

Evaluation de l'efficacité en vie réelle du letermovir après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus

A. Mordohay, A. Xhaard, L. Langlais, S. Abitbol, R. Pieragostini, I. Madelaine, J. Legoff, S. Touratier
Hôpital Saint-Louis, Paris

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : MORDOHAY Anaïs

Titre : Evaluation de l'efficacité en vie réelle du letermovir après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la prophylaxie de la réactivation du cytomegalovirus

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

OUI NON

OUI NON

OUI NON

Contexte (1/2)

- Le cytomégalovirus (CMV) est un pathogène **opportuniste** majeur appartenant à la famille des *β -Herpesviridae*
- Il affecte entre **60 et 70 %¹** des patients séropositifs au CMV et transplantés en CSH (cellules souches hématopoïétiques), par infection *de novo* ou par réactivation d'une infection latente, en l'absence de prophylaxie (dans les 100 premiers jours post-greffe)
- Deux types de conséquences cliniques :
 - **directes** : fièvre, fatigue, cytolyse hépatique, colite, pneumopathie, chorioretinite, myocardite etc.
 - **indirectes** : dysfonctionnement et rejet du greffon, réaction du greffon contre l'hôte (GVH), infections fongiques et bactériennes secondaires

1: Boeckh M et al. Valganciclovir for the prevention of complications of acute cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. Ann Intern Med 2015;162:1-10

Contexte (2/2)

- Deux molécules sont autorisées en prophylaxie ou traitement préemptif du CMV (greffe d'organe ou de CSH) : le **ganciclovir** et le **foscarnet**.
- Une nouvelle molécule sur le marché en 2018 : le **letermovir (PREVYMIS®)**
 - **Indication** : prophylaxie de la réactivation et de la maladie à CMV chez les adultes **séropositifs** au CMV, receveurs d'une greffe allogénique de CSH (initiation au plus tard 28 jours post-greffe, durée jusqu'à 100 jours post-greffe)
 - **Forme pharmaceutique** : **comprimé** et **injectable** à deux dosages (240 mg et 480 mg)
 - **Mécanisme d'action** : inhibition du complexe terminase de l'ADN du CMV, permettant ainsi d'éviter les **toxicités rénales et médullaires** respectivement observées avec le foscarnet et le ganciclovir.
 - **Interactions médicamenteuses** : biodisponibilité du letermovir augmentée par la **ciclosporine** via une inhibition du cytochrome OATP1B → la dose de letermovir associée à la ciclosporine doit être de 240 mg par jour.



Marty FM et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444.

Objectif

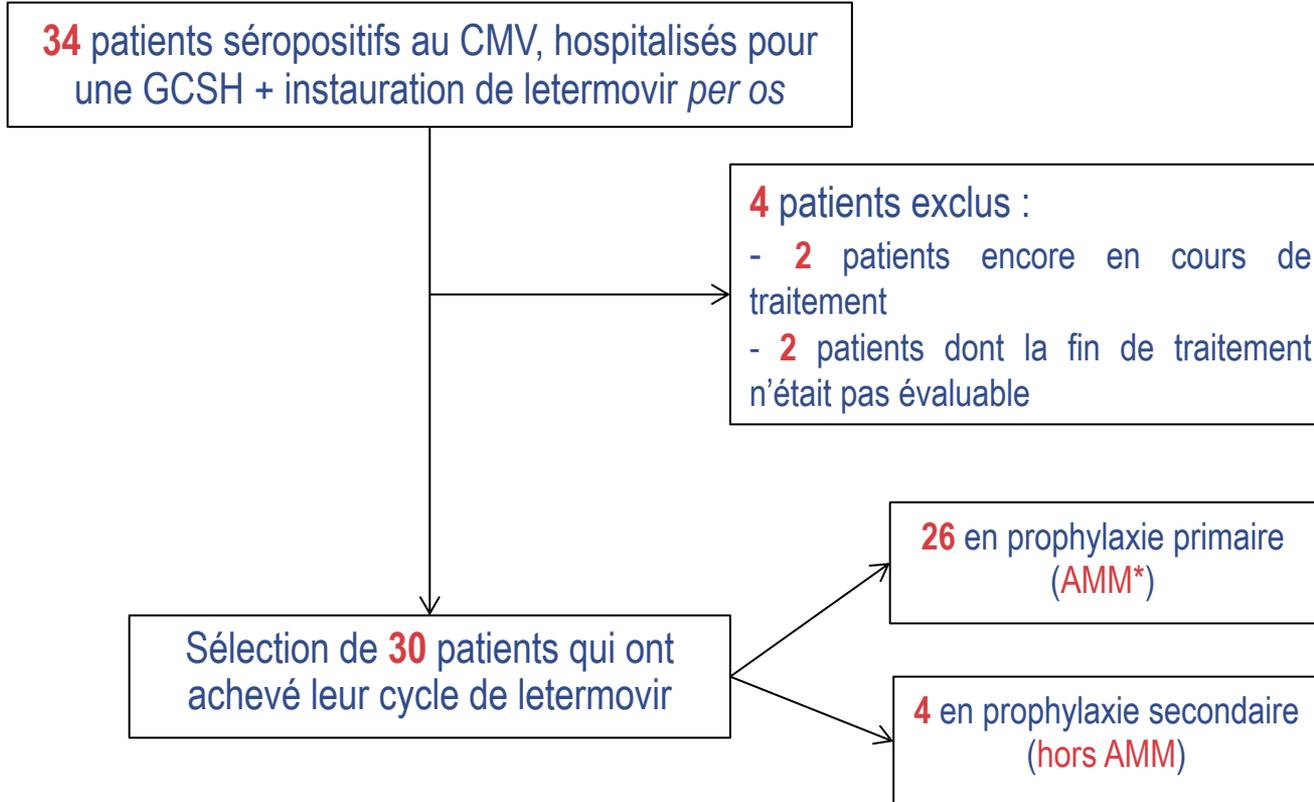
Evaluer l'efficacité en vie réelle du letermovir dans la prophylaxie de la réactivation du CMV après allogreffe, au sein d'un centre de référence en GCSH



