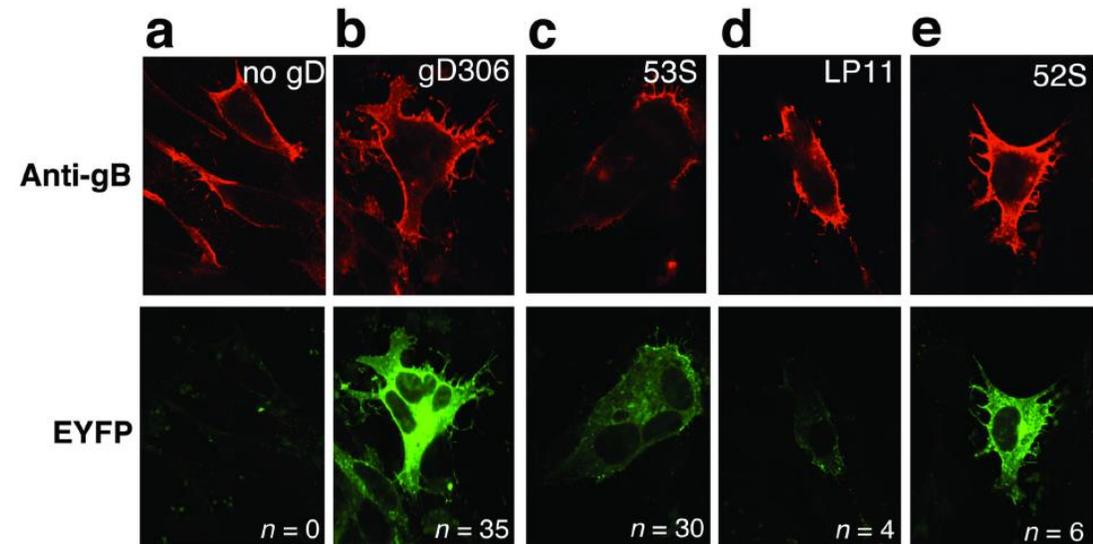


### 3 domaines

- H1 en N terminal : interaction avec gL
- H2 = hélice centrale
- H3 en C-terminal :  $\beta$ -sandwich domain (le mieux conservé parmi les herpes virus)



La neutralisation par des anticorps monoclonaux anti-gH peut reposer sur l'inhibition de l'interaction avec gB (LP11: anti-H1) ou non (52S: anti H2/H3)



MSL-109: inhibition de la dimérisation des complexes gH/gL (gH/gL:gH/gL)

# MSL-109: la rétinite à CMV du VIH

- 2 études menées simultanément évaluant le MSL-109 en traitement adjuvant chez le patient VIH
  - 2 études
    - SOCA study: 60 mg/2 semaines en IV, en traitement d'attaque ou rechute (Anon Archives Ophtal 1997)
    - ACTG 266 study: 2 doses IV à 15 et 60 mg/2 semaines en traitement d'attaque (Borucki. Antiviral research 2004)
  - Arrêt prématuré pour surmortalité inexplicée dans étude SOCA

**Table 3. Visual Outcomes\***

Characteristic	MSL-109	Placebo	P
Progression (FPRC)			
n/N†	46/81	52/84	
Rate per person-year	3.04	3.05	
Median time to progression, d	67	65	
Crude RR (MSL-109 vs placebo) (95% CI)	1.00 (0.68-1.49)		.98
Newly diagnosed CMV	1.41 (0.70-2.86)		.34
Relapsed CMV	0.84 (0.52-1.37)		.49

