

Journées thématiques SPILF/SFLS

**Prévention du risque infectieux  
en populations particulières :  
Migrants / Immunodéprimés**

NICE - 30 Septembre / 1<sup>er</sup> Octobre 2022



**Nouveaux traitements en hématologie  
& leurs interactions avec les antifongiques**

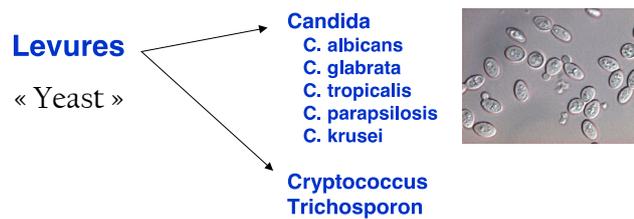
Michael LOSCHI, M.D, Ph.D  
PHU  
Service d'hématologie  
CHU de Nice  
Université Nice Côte d'Azur  
Inserm 1065

## Disclosures

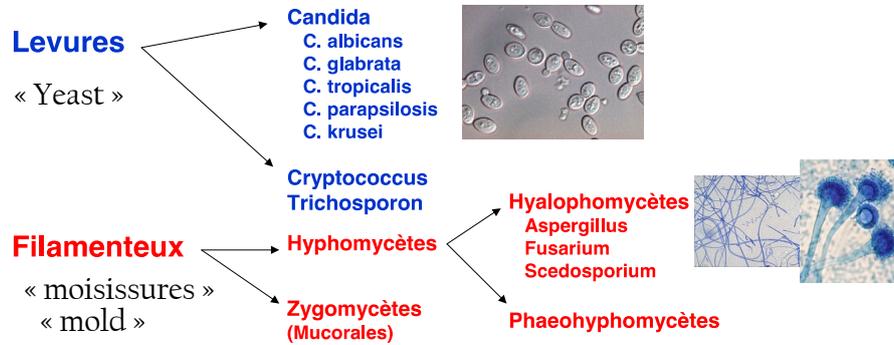
- Honoraires : Novartis, Gilead, Celgene/BMS, MSD, Sanofi, iqone, Astellas, Pfizer, Alexion

