

Prophylaxie des infections à CMV chez le patient allogreffé: comment et jusqu'à quand?

DR A. XHAARD

HÔPITAL ST-LOUIS, APHP, PARIS

Conflit d'intérêt

MSD

*« Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD en France sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, dans un domaine thérapeutique, ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle. **Le Bon usage des classes thérapeutiques éventuellement citées et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés.** Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD en France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA, et de ses filiales. »*

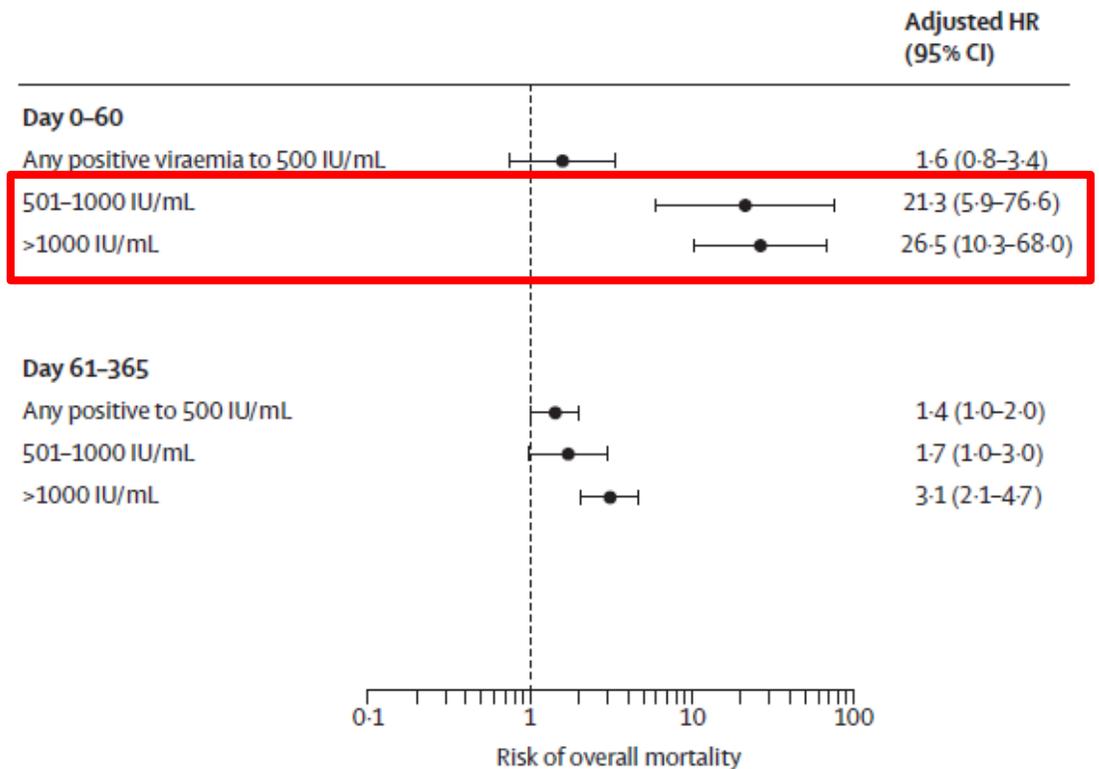
Pourquoi une prophylaxie des infections à CMV?

L'infection à CMV est associée à une augmentation de la mortalité, indépendamment de l'utilisation d'une stratégie thérapeutique pré-emptive.

L'infection à CMV après allogreffe n'est pas associée à une diminution du risque de rechute de l'hémopathie sous-jacente.

Pour les patients CMV séropositifs, la prévention de la réplication virale semble donc préférable à une stratégie thérapeutique pré-emptive.

