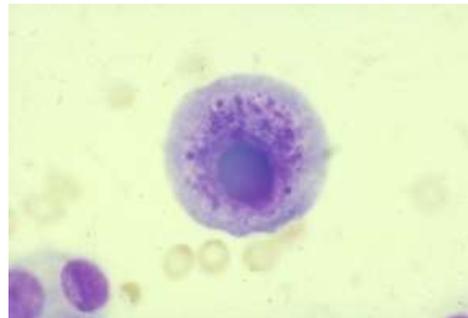


Stratégies de prise en charge du CMV dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Pr Catherine Cordonnier

**Service d'hématologie et de thérapie cellulaire
CHU Henri Mondor - Créteil**



22 Novembre 2018
SFGM-TC Montpellier

Déclaration de conflits d'intérêt

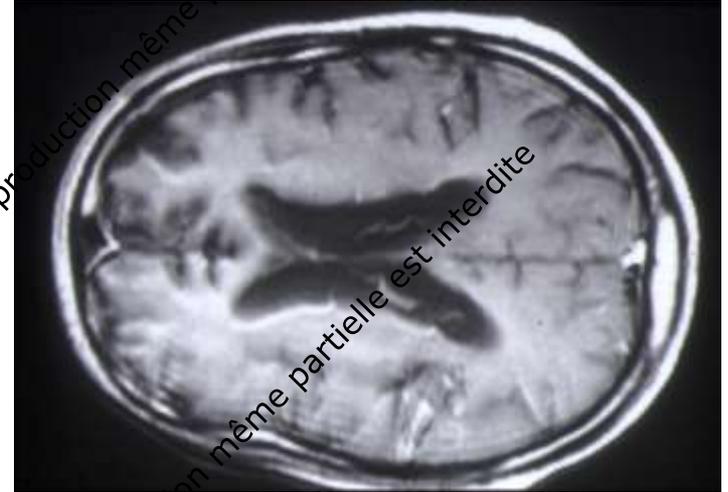
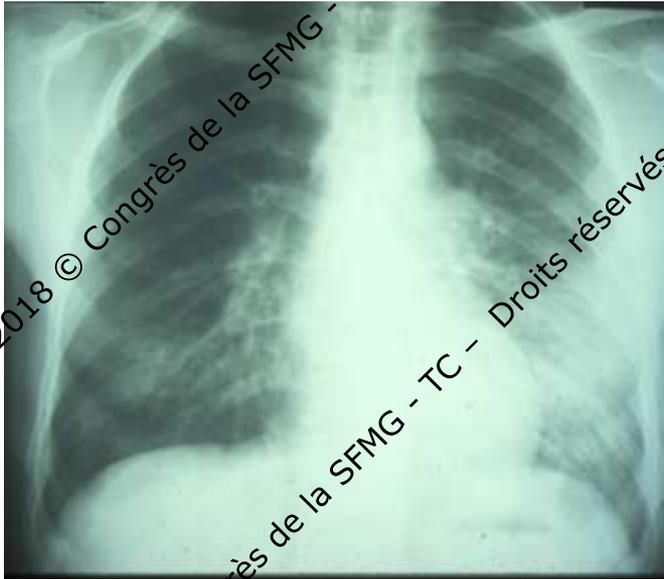
- Advisory boards, speaker: Astellas, Chimerix, Clinigen, Gilead, MSD, Pfizer, Shire, Viropharma

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

- Toute reproduction même partielle est interdite

De quoi parle-ton?

