

# **Observatoire en vie réelle des stratégies anti CMV chez les patients receveurs de greffe de CSH, surveillance des nouveaux antiviraux**

**ACRONYME : NAVire**  
**(Nouveaux Antiviraux en Vie Réelle)**

**CODE PROMOTEUR : 87RI18\_0011**

## **PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE**

**(Catégorie 2 à risques et contraintes minimales)**

Version n°2.0 du 11/12/2019

Numéro ID-RCB : 2019-A00718-49.

**Cette recherche interventionnelle a obtenu un financement en partenariat avec *MSD*, et  
*Biotest***

Promoteur :

CHU de LIMOGES  
2 Avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

Investigateur coordonnateur (recherche multicentrique) :

**Pr Sophie ALAIN**

CBRS - Laboratoire de Virologie – CNR Herpèsvirus  
CHU de Limoges - 2, avenue Martin Luther King - 87042 Limoges Cedex  
Tél. : 05.55.05.67.24 Fax : 05.55.05.67.22  
Sophie.alain@chu-limoges.fr

---

Centre de Méthodologie et de Gestion des données :

**Méthodologistes :**

Dr Emilie AUDITEAU  
Dr Julien MAGNE  
Pr Pierre-Marie PREUX  
CHU de Limoges  
2 Av Martin Luther King  
87025 Limoges Cedex  
Tel : 05 55 05 69 58  
[cebimer@unilim.fr](mailto:cebimer@unilim.fr)

**Datamanager :**

Sandrine LUCE

**Statisticien(ne)s\* :**

Anaïs Labrunie  
Vincent ROUSSEAU

**Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du 01/02/2017  
du protocole-type du GIRCI SOHO**

## HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
0.9	18.06.2019	Version post-CSM
1.0	30.08.2019	Précision des analyses statistiques -Version déposée au CPP
2.0	11.12.2019	Version de réponse au CPP

---

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

**« Observatoire en vie réelle des stratégies anti CMV chez les patients receveurs de greffe de CSH, surveillance des nouveaux antiviraux »**

**Code promoteur : 87RI18\_0011**

**Promoteur CHU de LIMOGES**

M Jean-François LEFEBVRE  
Directeur Général du CHU  
2 Avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex  
Tel : 05 55 05 61 13  
Courriel : jean-françois.lefebvre@chu-limoges.fr

à Limoges, le : 13/12/2019.  
Titre et nom du représentant du promoteur :

Signature



La Responsable,  
Pilotage des Projets d'Investigation  
portés par le CHU  
Florence BOSSELET

**Investigateur coordonnateur / principal**

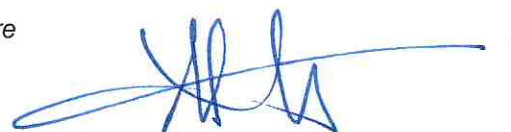
**Pr Sophie ALAIN**

CBRS - Laboratoire de Virologie – CNR Herpèsvirus  
CHU de Limoges - 2, avenue Martin Luther King - 87042 Limoges Cedex  
Tél. : 05.55.05.67.24  
Fax : 05.55.05.67.22  
Sophie.alain@chu-limoges.fr

à Limoges, le : 11 décembre 2019

Pr. Sophie ALAIN

Signature



## PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

### Investigateur / coordonnateur principal

Pr Sophie ALAIN  
CBRS - Laboratoire de Virologie – CNR  
Herpèsvirus  
CHU de Limoges - 2, avenue Martin  
Luther King - 87042 Limoges Cedex  
Tél. : 05.55.05.67.24  
Fax : 05.55.05.67.22  
Sophie.alain@chu-limoges.fr

### Attachée de recherche clinique du CNR, coordonnateur :

Françoise Garnier-Geoffroy

### Autres spécialités : Hématologie

Pr Pascal Turlure  
Hématologie  
CHU de Limoges - 2, avenue Martin  
Luther King - 87042 Limoges Cedex

Dr Eolia Brissot, MCU-PH  
Hématologie clinique et Thérapie cellulaire  
APHP - CHU Saint Antoine - 184 rue du  
Faubourg Saint-Antoine - 75012 Paris

Pr Marie Thérèse Rubio  
Hématologie  
CHU de Nancy – Hopitaux de Brabois –  
allée du Morvan - 54511 Nancy

### Promoteur

CHU de LIMOGES  
2 Avenue Martin Luther King  
87042 Limoges Cedex

### Chef de Projet

Sandra Juge

### Centre de Méthodologie et de Gestion des données

Cebimer - CHU Limoges - 2, avenue Martin  
Luther King - 87042 Limoges Cedex

### Méthodologiste :

Dr Emilie AUDITEAU  
Dr Julien MAGNE  
Pr Pierre-Marie PREUX  
CHU de Limoges  
2 Av Martin Luther King  
87025 Limoges Cedex  
Tel : 05 55 05 69 58  
[cebimer@unilim.fr](mailto:cebimer@unilim.fr)

### Data Manager :

Sandrine Luce (e-CRF)