A Overall mortality

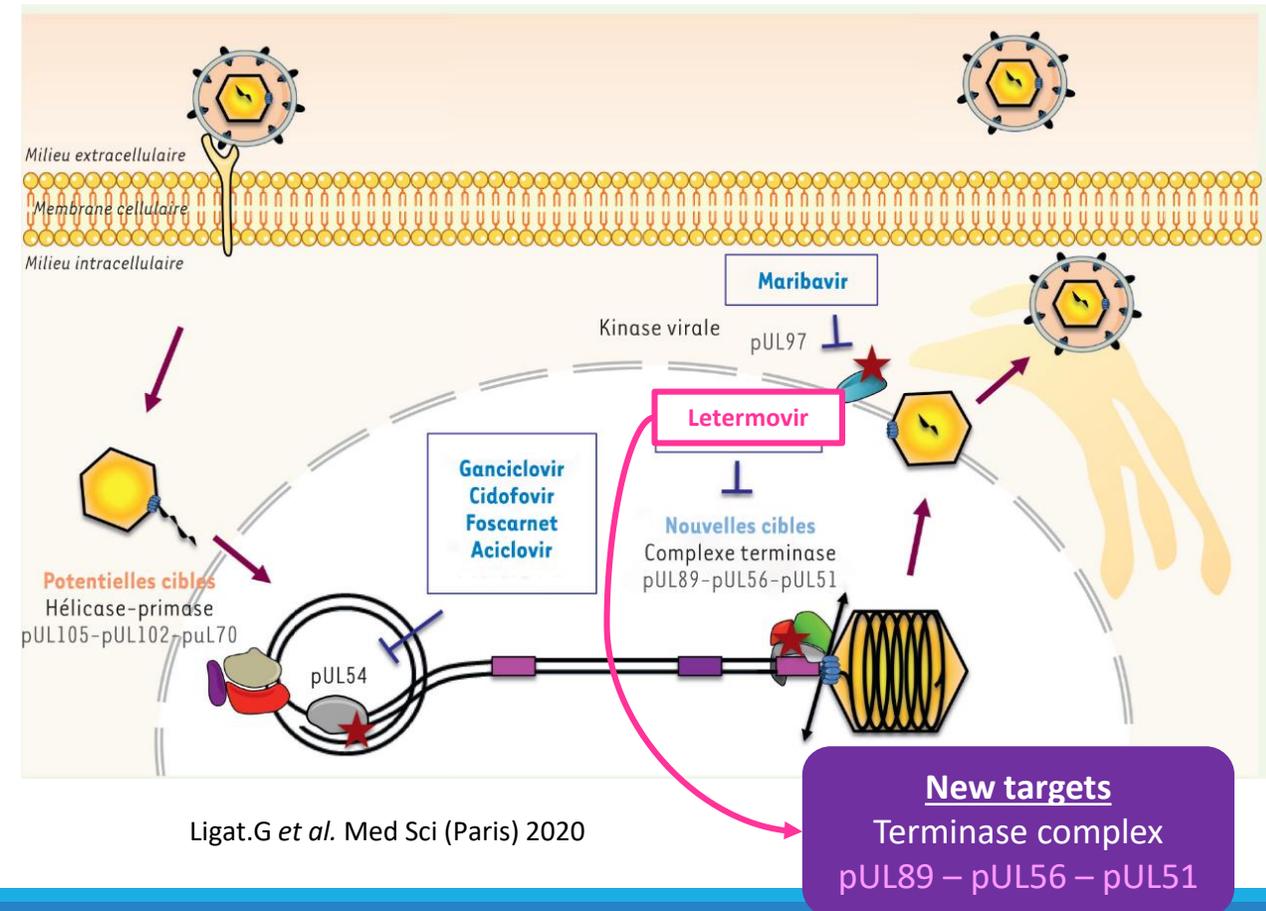


Mécanisme d'action du Letermovir

Inhibition de l'activité du complexe terminase
(maturation en génomes individuels)

Résistance

- Barrière génétique faible
- Peu de mutations décrites (surtout UL 56)
- Pas de résistance croisée avec Ganciclovir ou Foscavir



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Letermovir for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

Roy F. Chemaly, M.D., Andrew J. Ullmann,
Martin Bornhäuser, M.D., Christoph Groth,
Kathleen M. Mullane, M.D., Janice Brumley,
Hans P. Stobernack, D.V.M., Peter Lischka, Ph.D.,
Richard E. Champlin, M.D., and G. David
Rizzotto, M.D.

ORIGINAL ARTICLE

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte,
S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh,
E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal,
H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

Etude phase 3, randomisée contrôlée, contre placebo, double aveugle

N= 565 receveurs d'allogreffe de CSH, CMV séropositifs

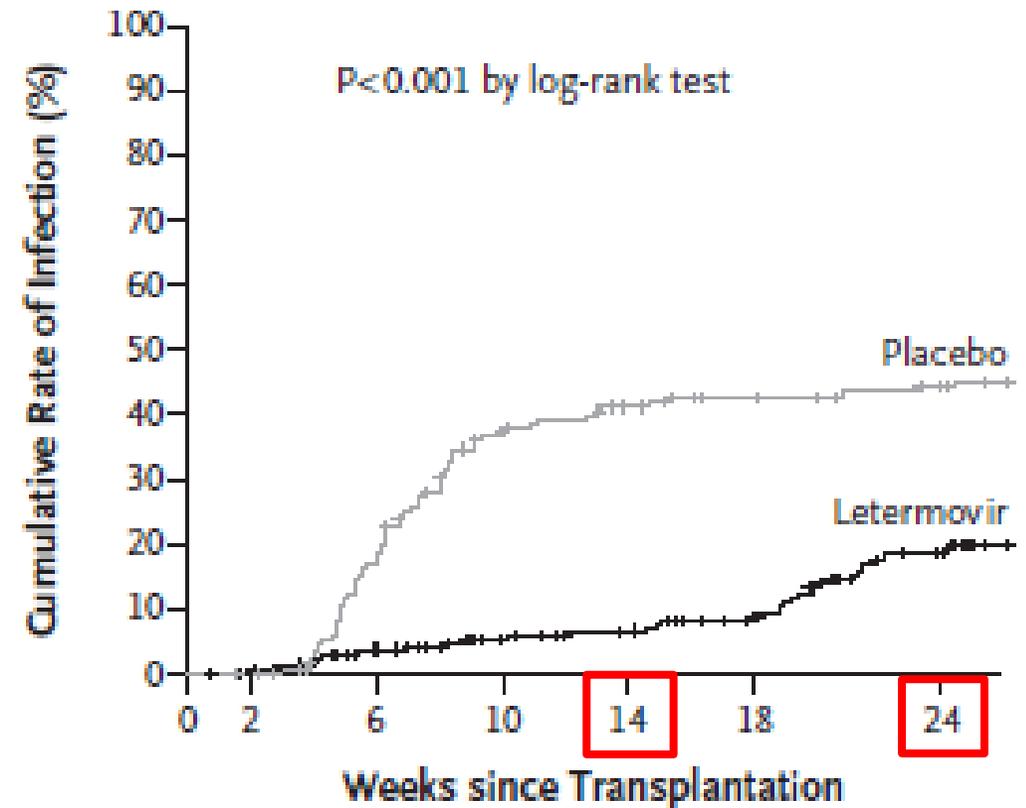
Letermovir 240 / 480 mg/j

- Début médian J+9
- Poursuivi jusqu'à S14 (J+100)