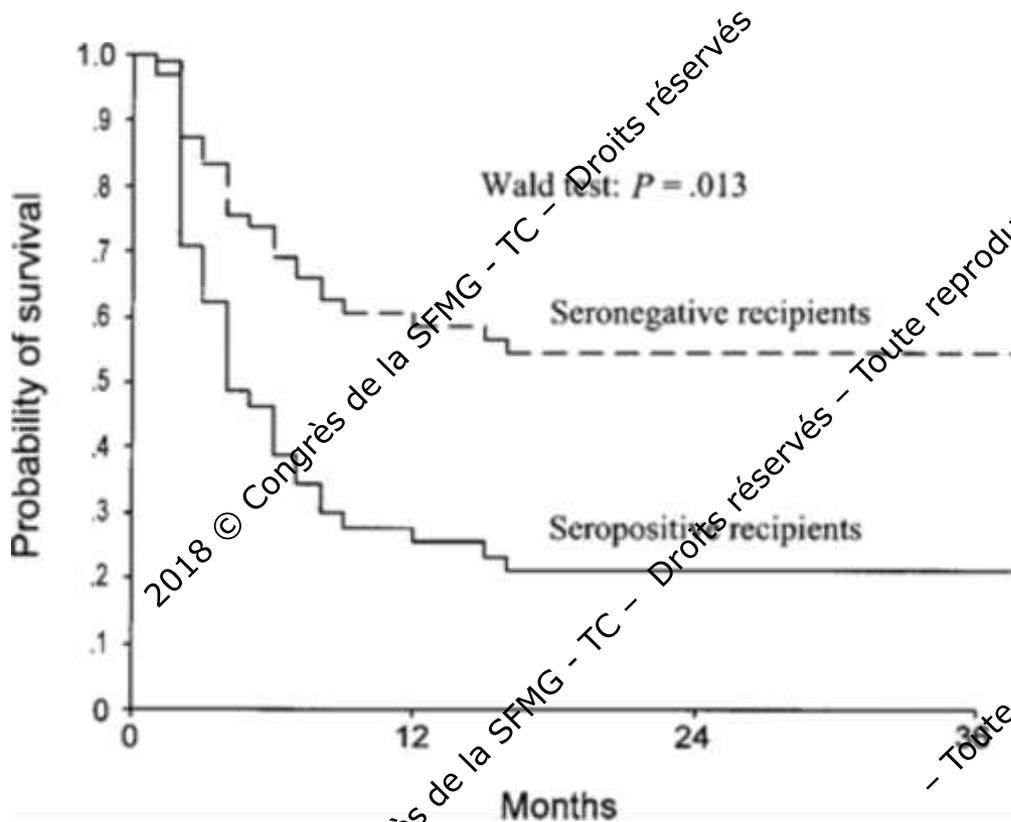


2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite.

Après allogreffe: les patients CMV+ vont toujours plus mal que les patients CMV-



Probability of survival after T-cell depleted unrelated HSCT according to CMV serology of the recipient

Meijer CID 2002

Also: McGlave Blood 2000, Nichols JID 2002

CMV: Quels risques?

CMV Seropositivity in HSCT



DIRECT EFFECTS OF CMV

- Breakthrough CMV disease (while on preemptive therapy or prophylaxis)
- Late CMV disease
- Drug-resistant CMV disease



INDIRECT EFFECTS OF CMV

- Bacterial infections
- Fungal infections
- Sepsis
- GvHD (T cell depletion)



EFFECTS OF DRUG TOXICITY

- Ganciclovir:**
- Bacterial infections
 - Fungal infections
- Foscarnet:**
- Renal failure

Au fil de l'histoire

- 1990: L'infection est prédictive de la maladie à CMV (*Meyers JID 1990*)
- 1993: une stratégie préemptive par Ganciclovir prévient la maladie à CMV (*Goodrich NEJM 1991; Schmidt NEJM 1991*)
- 1996: La prophylaxie par GCV ne fait pas mieux que la stratégie préemptive (*Boeckh Blood 1996*)
- 2003: Les Ig ne préviennent pas l'infection ni la maladie à CMV (*Cordonnier Ann Intern Med 2003*)
- 2017: Le letemovir prévient l'infection à CMV (*Marty NEJM 2017*)

La stratégie pré-emptive par ganciclovir réduit significativement la maladie à CMV

Goodrich et al. NEJM 1991

	Ganciclovir n=37	Placebo n=35	P value
Maladie à CMV	1 (3%)	15 (43%)	<.00001
Neutropénie $<0.75 \times 10^9/L$	11 (30%)	3 (8.5%)	.052
Décès avant J100	1	6	.041
Décès avant J180	6	11	.027

18 (6%) des patients avaient une maladie à CMV concomitante à la première culture positive dans le sang

La prophylaxie avec Ganciclovir ne fait pas mieux que le traitement préemptif...

	GCV prophylaxie N=112	GCV pré-emptif N=114	p
Ag CMV +	46 (41 %)	90 (79 %)	
Maladie à CMV < J100	3 (2.7 %)	16 (14.1 %)	0.002
Maladie à CMV < J400	18 (16.1 %)	23 (20.2 %)	ns
Infections fongiques	18 (16 %)	7 (6 %)	0.03
Survie à J180	71%	73 %	ns
Survie à J400	59 %	61 %	