# Épidémiologie

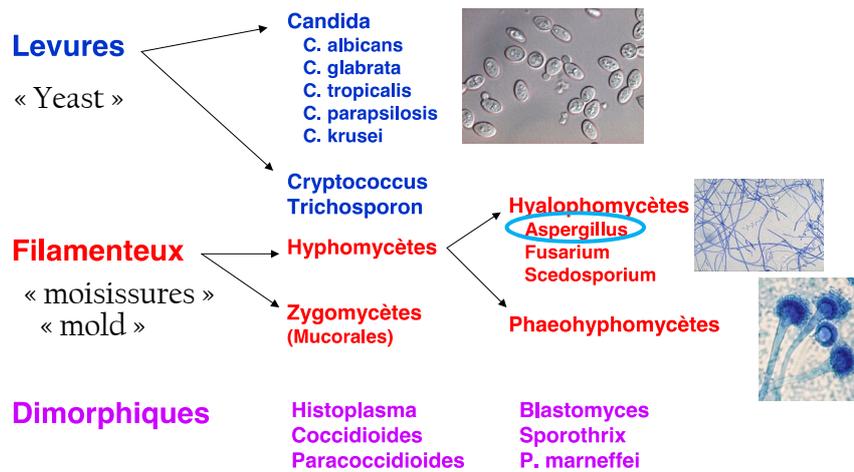
## Classification des champignons



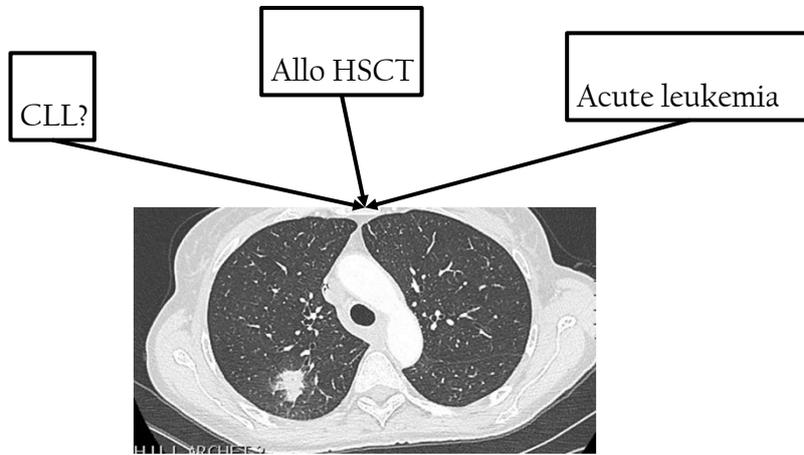
## Classification des champignons



## Classification des champignons



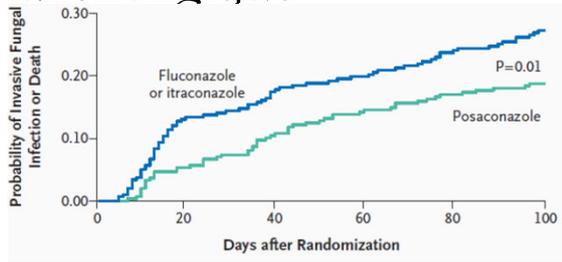
## Aspergillose Invasive - Facteurs de risque



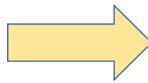
Tissot *et al.*, *Haematologica*, 2017; Ghez *et al.*, *Blood*, 2018

Prise en charge -  
recommandations

# Recommandations - Prophylaxie antifongique



- Recommandations ECIL 2017
- Pour les patients recevant une induction avec chimiothérapie intensive



Antifungal agent	Grading
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1	A-I
Fluconazole 400 mg q24h	B-I
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h ‡	B-I
Voriconazole 200 mg q12h	B-II
All echinocandins ‡ *	C-II
Liposomal amphotericin B ‡	C-II
Lipid-associated amphotericin B ‡	C-II
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice ‡ weekly)	B-I
Amphotericin B deoxycholate ‡	A-II against
Aerosolized amphotericin B deoxycholate ‡	A-I against

Cornely et al., NEJM, 2007; Maertens et al., J Antimicrob Chemother 2018

‡ Situation hors AMM  
\* A l'exception de la micafungine

# Recommandations - Candidoses Invasives

Avant identification		Après identification	
	Hematologic patients	Candida species	Hematologic patients
Antifungal therapy		<i>C. albicans</i>	Echinocandins A II
Micafungin <sup>a</sup>	A II		Fluconazole C III
Anidulafungin	A II <sup>b</sup>		Liposomal amphotericin B B II
Caspofungin	A II		Amphotericin B lipid complex B II
Liposomal amphotericin B	A II		Amphotericin B colloidal dispersion B II
Amphotericin B lipid complex	B II		Amphotericin B deoxycholate C II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	<i>C. glabrata</i>	Echinocandins A II
Amphotericin B deoxycholate <sup>c</sup>	C II		Liposomal amphotericin B B II
Fluconazole <sup>d,e</sup>	C III		Amphotericin B lipid complex B II
Voriconazole <sup>d</sup>	B II		Amphotericin B colloidal dispersion B II
Catheter removal <sup>f</sup>	B II		Amphotericin B deoxycholate C II
		<i>C. krusei</i>	Echinocandins <sup>a</sup> A III
			Liposomal amphotericin B B II
			Amphotericin B lipid complex B II
			Amphotericin B colloidal dispersion B II
			Amphotericin B deoxycholate C II
		Oral stepdown	Voriconazole C III
		<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole A III
			Echinocandins B III

Tissot et al., Haematologica, 2017

## Recommandations - Aspergilloses invasives

	Grade	Comments
Voriconazole <sup>‡</sup>	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B *	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex <sup>‡</sup>	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion <sup>‡</sup>	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin <sup>‡</sup>	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole <sup>‡</sup> + anidulafungin <sup>‡</sup>	C I	
Other combinations <sup>‡</sup>	C III	
Recommendation against use Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

<sup>‡</sup> Situation hors AMM  
\* En alternative au voriconazole

Tissot et al., Haematologica, 2017

MAIS....