Matériel et méthodes

- Etude **observationnelle**, **rétrospective** et **monocentrique** conduite chez des patients allogreffés traités par letermovir.
- Période d'étude : novembre 2019 à octobre 2020.
- Seuls les patients ayant **achevé** leur cycle de letermovir ont été inclus.
- Critère de jugement de l'efficacité du letermovir : **présence ou non d'une réactivation significative du CMV** (une charge virale $> 3,7$ log UI/mL ou deux charges virales $> 3,2$ log UI/mL).

Résultats 1/4



Résultats 2/4

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

Médiane d'âge (min-max)	42,5 [17-72]
Sex ratio (H/F)	0,76
Donneur séropositif au CMV	19/30

Tableau 2 : Indications de la GCSH

Leucémie aiguë myéloblastique	12/30
Myélodysplasie	6/30
Myélofibrose	3/30
Drépanocytose	3/30
Leucémie aiguë lymphoblastique	2/30
Aplasie médullaire idiopathique	2/30
Déficit immunitaire combiné LoCID	1/30
Lymphome T	1/30

Tableau 3 : Caractéristiques de la GCSH

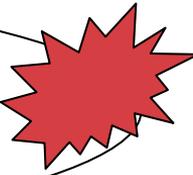
Compatibilité HLA et type de donneur	
Apparenté géno-identique	6/30
Apparenté haplo-identique	11/30
Non apparenté « <i>matched</i> »	7/30
Non apparenté « <i>mismatched</i> »	6/30
Risque de développer une maladie à CMV	
Faible	13/30
Elevé*	17/30
Usage d'immunosuppresseurs	
Ciclosporine	25/30
Mycophénolate mofétil	16/30
Présence d'une GVH	21/30

* : Donneur apparenté ou non avec au moins 1 *mismatch* ou donneur haplo-identique ou sang de cordon ombilical ou GVH de grade 2 ou plus avec nécessité d'utiliser des corticoïdes

Résultats 3/4



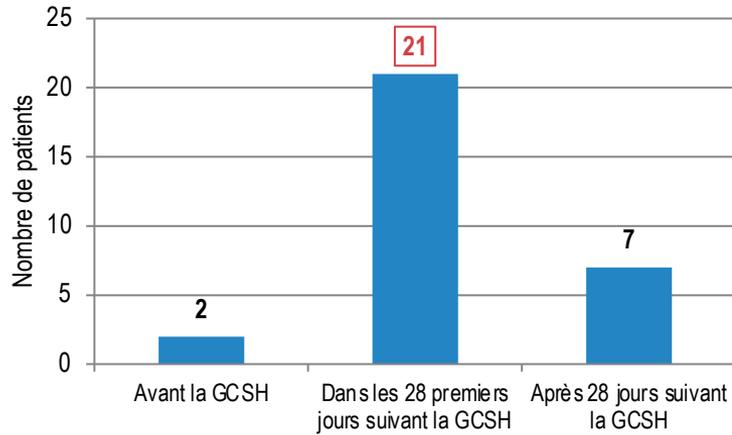
Une seule **réactivation** du CMV sous Letermovir a été identifiée ainsi qu'une **légère progression** de la charge virale du CMV < 3 log UI/mL chez deux patients



- **Cas de réactivation** : donneur non apparenté « *matched* » et séropositif au CMV. Le receveur présente une GVH de stade 3. Le délai d'instauration du letermovir a été de 95 jours post-greffe en prophylaxie **secondaire**.
- **Cas de légère progression** : greffe haplo-identique, donneur séronégatif au CMV. Le délai d'instauration du letermovir a été de 8 jours post-greffe en prophylaxie **primaire**.