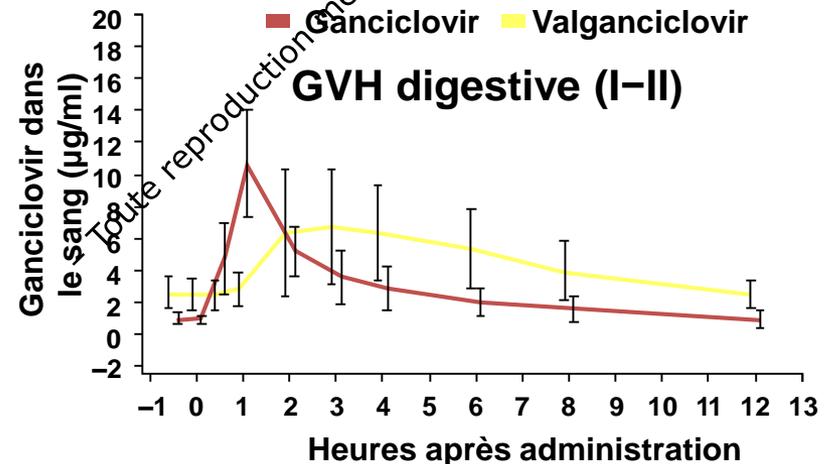
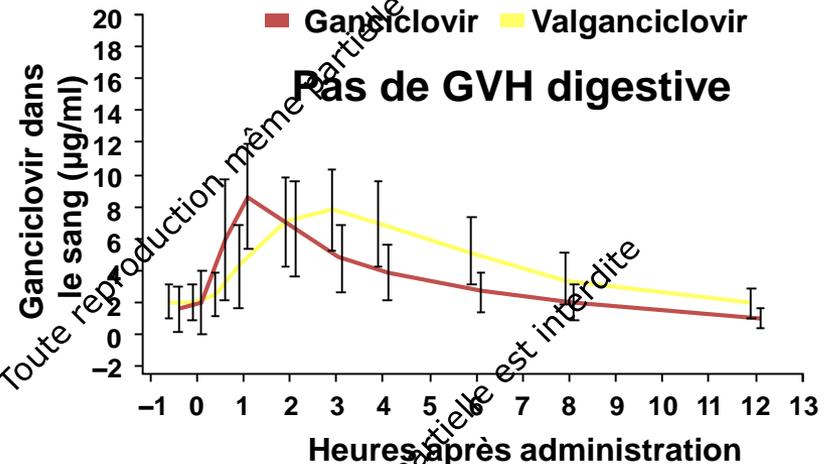
Traitement pré-emptif de l'infection à CMV après allogreffe de CSH : foscarnet = ganciclovir

- Etude prospective multicentrique, randomisée
 - Foscarnet 60 mg/kg x 2 / 24h vs GCV 5 mg/kg x 2 / 24h,
14 jours ± 14 jours

	Foscarnet N=110	GCV N=103
Maladies à CMV	5	5
Pneumopathies à CMV	3	2
Infection digestive	2	2
Rétinites	0	1
Mortalité globale	26%	22%
Délai médian de décès (j)	118 (39–179)	85 (43–155)

Pharmacocinétique du valganciclovir dans les allogreffes de CSH^{1,2}

- Absorption rapide, même si GVH digestive
 - Comparaison au ganciclovir :
 - Pic plus bas
 - Aire sous la courbe plus importante
- ⇒ Exposition plus prolongée au principe actif «GCV »
- ⇒ Risque de toxicité hématologique plus important



La stratégie pré-emptive a considérablement réduit l'indidence des maladies à CMV

Incidence des maladies à CMV dans les groupes placebo (patients traités pré-emptivement) dans les études randomisées au cours des 10 dernières années

R de la Camara, *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2016

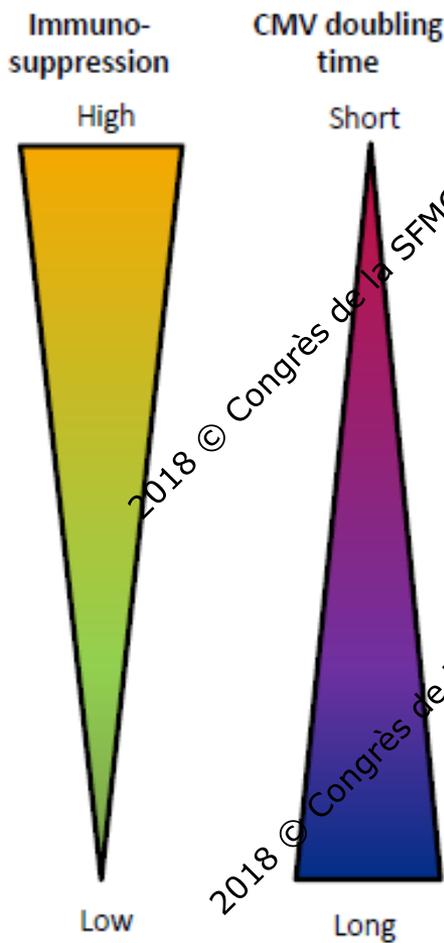
Antiviral	Référence	Nb Patients	Incidence de la maladie à CMV
Maribavir	Marty FM, <i>Lancet ID</i> 2011	227	2.4% (à 6 mois)
Brincidofovir	Marty FM, <i>NEJM</i> 2013	59	3.0% (à 3 mois)
Letermovir	Chemaly RF, <i>NEJM</i> 2014	33	0% (à 3 mois)
Valganciclovir	Boeckh M, <i>Ann Int Med.</i> 2015	89	2.0% (à 9 mois)

Stratégie pré-emptive: Quelles limites?