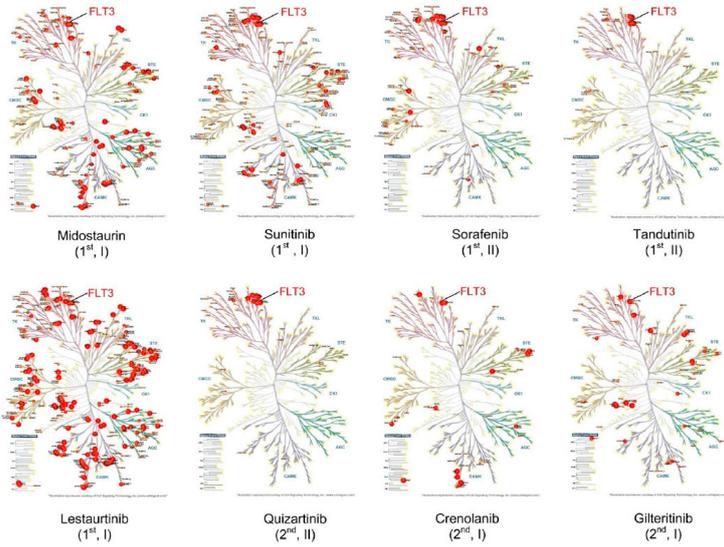
## Nouvelles thérapeutiques en hématologie = Nouvelles interactions

- Inhibiteurs de FLT3
- Inhibiteurs de Bcl2
- Inhibiteurs d'IDH
- APR-246
- CPX-351...

## LAM avec mutations de FLT3

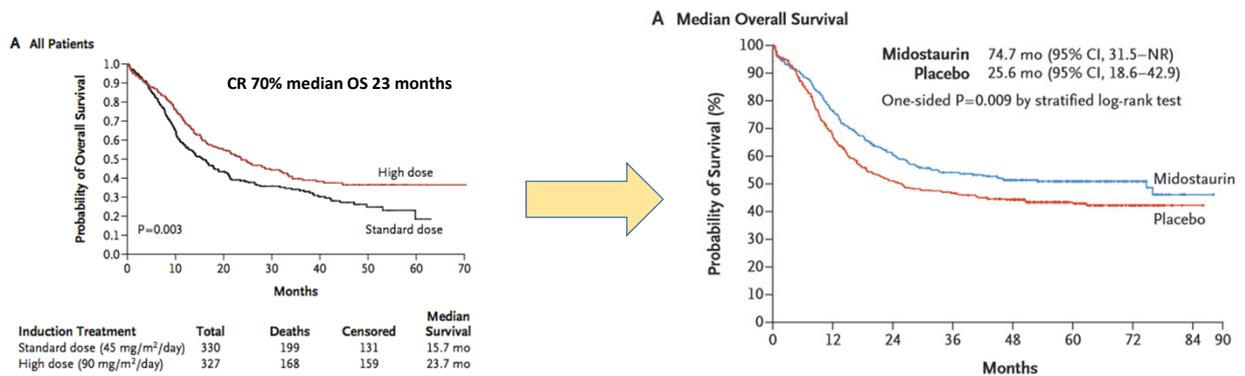
- 30% des LAM de l'adulte
- Pronostic défavorable avant l'avènement des inhibiteurs de FLT3
- Risque de rechute élevé avant inhibiteurs FLT3