Pas  
d'efficacité  
sur la rétinite

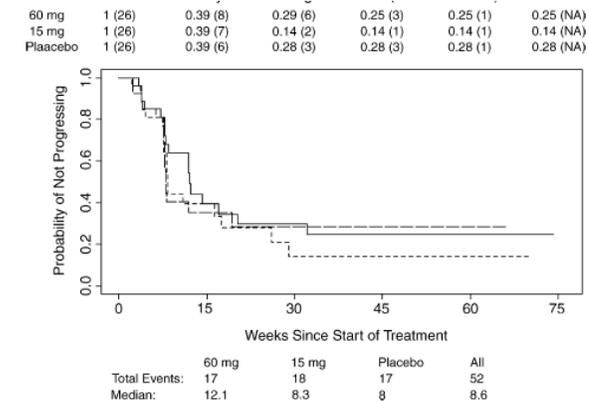
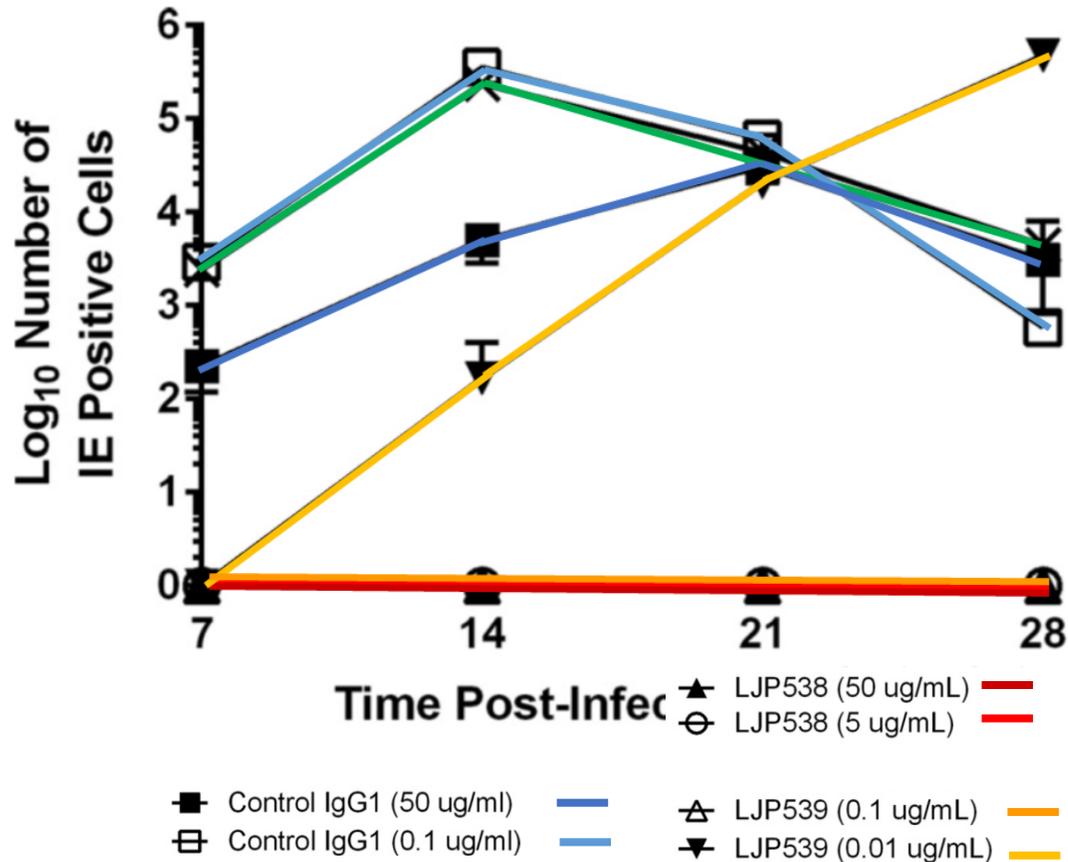