- Ne prévient pas certaines maladies précoces à CMV
- N'empêche pas l'infection et donc ne prévient pas ses effets indirects
- Nécessite dans la grande majorité des cas une ré-hospitalisation et un abord veineux
- Expose à un risque de toxicité hématologique (ganciclovir) ou rénale (foscavir)
- Incomplètement codifiée:
 - Pas de consensus sur la durée du traitement d'attaque
 - Pas de consensus sur la nécessité d'un traitement d'entretien
 - Pas de consensus sur la charge virale à traiter

Des stratégies différentes, même dans les centres experts

Boeckh & Ljungman, Blood 2009



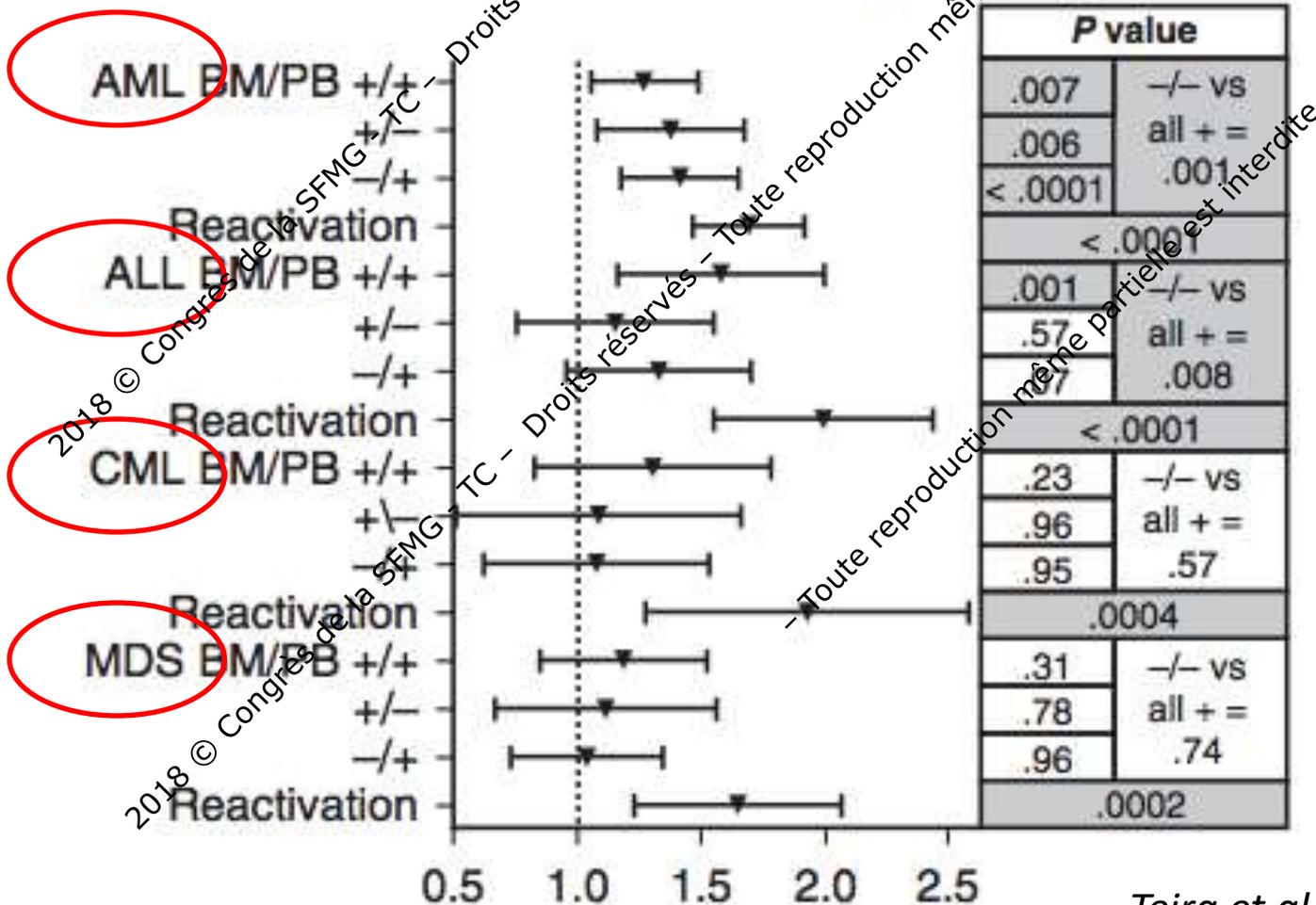
Risk groups	CMV plasma DNA level to start PET at FHCRC	CMV whole blood DNA level to start PET at Karolinska Institute
Cord blood	Any level	1,000 copies
Allograft <ul style="list-style-type: none"> • High-dose steroids • T-cell depletion • Anti-T-cell antibodies • CD34 selection 	>100 copies/mL	1,000 copies
Allograft <ul style="list-style-type: none"> • Low-dose steroids • No T-cell depletion • No anti-T-cell antibodies 	>500 copies/mL, or >10-fold increase ^b	1,000 copies
Allograft <ul style="list-style-type: none"> • After Day 100 	>1,000 copies/mL, or >5-fold increase ^b	1,000 copies if GvHD Other individual assessment based on increase