# Inhibiteurs de FLT3



Staudt et al., Int J Mol Science 2018

# Évolution thérapeutique



Fernandez et al. NEJM 2009; Burnett et al. Cancer 2007; Dombret et al. Blood 2015; Stone et al., NEJM 2017

## LAM avec mutations de FLT3

- Inhibiteurs de tyrosine kinase:
  - Midostaurine
    - AMM dans le traitement des adultes présentant une leucémie aiguë myéloïde (LAM) nouvellement diagnostiquée avec mutation du gène FLT3, en association avec une chimiothérapie standard d'induction associant daunorubicine et cytarabine et une chimiothérapie de consolidation avec cytarabine à haute dose, suivie pour les patients en rémission complète, d'un traitement d'entretien par midostaurine en monothérapie.
  - Giltéritinib
  - Crénolanib \*
  - Métabolisés par le CYP3A4
  - Concentrations plasmatiques variables, notamment en cas d'interactions avec des inhibiteurs du CYP3A4
  - Il est recommandé de ne pas utiliser d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 en même temps que les inhibiteurs de FLT3 : éviter le voriconazole et le posaconazole

Accès Septembre 2022:

Midostaurine: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_fr.pdf)

Giltéritinib: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xospata-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xospata-epar-product-information_fr.pdf)

\* Crénolanib: pas d'AMM en Europe. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161748>

## Posaconazole et midostaurine

- Plusieurs cas de complications pulmonaires sévères chez les patients recevant midostaurine et inhibiteurs du CYP3A4
- Seuls 40% des patients de RATIFY étaient sous prophylaxie antifongiques = difficile d'analyser les interactions
- Midostaurine + inhibiteurs CYP3A4 : résiduelle de midostaurine x 1.44
- Recommandations FDA et EMA : arrêt de la midostaurine chez les patients présentant des complications ... Problématique compte tenu du bénéfice de la midostaurine en terme de survie

Stone et al., NEJM 2017; Dutreix et al., Cancer Chemother Pharmacol 2013; Food and Drug Administration 2017; European Commission 2017

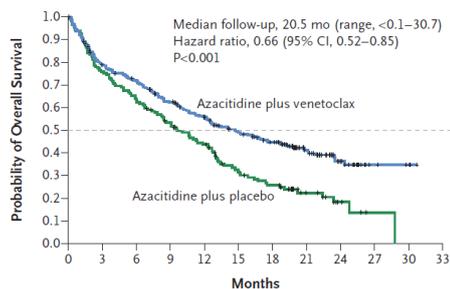
## LAM sujets *unfit* ou R/R

- Vénétoclax:

- BH3-mimétiques = nouvelle classe thérapeutique qui mime l'activité des inhibiteurs physiologiques de Bcl-2 pour déclencher l'apoptose
- Vénétoclax (ABT-199/GDC-0199) est un puissant inhibiteur de Bcl-2
- Vénétoclax est métabolisé par la voie du CYP3A4
- Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 sont déconseillés en association au vénétoclax.

Accès Septembre 2022: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_fr.pdf)

## LAM sujets *unfit* ou R/R



NOUVEAU STANDARD de  
traitement dans les LAM de  
l'adulte *unfit*

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Azacitidine plus venetoclax	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
Azacitidine plus placebo	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

DiNardo et al. NEJM 2020

## Posaconazole prophylaxie et vénétoclax

- Agarwal *et al.*, *Clinical Therapeutics*, 2017
  - Étude prospective monocentrique
  - 12 patients de plus de 65 ans *unfit* pour recevoir une chimiothérapie intensive
  - Le posaconazole augmente la concentration sanguine de vénétoclax
  - Conclusion de l'article : "Une prophylaxie par posaconazole peut être utilisée avec du vénétoclax mais les doses doivent être réduites d'au moins 75%"
  - Peu précis et impossibilité de doser le vénétoclax en pratique courante
  