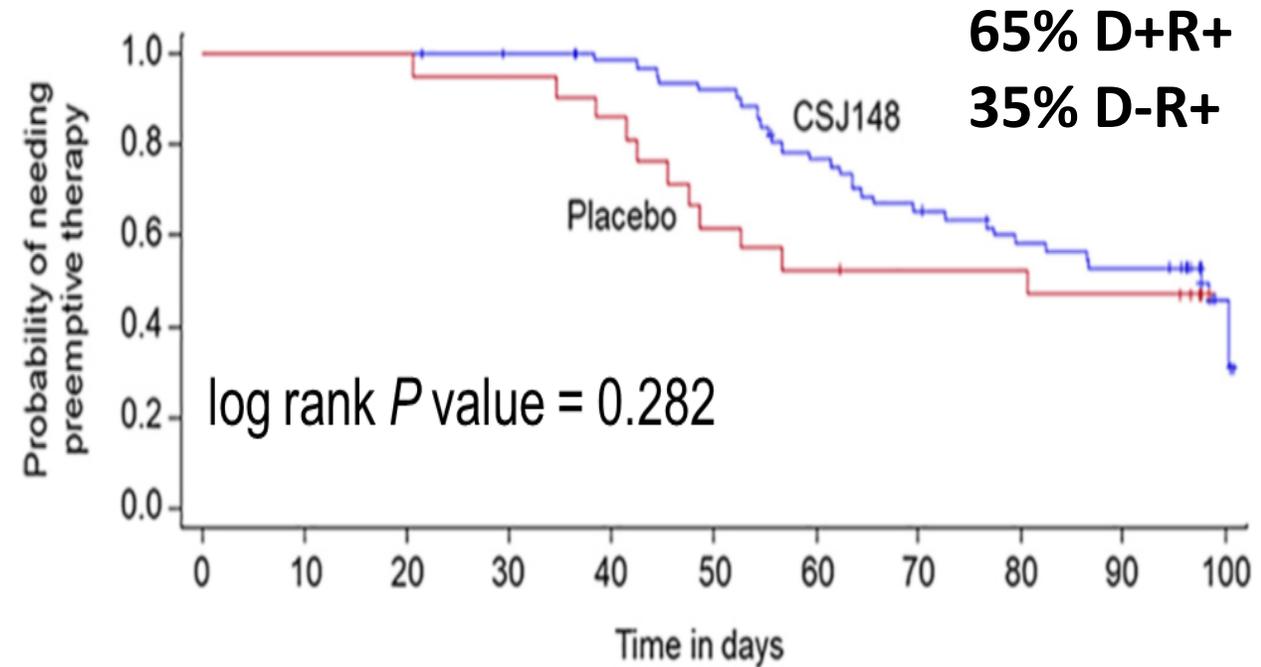
Fig. 1. Time to CMV progression (60 mg, —; 15 mg, - - -; placebo, . . .).

# Combinaison CSJ148 ciblant gB (LJP538 ) PC (LJP539)

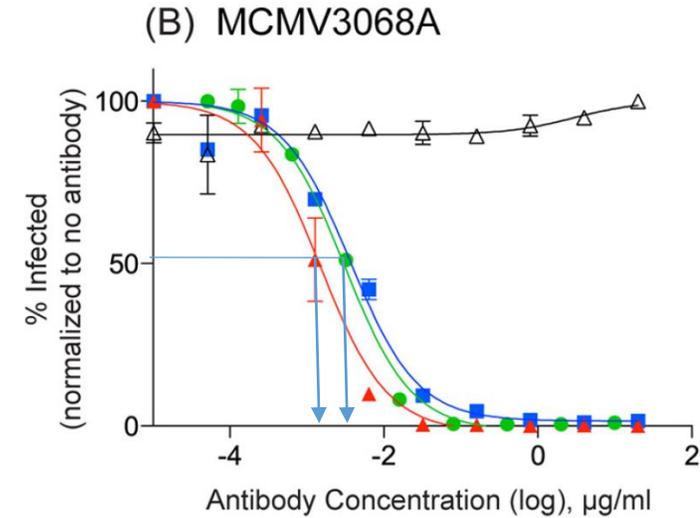
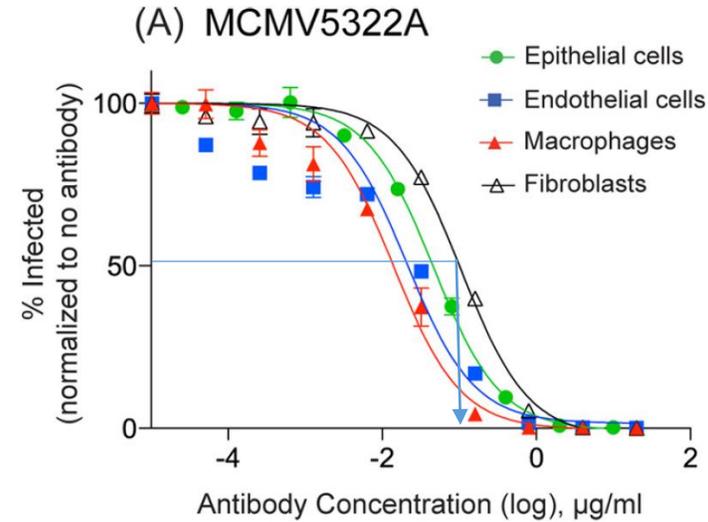
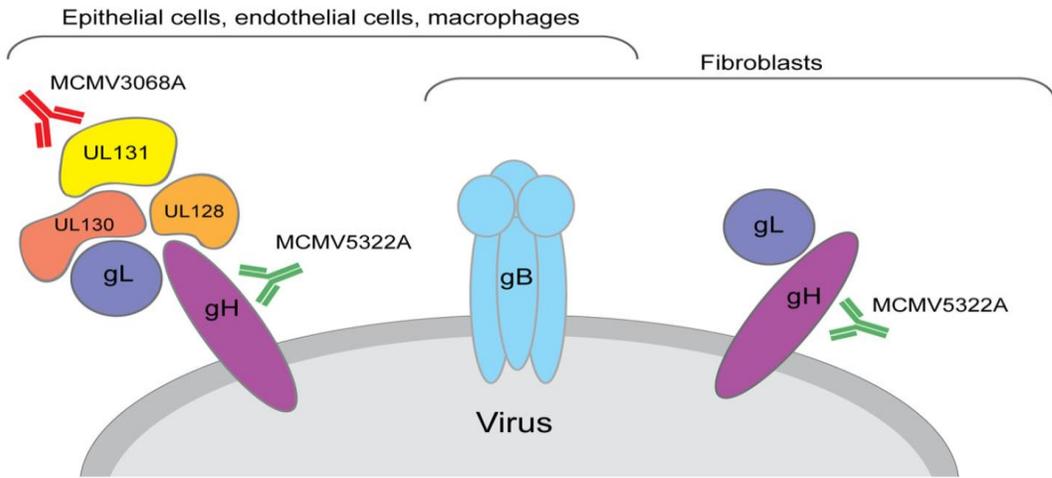
Inhibe la diffusion de l'infection dans une culture de cellules épithéliales rétiniennes



Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

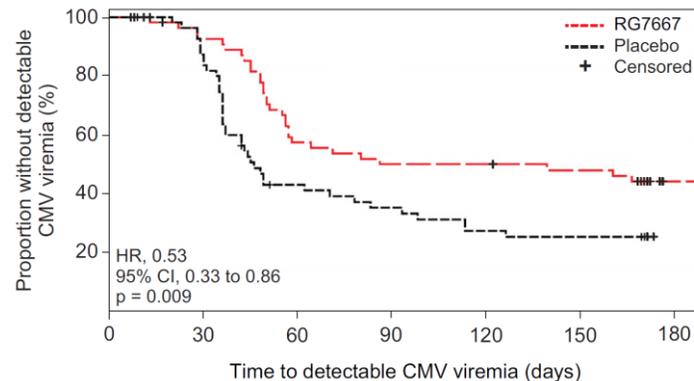


# Combinaison d'anticorps ciblant les complexes gH



## Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of RG7667, a Combination Monoclonal Antibody, for Prevention of Cytomegalovirus Infection in High-Risk Kidney Transplant Recipients

Julie H. Ishida,<sup>a</sup> Anita Patel,<sup>b</sup> Aneesh K. Mehta,<sup>c</sup> Philippe Gatault,<sup>d</sup> Jacqueline M. McBride,<sup>e</sup> Tracy Burgess,<sup>e</sup> Michael A. Derby,<sup>e\*</sup> David R. Snyderman,<sup>f</sup> Brinda Emu,<sup>e\*</sup> Becket Feierbach,<sup>e\*</sup> Ashley E. Fouts,<sup>e\*</sup> Mauricio Maia,<sup>e</sup> Rong Deng,<sup>e</sup> Carrie M. Rosenberger,<sup>e</sup> Lynn A. Gennaro,<sup>e</sup> Natalee S. Striano,<sup>e\*</sup> X. Charlene Liao,<sup>e\*</sup> Jorge A. Tavel<sup>e</sup>