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

La réactivation CMV précoce est associée à la mortalité sans rechute et à la mortalité globale

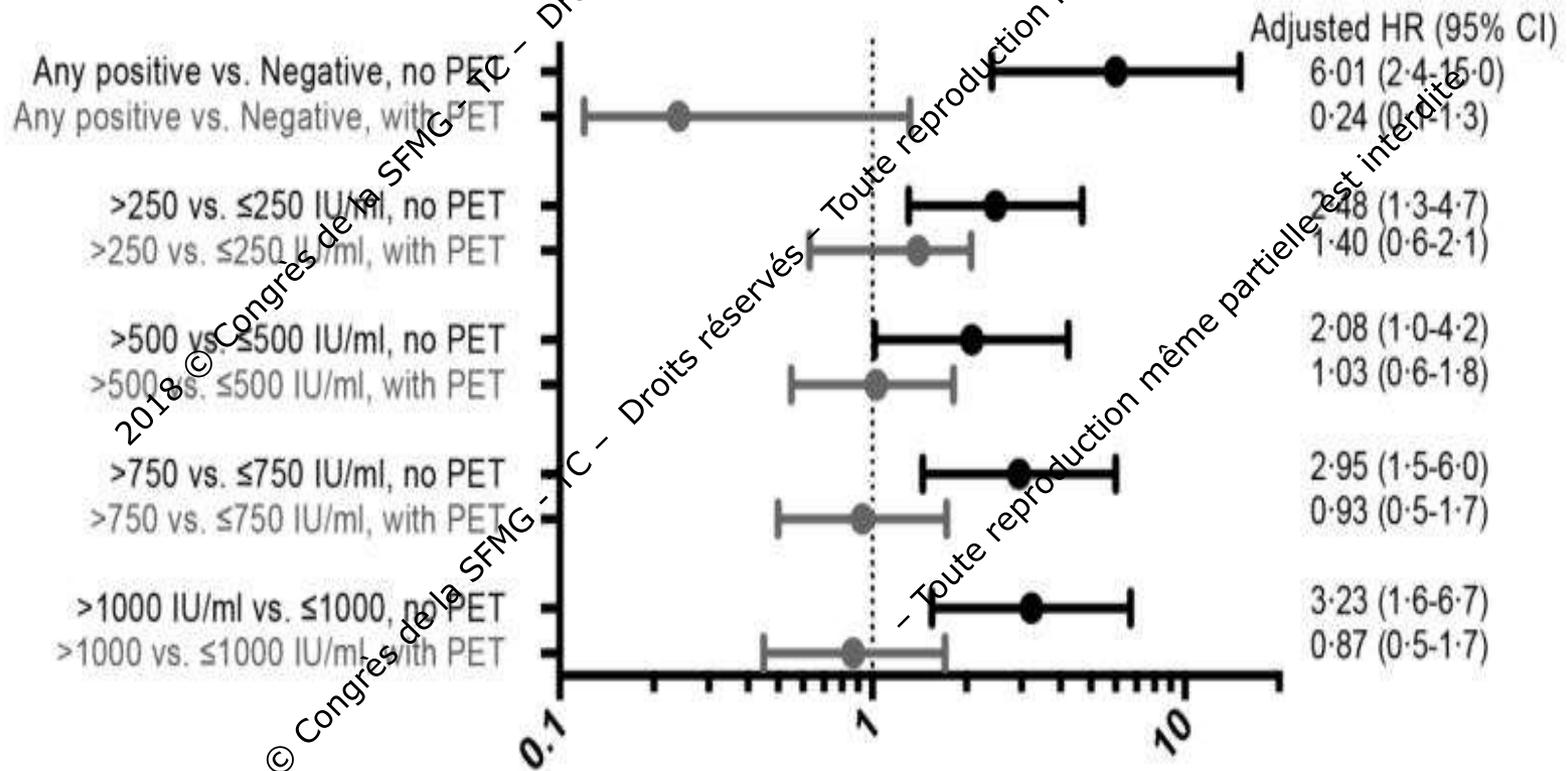
(CIBMTR: 9,469 alloHCT recipients from 2003-2010)

Non relapse mortality (NRM)



Toute charge virale, même très basse, est associée à un risque accru de maladie à CMV et de mortalité (globale et non liée à la rechute) à 1 an lorsque les patients ne reçoivent pas de traitement préemptif

Etude rétrospective, 2007-2013, stratégie préemptive. N=926
Mortalité cumulée globale à 1 an: 30%



CMV viral load as a time-dependent risk factor for CMV disease by 1 year after HCT, stratified by use of preemptive therapy

L'infection à CMV coûte cher!