S24: diminution significative (37% vs 60%, $p < 0.001$) du risque d'infection à CMV cliniquement significative (traitement pré-emptif et/ou maladie)

Diminution de la mortalité à S24 (ns à S48)

A Clinically Significant CMV Infection



No. at Risk

Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Analyse post-hoc de la phase 3

Per Ljungman,¹ Michael Schmitt,² Francisco M. Marty,³ Johan Maertens,⁴ Roy F. Chemaly,⁵ Nicholas A. Kartsonis,⁶ Joan R. Butterson,⁶ Hong Wan,⁶ Valerie L. Teal,⁶ Kendra Sarratt,⁶ Yoshihiko Murata,⁶ Randi Y. Leavitt,⁶ and Cyrus Badshah⁶

CID 2020

N= 437

Mortalité S48: 20,4% sans différence significative entre les 2 groupes

Table 3. All-cause Mortality Through Week 48 Post-hematopoietic Cell Transplant Among Patients Who Developed Clinically Significant Cytomegalovirus Infection (Full Analysis Set)

	Letermovir (n = 325)			Placebo (n = 170)		
	n/N (%)	HR ^a (95% CI)	PValue	n/N (%)	HR ^a (95% CI)	PValue
CS-CMVi (time dependent)	9/57 (15.8)	1.15 (0.56–2.37)	.71	22/71 (31.0)	2.34 (1.17–4.67)	.02
No CS-CMVi (time dependent)	52/268 (19.4)	...		18/99 (18.2)	...	

Table 4. Proportional Hazard Model for All-cause Mortality Through Week 48 Post-hematopoietic Cell Transplant

Factors	Multivariable HR (95% CI)	PValue
Letermovir vs placebo with CS-CMVi	0.45 (0.21–1.00)	.05
Letermovir vs placebo without CS-CMVi	1.05 (0.61–1.81)	.85
CS-CMVi through week 24 (time dependent)	2.05 (1.09–3.88)	.03
Acute GVHD grades II–IV (time dependent)	2.58 (1.69–3.92)	<.001
Age (by 10-year increase)	1.29 (1.10–1.52)	.002
Baseline CMV risk of CMV reactivation (high vs low)	1.70 (1.13–2.57)	.01

Suggère un bénéfice de survie

Questions résiduelles

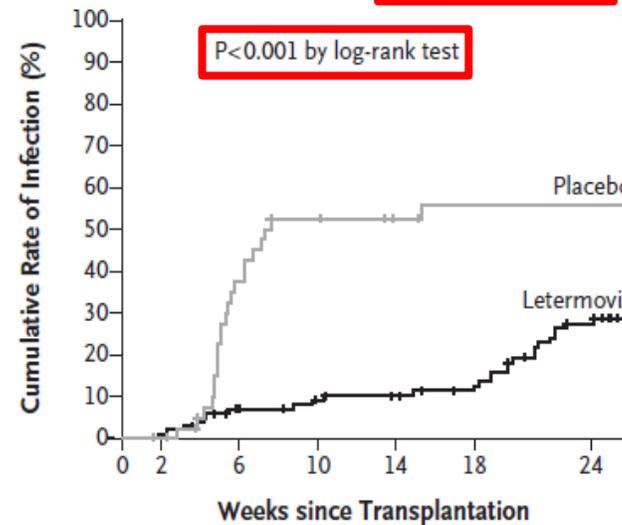
- Quelle population? Tous les receveurs CMV positifs? Ou seulement les patients à haut risque?
- Comment gérer les PCR CMV positives sous letermovir (blips)?
- Quelle est la durée optimale de la prophylaxie primaire?

Pour quelle population?

Population à haut risque: ≥ 1 facteur

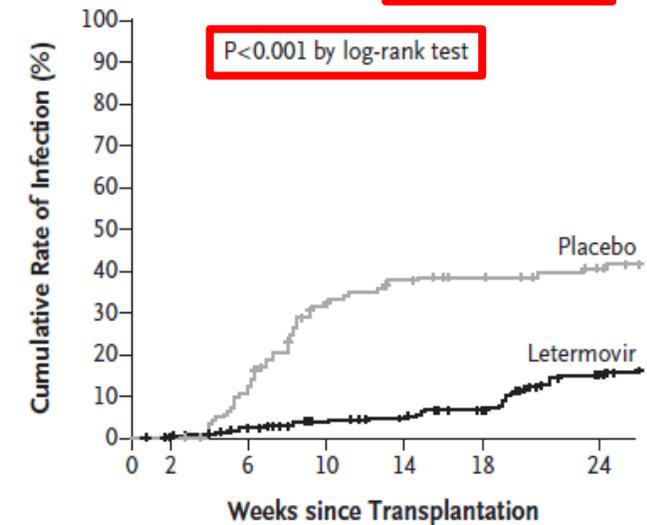
- Donneur mismatch apparenté ou non apparenté
- Donneur haplo-identique
- Greffe de sang placentaire
- Greffe T-déplétée
- GVH \geq grade 2 avec corticoïdes ≥ 1 mg/kg/j

B Clinically Significant CMV Infection High-Risk Subgroup



No. at Risk		0	2	6	10	14	18	24
Placebo	45	44	25	18	15	13	13	13
Letermovir	102	100	90	85	82	78	61	61