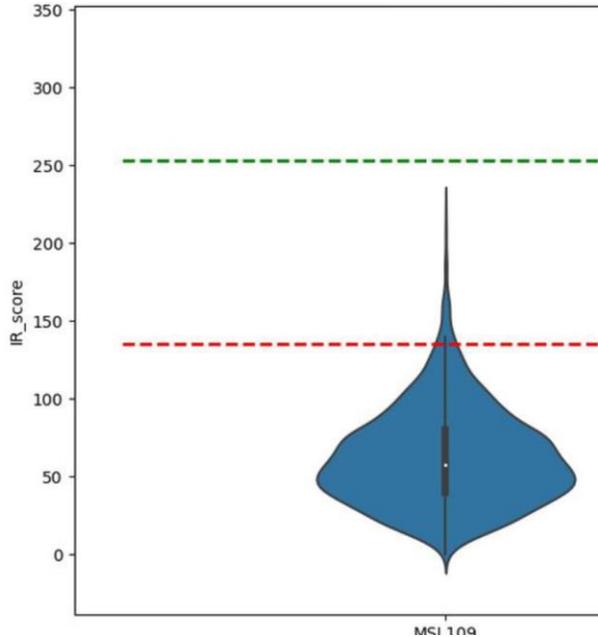


No. at risk	0	30	60	90	120	150	180
RG7667	59	50	31	27	27	25	2
Placebo	57	48	22	18	14	13	0

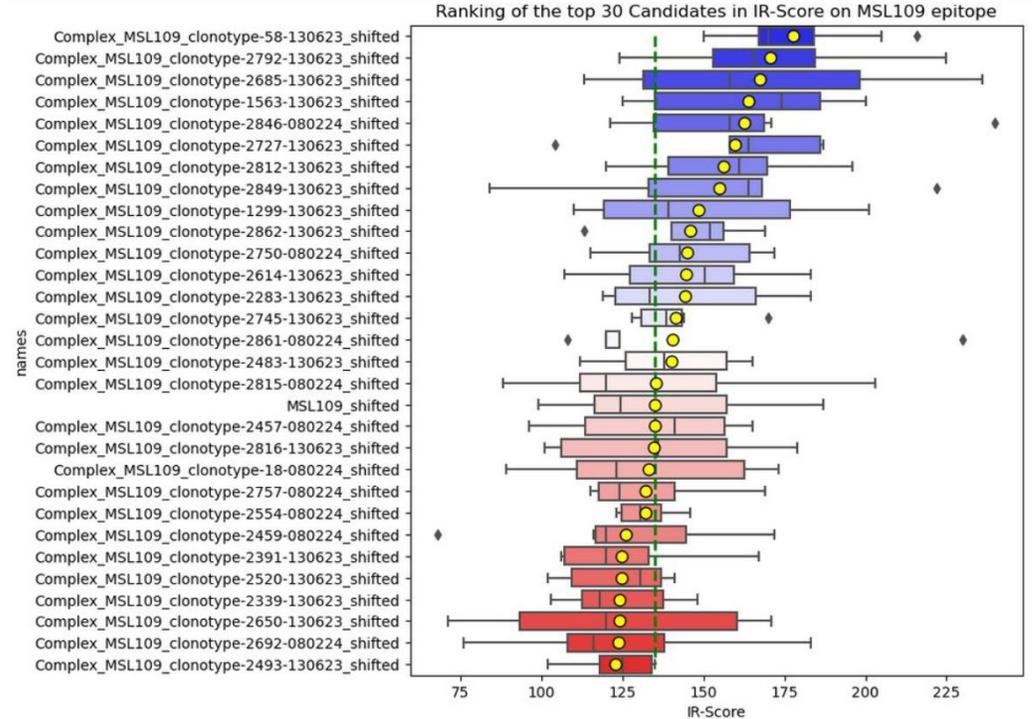
Excellente tolérance  
Efficacité à améliorer



Better binders  
Higher affinity



Some candidates are better than the reference for a specific epitope given their IR-score



With more heuristics we can now see that less candidates are actually better than the two references (expected) which also means that potential candidates can now be evaluated experimentally

+ paramètres anticipant efficacité/stabilité....