B Svahn et al. BMT 2012
(n=202)



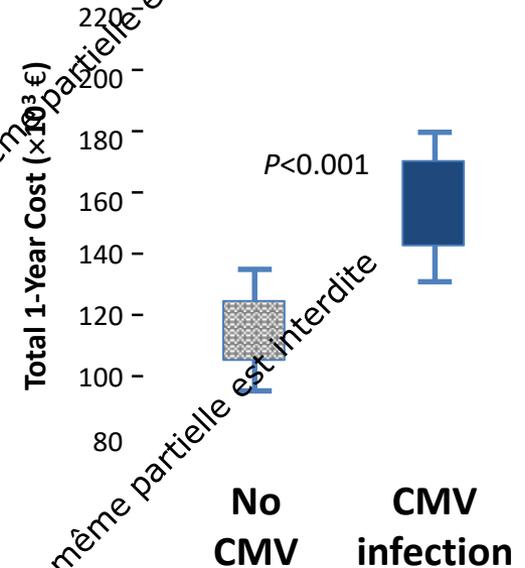
© Robin et al. BMC Infect Dis 2017
(n=208)

≥ 2 épisodes => ↑ 25-30%



© C de Miguel et al., Tandem Meeting 2018
(n=183)

↑ 25-30%



Comment PREVENIR l'infection (et la maladie) à CMV chez un patient à risque (R+)?

- Critères de choix du donneur?
- Vaccination?
- Antiviraux?

2018 © Congrès de la SFM - TC - Droits réservés

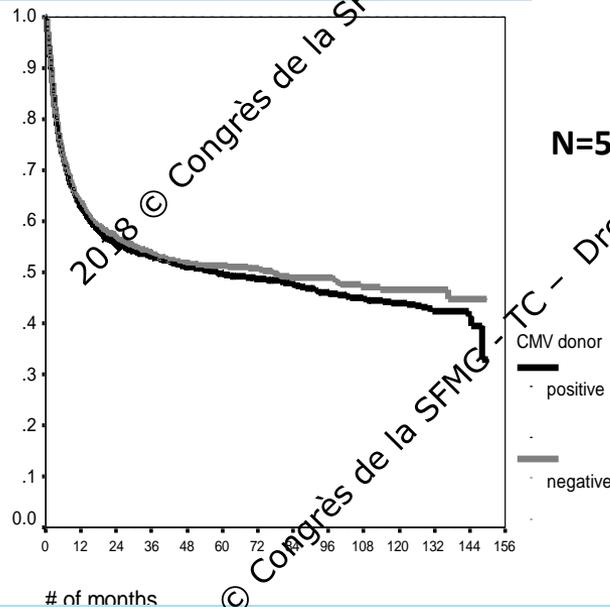
2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

- Toute reproduction même partielle est interdite

Quel choix optimal du donneur pour un patient CMV positif ?

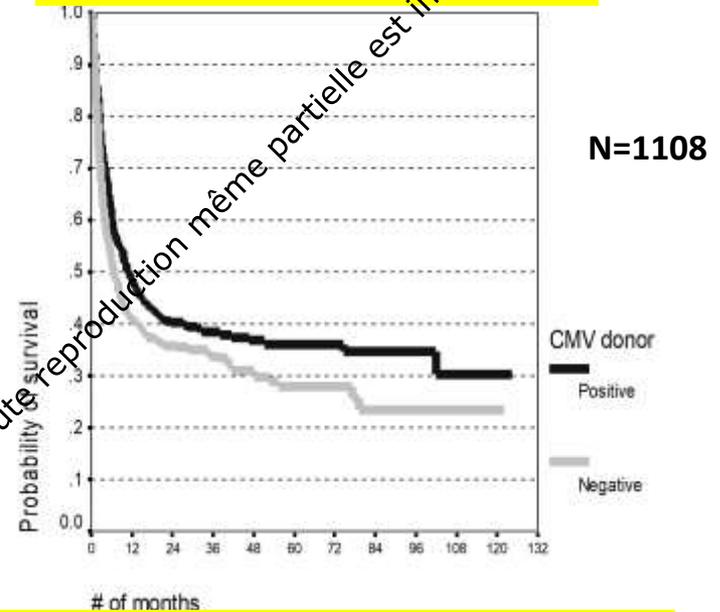
- Une mortalité supérieure des R+ vs les R- (Boeckh et al. Blood 2004)
- **Parmi les R+: une mortalité supérieure si D- vs D+**
- Un problème global: ↑ Donneurs CMV-, ↑ Receveurs CMV+