- Rausch *et al.*, ASH meeting 2019
  - Étude rétrospective monocentrique
  - Patients traités par azacitidine+vénétoclax, ayant reçu un traitement (prophylaxie ou curatif) par azolé (posaconazole, voriconazole)
  - 122 patients
  - Chez les patients recevant du vénétoclax et un antifongique

## ECIL-9 : anticorps conjugués

- Nouveaux acteurs
- Traitement des LAM : gemtuzumab ozogamycine
- Traitement des LAL : inotuzumab ozogamycine
- Aucun impact immunitaire spécifique hormis neutropénie

Anticorps	ECIL 9 recommandation
Gemtuzumab ozogamycine	- Recommandations générales - Attention à l'hépatotoxicité
Inotuzumab ozogamycine	- Recommandations générales - Attention quand combiné aux anti infectieux qui prolongent le QT : levofloxacine, posaconazole

Maschmeyer *et al.*, *Leukemia*, 2022

## ECIL-9 : inhibiteurs

- Nouveaux acteurs
- Traitement des LAM :
  - Inhibiteurs d'IDH
  - Pas d'effets immunitaires spécifiques connus

Inhibiteur	ECIL 9 recommandation
Enasidenib *	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations générales pour prophylaxie quand associé à chimiothérapie intensive</li> <li>- Pas de prophylaxie si monothérapie</li> </ul>
Ivosidenib (accès précoce)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations générales pour prophylaxie quand associé à chimiothérapie intensive</li> <li>- Pas de prophylaxie si monothérapie</li> </ul>

\* Pas d'AMM en Europe.

Maschmeyer *et al.*, Leukemia, 2022

## ECIL-9 : inhibiteurs

- Nouveaux acteurs
- Traitement des LAM :
  - Inhibiteurs de FLT3
  - Pas d'effets immunitaires spécifiques connus

Inhibiteur	ECIL 9 recommandation
Gilteritinib/Quizartinib	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations générales pour prophylaxie quand associé à chimiothérapie intensive</li> <li>- Pas de prophylaxie si monothérapie</li> <li>- Coprescription d'un inhibiteur du CYP3A4 : monitoring du QT</li> <li>- Coprescription d'un inducteur du CYP3A4 : éviter la coprescription</li> </ul>
Midostaurine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations générales pour prophylaxie quand associé à chimiothérapie intensive</li> <li>- Pas de prophylaxie si monothérapie</li> <li>- Coprescription d'un inhibiteur du CYP3A4 : à éviter!</li> <li>- Coprescription d'un inducteur du CYP3A4 : à éviter+!</li> </ul>

Maschmeyer *et al.*, Leukemia, 2022

## ECIL-9 : inhibiteurs

- Nouveaux acteurs
- Traitement des LAM/LAL/Myélome/LLC :
  - Vénétoclax
  - Neutropénie +++

Inhibiteur	ECIL 9 recommandation
Vénétoclax	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recommandations générales pour prophylaxie quand associé à azacitidine ou chimiothérapie intensive</li> <li>- Interruption peut être discutée avec hématologue en cas d'infection pour obtenir la sortie d'aplasie chez des patients en rémission complète</li> <li>- Coprescription avec ciprofloxacine ou macrolide : adaptation des doses de venetoclax</li> <li>- Coprescription avec posaconazole : réduire les doses de VEN de 75%</li> </ul>

Maschmeyer et al, Leukemia, 2022

## Conclusions

- Le traitement des LAM de l'adulte intègre de plus en plus en plus de nouveaux inhibiteurs
- La plupart de ces inhibiteurs sont métabolisés par le CYP3A4
- Eviter l'utilisation des inhibiteurs du CYP3A4
- Envisager de nouvelles prophylaxies ? Ambisome prophylactique++
- Développer des dosages en pratique courante+++
- ECIL-9 apporte de nouvelles recommandations

Thank you for your attention