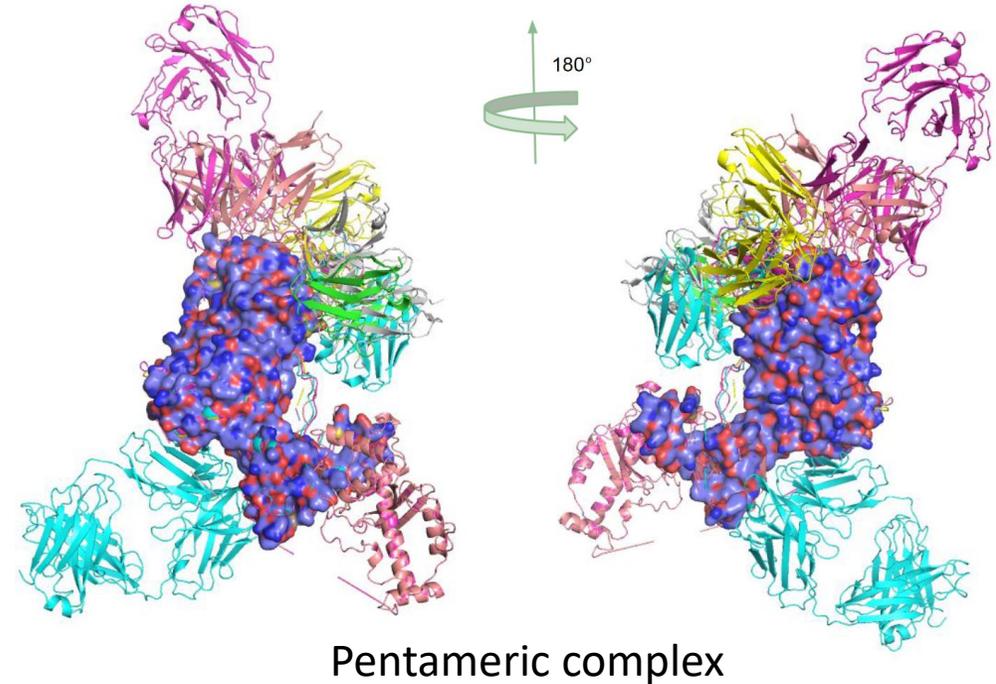
Production de 30 candidats sélectionnés

# Peut-on faire mieux : nouveaux anticorps?

---

- Prédiction de nouveaux épitopes

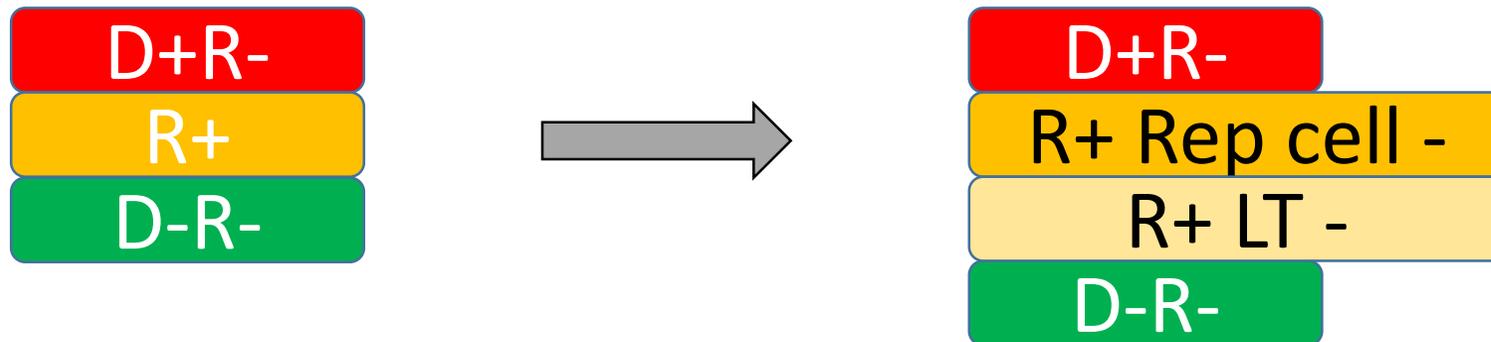
- Nouvelles cibles?
  - Trimère gH/gL/gO
  - UL116



# En conclusion

---

- Les anticorps anti-CMV sont principalement utilisés en diagnostic



- En thérapeutique
  - Les anticorps polyclonaux sont utilisés dans les CMV complexes (réfractaire ou résistants) ou en prévention secondaire – le niveau de preuve reste faible
  - Les anticorps monoclonaux ont montré une seule fois leur efficacité avec une bonne tolérance en prévention, mais jugée insuffisante par l'industriel → besoin d'améliorer ces anticorps