C Clinically Significant CMV Infection Low-Risk Subgroup

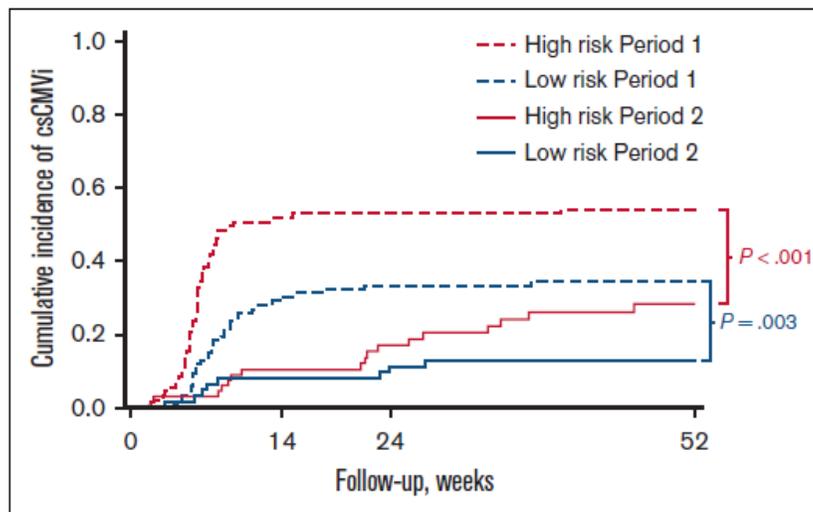
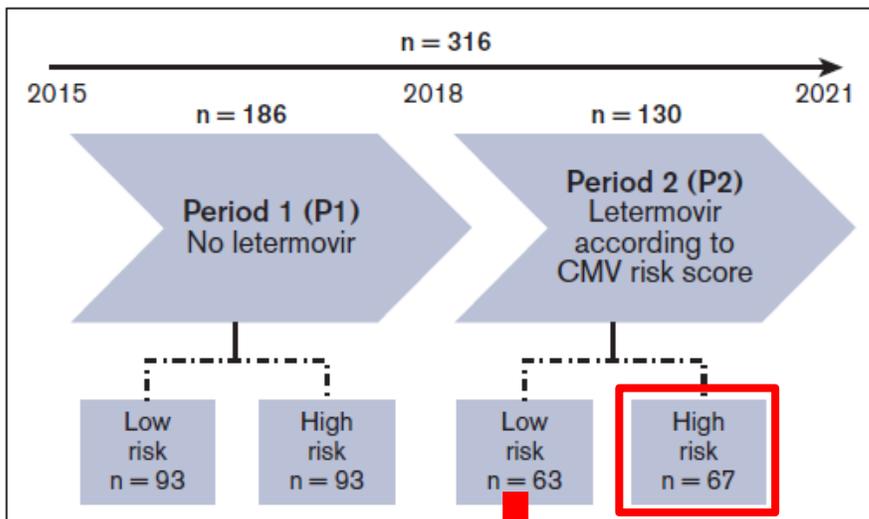


No. at Risk		0	2	6	10	14	18	24
Placebo	125	125	110	78	70	64	57	57
Letermovir	223	220	209	194	188	176	151	151

The promising efficacy of a risk-based letermovir use strategy in CMV-positive allogeneic hematopoietic cell recipients

Mathilde Sourrisseau,¹ Emmanuel Faure,^{1,2} Hélène B  hal,³ Paul Chauvet,^{4,5} Micha Srour,^{4,5} Antoine Capes,⁴ Val  rie Coiteux,⁴ Leonardo Magro,⁴ Serge Alfandari,⁶ Enagnon Kazali Alidjinou,⁷ Nicolas Simon,⁸ Fanny Vuotto,¹ Micheline Karam,⁴ Karine Faure,^{1,2} Ibrahim Yakoub-Agha,^{4,5} and David Beauvais^{4,5}

Blood advances, 2023



CMV risk score

Donneur non apparenté +5

ATG: +4

Donneur CMV négatif: +3

MMF: +3

TBI: +3

Conditionnement myélo-ablatif: +2

LMV, n = 18 (28,6%) (corticoïdes)

Patients à haut risque: tendance à une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression en période 2
Pas d'impact significatif du letermovir sur rechute et mortalité liée à la greffe

Patients de faible risque: pas de différence entre les 2 périodes

Gestion des réactivations CMV sous Letermovir (blips)

Blips

Positive HCMV DNAemia in stem cell recipients undergoing letermovir prophylaxis is expression of abortive infection

Irene Cassaniti¹ | Anna A. Colombo² | Paolo Bernasconi² | Michele Malagola³ |
Domenico Russo³ | Anna P. Iori⁴ | Corrado Girmenia⁴ | Raffaella Greco⁵ |
Jacopo Peccatori⁵ | Fabio Ciceri⁵ | Francesca Bonifazi⁶ | Elena Percivalle¹ |
Giulia Campanini¹ | Giulia Piccirilli⁷ | Tiziana Lazzarotto⁷ | Fausto Baldanti^{1,8}

AJT 2020

N= 77, LMV J+4-J+100

PCR sur sang total

35% des Pts ont ≥ 1 PCR positive (dont 73% plusieurs PCR pos)

Quantification ADN encapsidé vs ADN libre

Résultats

Négativation de toutes les PCR positives après digestion par DNase I

Cultures cellulaires négatives

Conclusion

ADN du CMV circulant, non-infectieux, correspondant à du matériel génétique relargué par des cellules infectées abortives