Patient CMV+, Greffe géno



Pas de bénéfice d'un donneur CMV+

Patient CMV+, Greffe phéno



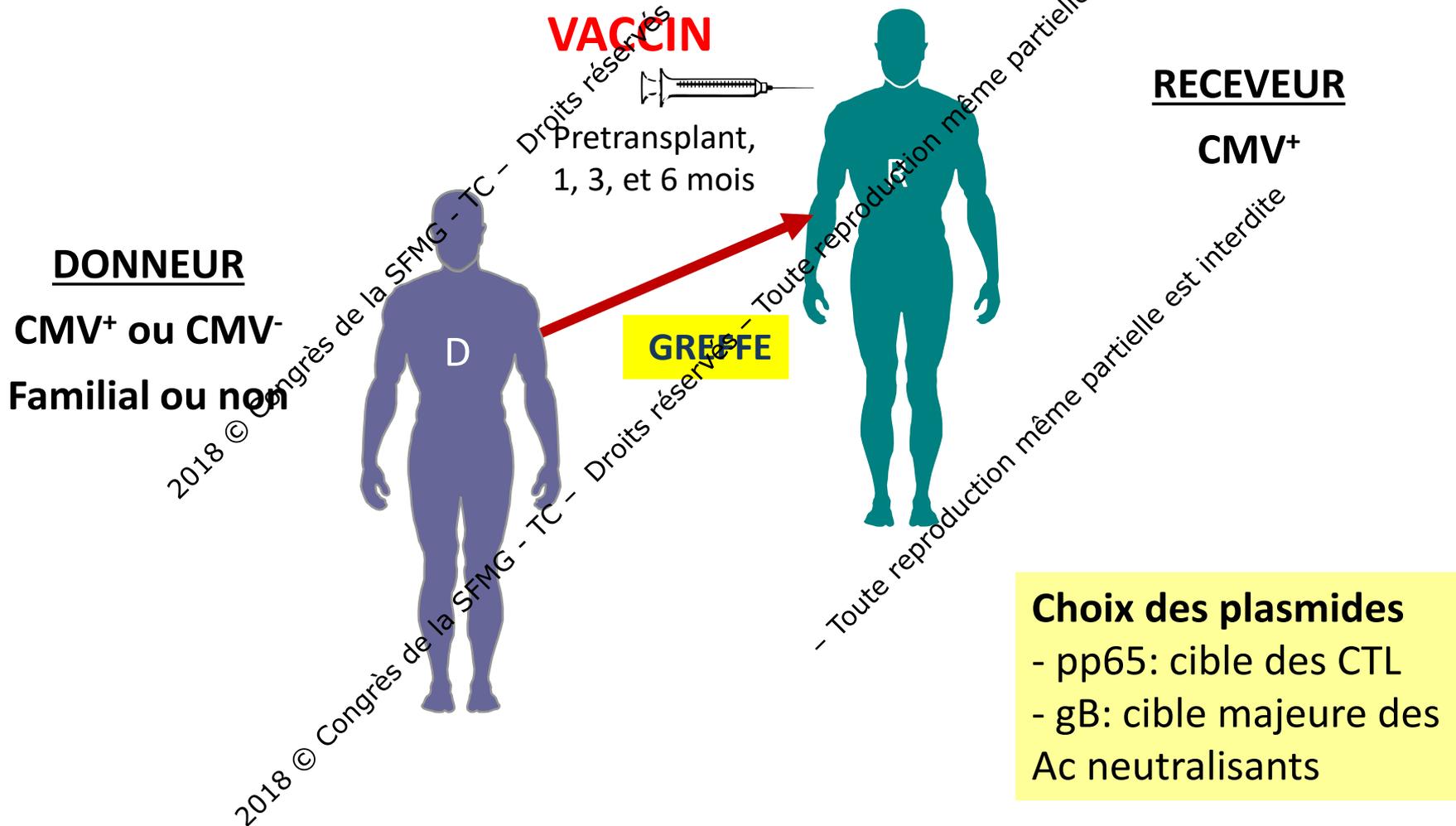
Bénéfice significatif
d'un donneur CMV+

Approche vaccinale anti-CMV dans les allogreffes

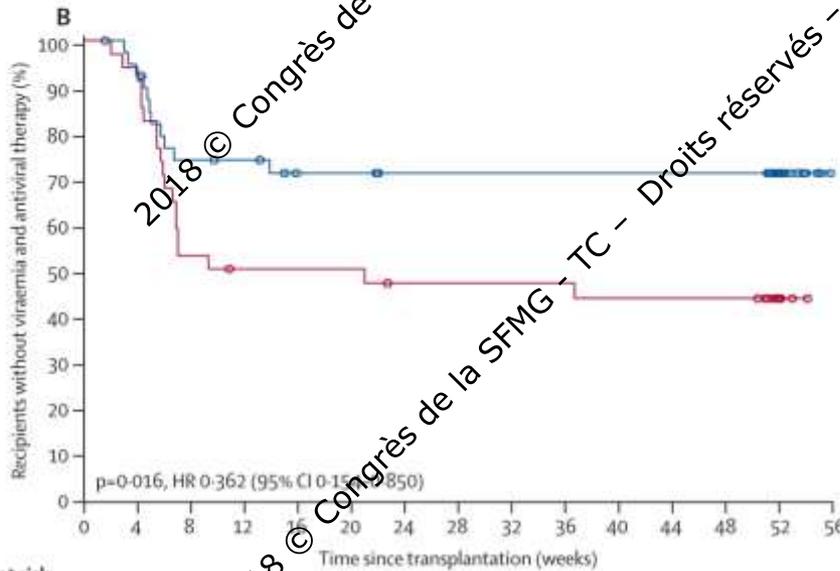
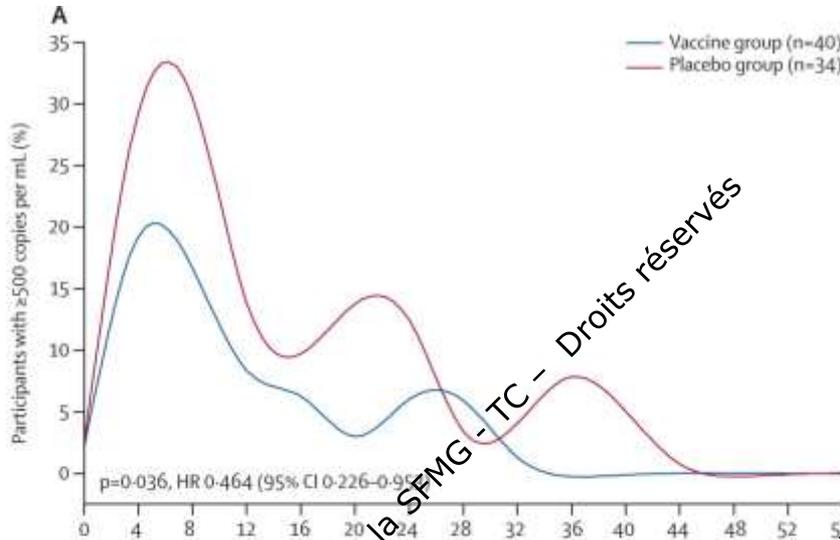
References	N	
Kharfan-Dabaja, <i>Lancet Inf Dis</i> 2012 Transvax	108	Phase II double-aveugle vs placebo Vaccin DNA ASP0113 94 patients greffés et 14 donneurs Bonne tolérance Efficacité (n=74 pts) : 19 (48%) des 40 pts vaccinés ont eu besoin d'un traitement antiviral vs 21 (62%) des 34 contrôles (p=0.145). Réduction de la virémie
Nakamura, <i>Lancet Hematol</i> 2016 Pepvax	36	Phase Ib randomisée ouverte: vaccin vs observation CMV chimeric epitope vaccine supplemented with PF03512676 Bonne tolérance Meilleure survie sans rechute, taux plus élevé de CD8 anti-pp65 CD8 T durant les 100 premiers jours Moins de réactivation et d'utilisation d'antiviraux
Mori, <i>Int J Hematol</i> 2017 Transvax	10	Phase II, ouverte, non contrôlée Vaccin DNA ASP0113 Bonne tolérance

L'approche vaccinale après allogreffe de CSH

Design des études avec le vaccin ASP0113 (Transvax)



Résultats de la phase 2 avec Transvax



Number at risk
 Vaccine group
 Placebo group

	28	23	21	21	21	21
Vaccine group	28	23	21	21	21	21
Placebo group	18	16	14	14	13	13

Le vaccin diminuait significativement l'incidence des infections et des rechutes d'infection à CMV ($p=.008$)

L'utilisation des antiviraux était de 48% dans le groupe vaccin vs. 62% dans le groupe contrôle (ns)

Etude Helios

Phase 3, vaccin ASP0113

Objectif principal: survie globale sans maladie à CMV à 1 an
Etude randomisée vs. placebo

514 patients inclus

Press release des principaux résultats de l'étude, 22 jan. 2018:

« ASP0113, an investigational DNA vaccine being developed for CMV seropositive HSCT recipients, did not meet its primary or secondary objectives in the phase 3 Helios clinical trial »

Et les nouveaux antiviraux ??

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC -- Droits réservés -- Toute reproduction même partielle est interdite.

Conclusion



La stratégie pré-emptive a été longtemps la « moins mauvaise approche » pour prévenir la maladie à CMV

Mais les effets indirects du CMV encouragent à prévenir l'infection via:

- un choix optimal des donneurs
- une stratégie prophylactique
- les vaccins

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés

2018 © Congrès de la SFMG - TC

- Toute reproduction même partielle est interdite