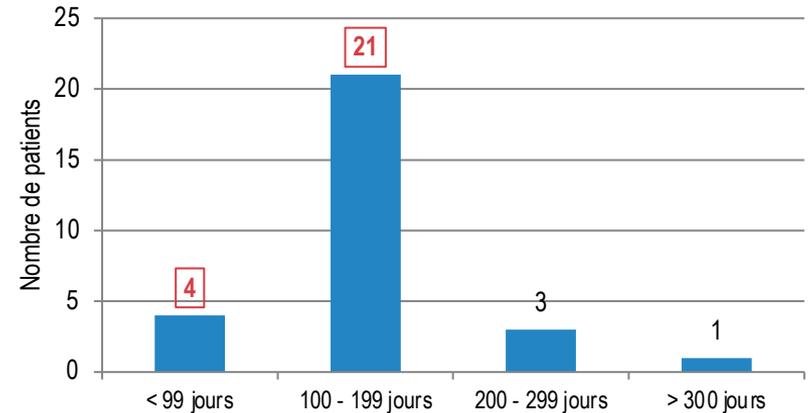
Résultats 4/4

Délai d'initiation du letermovir post-greffe



Prophylaxie primaire : 5 jours [-7; 100]
Prophylaxie secondaire : 80 jours [5;118]

Durée du traitement par letermovir



Prophylaxie primaire : 164,5 jours [34; 237]
Prophylaxie secondaire : 114 jours [54;311]

Motifs d'**arrêt** du traitement par letermovir :

- Fin de traitement programmée (23/30)
- Décès (3/30)
- Progression de la maladie sous-jacente (2/30)
- Echec (1/30)
- Effet indésirable de type cytopénies (1/30) : imputabilité incertaine

Discussion - Conclusion

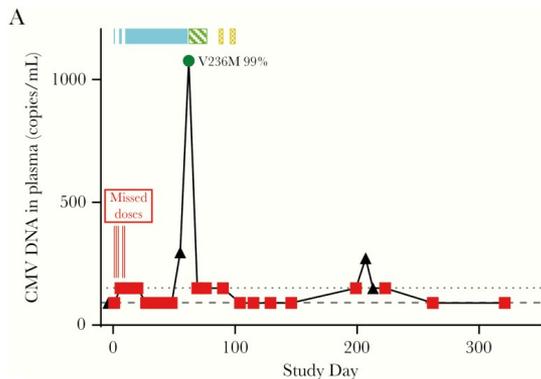
- L'**effet protecteur** du letermovir vis-à-vis du CMV est confirmé (29/30) ainsi que son excellente **tolérance**.
- La médiane d'instauration du letermovir post-allogreffe observée en prophylaxie primaire dans cette étude est compatible avec l'essai clinique de phase III, contrairement à **la durée de traitement, se situant largement au-delà des 100 jours préconisés**.
- **L'unique cas de réactivation** observé sur la période d'étude résulte d'une **résistance** au letermovir (gène UL56 codant pour une sous-partie du complexe terminase de l'ADN du CMV) dans le cadre d'une **prophylaxie secondaire**.
- De nombreux **essais cliniques en cours** : greffes de cœur et rein (prophylaxie primaire), GCSH (prophylaxie secondaire), allongement de la durée de traitement (100 jours à 200 jours).

Cas de réactivation du CMV sous Letermovir

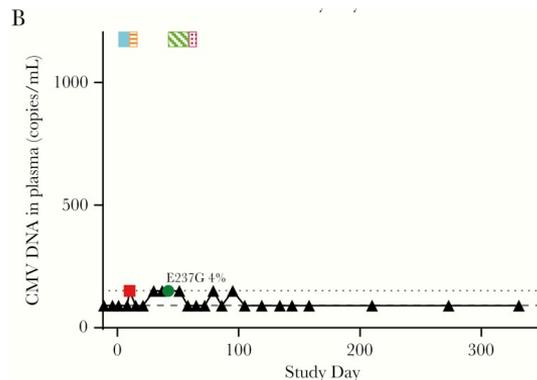
- Patiente de 59 ans, greffée pour une myélodysplasie
- Prophylaxie secondaire par letermovir
- Donneur non apparenté séropositif au CMV
- GVH aigue de grade 3 : cutanée + digestive



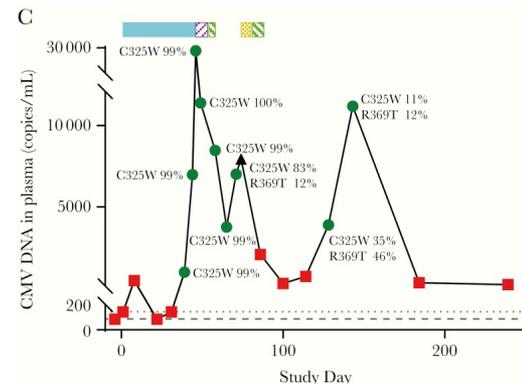
Résistances sous letermovir (prophylaxie primaire)



pUL56 (V263M) à J62 → interruptions en début de traitement (J2, J3, J4, J8 et J9)



pUL56 (E237G) à J42 → arrêt letermovir précoce à J10



pUL56 (C325W) à J39 et pUL56 (R369T) 25 jours après l'arrêt du letermovir → PCR + mais non quantifiable avant le début du traitement

UL56 : gène codant pour une sous-unité du complexe terminase de l'ADN du CMV

- LET 240 mg oral
- VGCV 450 mg oral
- GCV 500 mg I.V.
- GCV 400 mg I.V.
- VGCV 900 mg oral
- GCV 650 mg I.V.