Gestion des blips – expérience St-Louis

Etude rétrospective unicentrique

Tous patients CMV positifs allogreffés 2020-2021

Suivi post-allogreffe ≥ 3 mois

Début LMV J+7

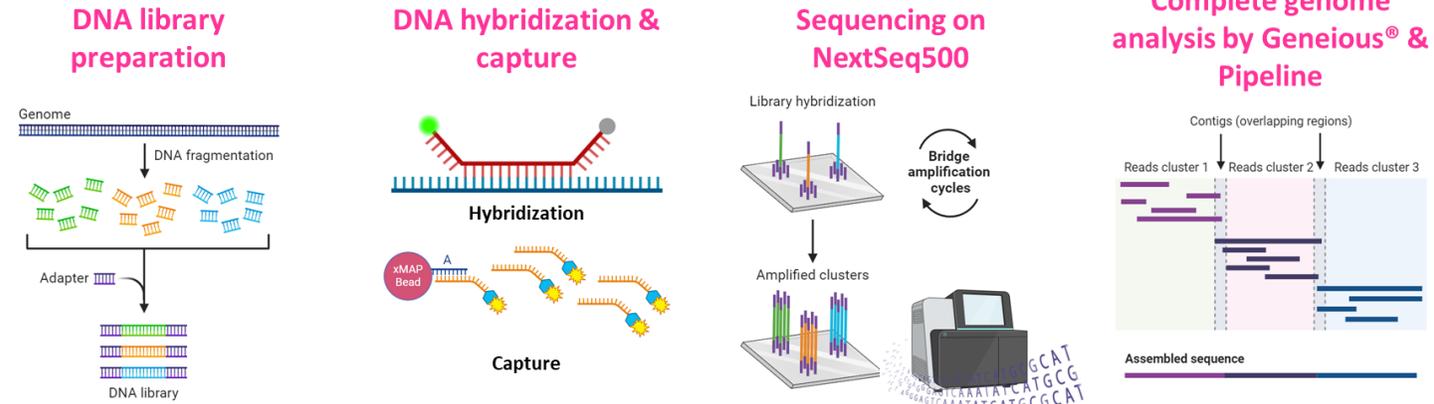
PCR CMV systématique x1-2/sem de J0 à J+100 (sang total)

Méthode

CMV > 3 log IU/mL

CMV whole genome sequencing by probe capture

NGS



Prophylaxie primaire

N= 110

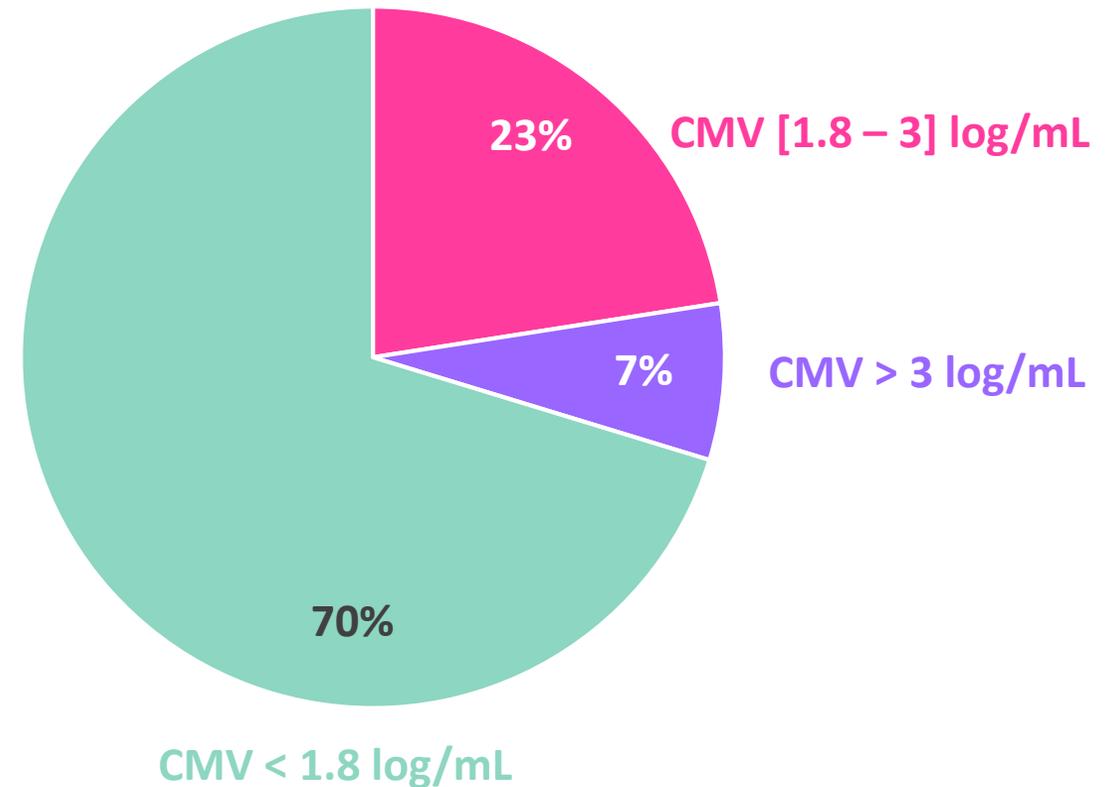
Age médian: 48 ans [17 - 75]

Sérologies donneur / receveur

- D+/R-: 2 (2%)
- D+/R+: 71 (64%)
- D-/R+: 38 (34%)

Durée médiane du traitement: 140 jours [12 – 524]

Prophylaxie > 100 jours: 80% (n=89)



PCR CMV > 3 log

9 patients (8%)

Ttt pré-emptif, n= 4

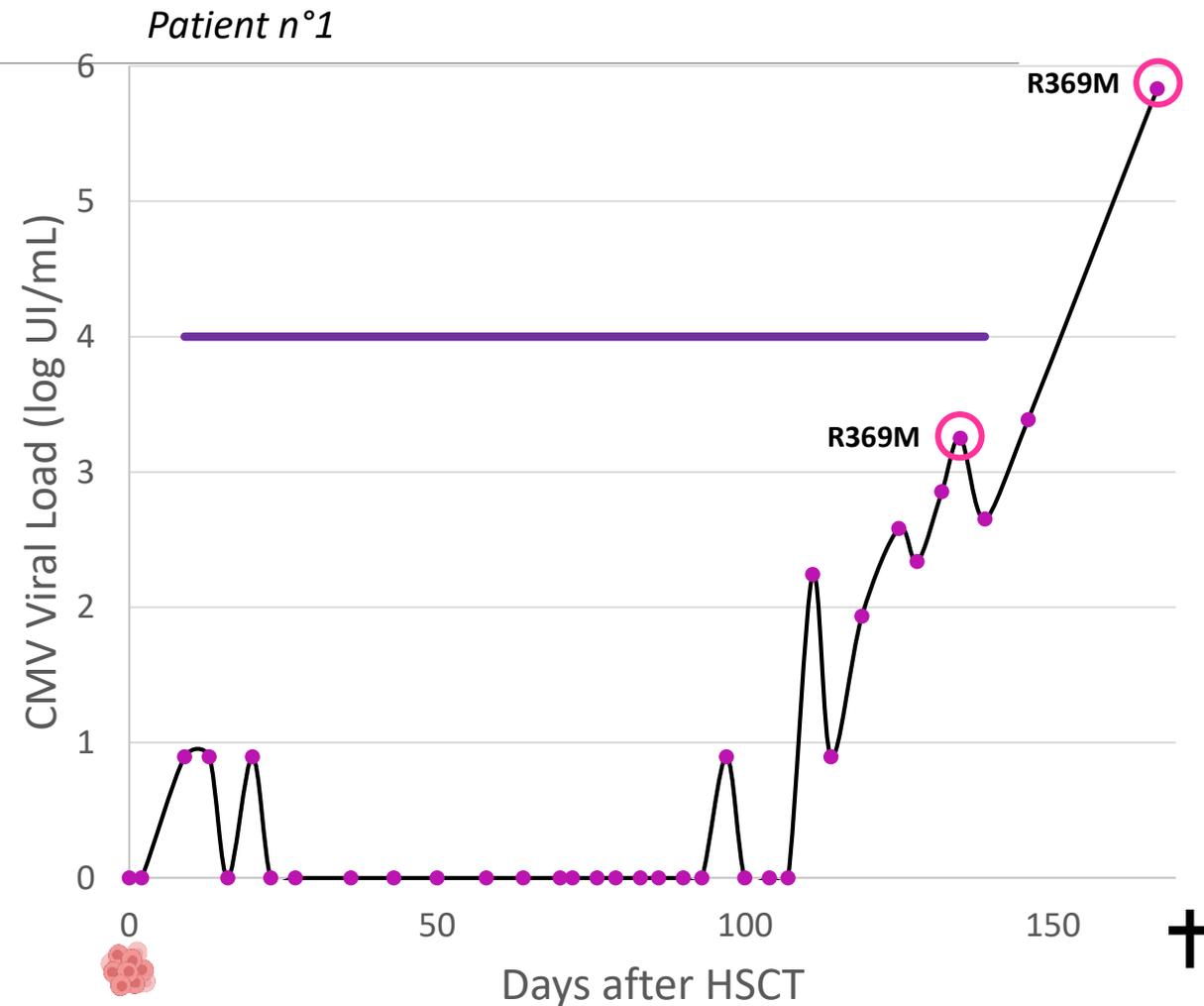
Arrêt LMV, soins palliatifs, n= 2

Négativation spontanée PCR, n= 3

Séquences UL56 interprétables pour 5 Pts

pas de mutation retrouvée: n = 4

mutation retrouvée: n= 1



Après arrêt de la prophylaxie

N= 35

Durée médiane de suivi: 114 jours [2 - 420]

Echantillons: 349 (médiane: 5.8 /pt)

Résultats

PCR > 1.8 log IU/mL : N= 23 (63%)

PCR > 3 log IU/mL: N= 14 (40%)

Délai médian avant réactivation: 50,5 jours

Ttt pré-emptif, n= 8

Pas de ttt, n= 6

10 patients avec séquences UL56 interprétables

Pas de mutation UL56 retrouvée



Conclusion

Taux de réactivation per-letermovir:

- Charge virale 1,8-3 UI/mL: 23%
- Charge virale > 3 UI/mL: 7%

Taux de résistance au letermovir:

- Global: 0,9%
- Si PCR >3 UI/mL: 20%

(Littérature: 1,1% (proph prim) - 3,8% (proph sec))

Ne pas modifier le traitement si PCR positive

PCR > 3 log UI/mL (sang total)

- Vérifier compliance / absorption
- Recherche mutation de résistance

Si échec de la prophylaxie:

- Bonne réponse aux anti-viraux (GVC / FCV)
- Pas de contre-indication au Letermovir en prophylaxie secondaire (si pas de résistance identifiée)

Après arrêt de la prophylaxie: pas d'induction de résistance

Predictors of breakthrough clinically significant cytomegalovirus infection during letermovir prophylaxis in high-risk hematopoietic cell transplant recipients

Léna Royston¹ | Eva Royston² | Stavroula Masouridi-Levrat² |
Yves Chalandon² | Christian Van Delden¹ | Dionysios Neofytos¹ | Immun Inflamm Dis 2021

N= 26

CS-CMVi breakthrough: 27%

Facteurs de risque:

- PCR CMV positive en début de traitement
- PCR CMV positive taux faible en cours de traitement
- GVH aigue digestive

Pas de mutation de résistance d'UL56 identifiée par séquençage

Conclusion

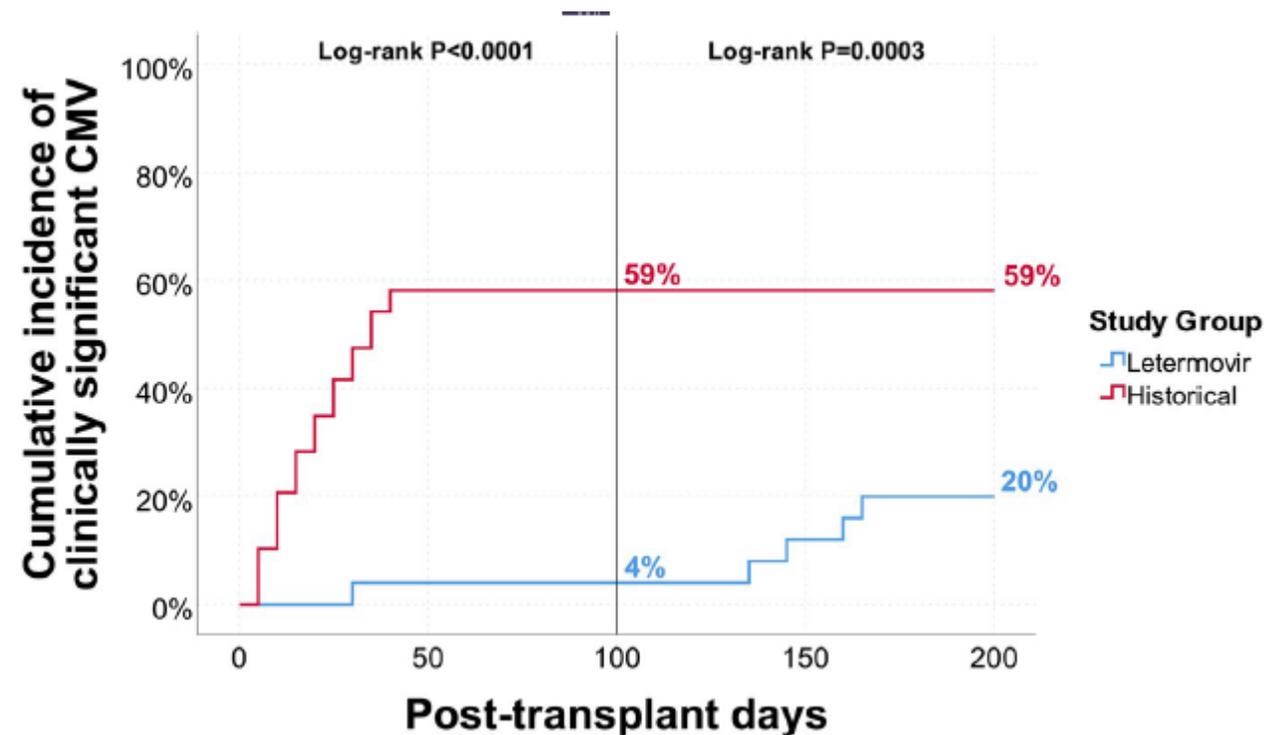
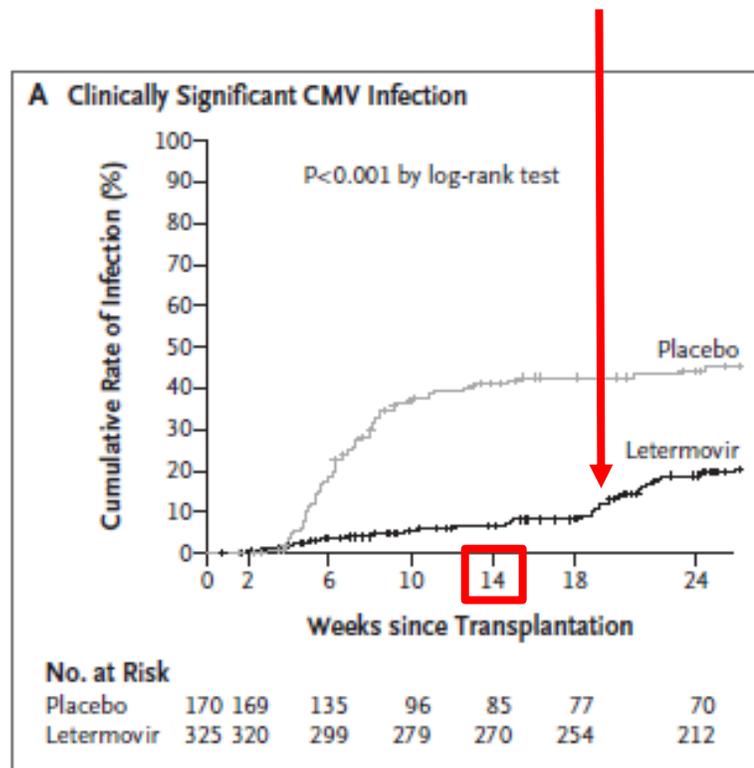
Importance du relais IV si doute sur absorption

Débuter le letermovir avec PCR CMV négative / très faiblement positive

Réactivation CMV multifactorielle: résistance / absorption / déficit immunitaire..

Durée optimale de la prophylaxie?

Augmentation des réactivations CMV tardives
(après arrêt de la prophylaxie) $\approx 12\%$



Efficacy and safety of extended duration letermovir prophylaxis in recipients of haematopoietic stem-cell transplantation at risk of cytomegalovirus infection: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial

Domenico Russo, Michael Schmitt, Sylvain Pilorge, Matthias Steljes, Toshiro Kawakita, Valerie L Teal, Barbara Haber, Charlene Bopp, Sanjeet S Dadwal, Cyrus Badshah**

Etude phase 3, randomisée contrôlée, contre placebo, double aveugle

N= 220 receveurs d'allogreffe de CSH, CMV séropositifs

Letermovir prophylaxie primaire (début < J28)

Pas de CS-CMVi

Lancet Haematol 2023

Toujours à haut risque de réactivation CMV à J+100:

- Donneur mismatch apparenté ou non apparenté
- Donneur haplo-identique
- Greffe de sang placentaire
- Greffe T-déplétée, ATG, alemtuzumab
- GVH avec corticoïdes ≥ 1 mg/kg/j

Poursuite letermovir vs placebo (S14-S28)

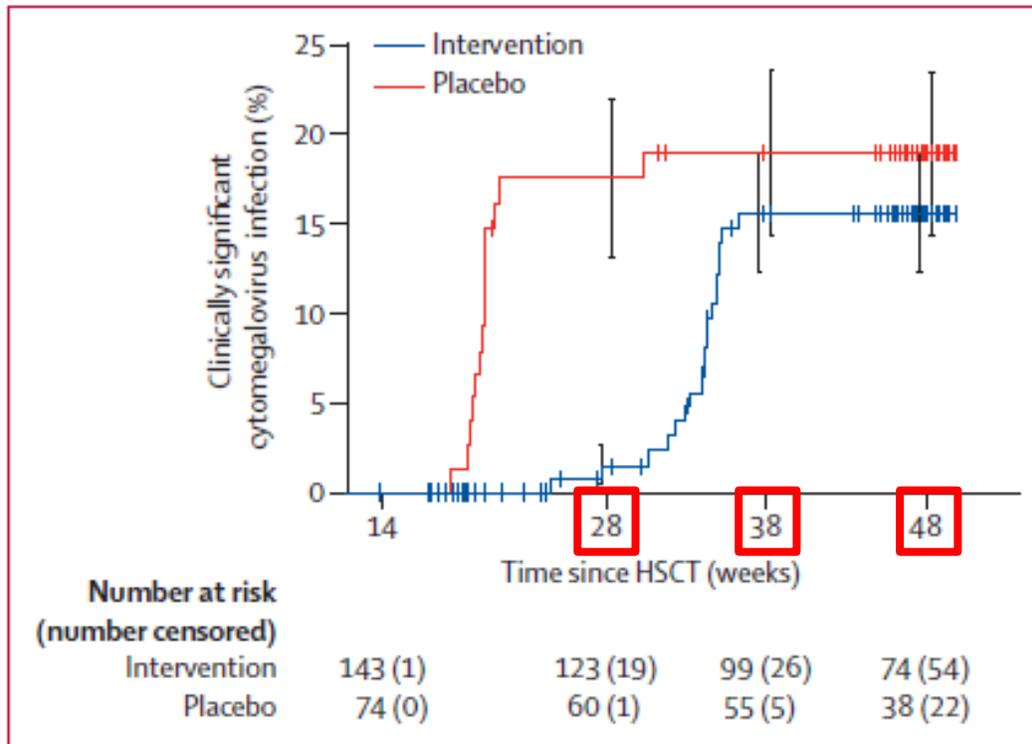


Figure 2: Cumulative rate of clinically significant cytomegalovirus infection in the primary efficacy population

CS-CMV_i randomisation (S14) - S28:

- 3% (LMV) vs 19% (placebo), $p = 0,0005$

CS-CMV_i S38 ou S48: pas de différence significative

Pas de différence de survie S28 / S48

Diminution de la réactivation CMV et donc de l'exposition aux antigènes CMV via la prophylaxie par letermovir, responsable d'un retard de l'immunité cellulaire spécifique anti-CMV?

Prédire les réactivations tardives?

N= 81

Pas de CS-CMVi avant J+100

CS-CMVi tardive (J+100-J+180): 23 (28,4%)

- Délai médian allogreffe – infection: 131 jours
- Délai médian arrêt LMV - infection: 30 jours

Corrélation CS-CMVi tardive et reconstitution immunitaire tardive:

- Donneur HLA mismatch (HR = 13.0, $p = 0.011$)
- Sérologie donneur négative (HR = 2.39, $p = 0.043$)

Pas de différence des outcomes long terme entre patients avec/sans CS-CMVi

Conclusion

Sélectionner les populations à haut risque qui pourraient bénéficier d'une prophylaxie prolongée

Remerciements

Laboratoire de virologie

- Pr Jérôme Le Goff
- Dr Amandine Caillault
- Dr Maud Salmona
- Dr Linda Feghoul
- Mme Séverine Mercier-Delarue

Service d'hématologie greffe, hôpital St-Louis

- Pr Régis Peffault de Latour
- Pr Gérard Socié
- Pr David Michonneau
- Pr Marie Robin
- Dr Flore Sicre de Fontbrune
- Dr Eleonore Kaphan
- Dr Mathilde Ruggiu
- Dr Pedro de Lima Prata