### Statisticien(ne)s :

Anaïs Labrunie  
Vincent Rousseau

## SOMMAIRE

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE	4
<b>SOMMAIRE</b>	<b>6</b>
<b>1. RESUME DE LA RECHERCHE</b>	<b>9</b>
<b>1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE</b>	<b>15</b>
1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES	15
1.1.1. <i>Sur la pathologie</i>	15
1.1.2. <i>Sur les traitements/stratégies/procédures de référence et à l'étude</i>	15
1.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS	18
1.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES	19
1.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE	19
1.5. RETOMBEES ATTENDUES	19
1.6. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION	20
<b>2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE</b>	<b>20</b>
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL	20
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	20
<b>3. CRITERES DE JUGEMENT</b>	<b>20</b>
3.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	20
3.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	20
<b>4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE</b>	<b>24</b>
4.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE	24
<b>5. CRITERES D'ÉLIGIBILITE</b>	<b>25</b>
5.1. CRITERES D'INCLUSION	25
5.2. CRITERES DE NON INCLUSION	25
5.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT	25
<b>DEROULEMENT DE LA RECHERCHE</b>	<b>25</b>
5.4. CALENDRIER DE LA RECHERCHE	25
<b>6. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT - FLOW CHART DE L'ETUDE</b>	<b>26</b>
6.1. VISITE DE PRE-INCLUSION/INCLUSION	26
6.1.1. <i>Recueil du consentement</i>	26
6.1.2. <i>Déroulement de la visite</i>	27
6.2. VISITES DE SUIVI	27
6.3. VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE	29
6.4. ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT	29
6.5. REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE	30
6.6. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS	31
6.7. COLLECTION D'ÉCHANTILLONS BIOLOGIQUES	31
<b>7. VIGILANCE POUR LES RECHERCHES DE CATEGORIE 2 :</b>	<b>32</b>
<b>8. ASPECTS STATISTIQUES</b>	<b>32</b>
8.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE	32
8.2. METHODES STATISTIQUES ENVISAGEES	32
<b>9. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE</b>	<b>35</b>

<b>10. .DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE</b>	<b>35</b>
10.1. ACCES AUX DONNEES	35
10.2. DONNEES SOURCE	35
10.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES	35
<b>11. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE</b>	<b>36</b>
11.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES	36
11.2. GESTION DES DONNEES	36
11.3. AUDIT ET INSPECTION	39
<b>12. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES</b>	<b>40</b>
<b>13. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE</b>	<b>41</b>
<b>14. RAPPORT FINAL</b>	<b>41</b>
<b>15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION</b>	<b>42</b>
15.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	42
15.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS	42
15.3. CESSIION DES DONNEES	42
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>43</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ARN	Acide RiboNucléique
CMV	CytoMegalovirus
CNR	Centre National de Référence
CPP	Comité de Protection des Personnes
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
Evl	Evènement Indésirable
EvIG	Evènement Indésirable Grave
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
GVH	Maladie du greffon contre l'hôte
NGS	Next-Generation-Sequencing
NK	Natural Killer
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
TTV	Torquetenovirus



## 1. RESUME DE LA RECHERCHE

<b>PROMOTEUR</b>	CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87042 Limoges Cedex
<b>INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL</b>	Pr Sophie ALAIN investigateur principal CBRS - Laboratoire de Virologie – CNR Herpèsvirus CHU de Limoges - 2, avenue Martin Luther King - 87042 Limoges Cedex Tél. : 05.55.05.67.24 Fax : 05.55.05.67.22 E-mail : <a href="mailto:sophie.alain@chu-limoges.fr">sophie.alain@chu-limoges.fr</a>
<b>TITRE</b>	<b>Observatoire en vie réelle des stratégies anti CMV chez les patients receveurs de greffe de CSH, surveillance des nouveaux antiviraux</b> <i>NAVire (Nouveaux AntiCMV en Vie Réelle)</i>
<b>PRINCIPAUX CORRESPONDANTS</b>	Dr Eolia Brissot, MD, PhD Clinical hematology and Cellular Therapy CHU Saint Antoine-184 rue du Faubourg Saint-Antoine, APHP 75012 Paris  Pr. Pascal Turlure MD, PhD Clinical Hematology CHU de Limoges - 2, avenue Martin Luther King - 87042 Limoges Cedex  Pr Marie Thérèse Rubio MD, PhD Clinical Hematology et Cellular therapy CHU de Nancy  Pierre-Marie Preux (Méthodologie/Statistiques) Sandrine Luce, Data manager (e-CRF) Cebimer - CHU Limoges  Françoise Garnier-Geoffroy ARC du CNR Herpèsvirus, coordinateur - CHU Limoges
<b>JUSTIFICATION / CONTEXTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Le CMV est une cause majeure de morbidité chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques avec des effets directs (maladie à CMV) et indirects (GVH, sur immunosuppression, ...)</li> <li>La surveillance virologique et le traitement préemptif par ganciclovir en première ligne en cas d'infection ont diminué le nombre de maladies à CMV de 30% à 2-6% mais n'ont pas supprimé la morbidité indirecte liée à la réplication virale.</li> <li>Aucune prophylaxie n'est actuellement utilisée en France (toxicité hématologique).</li> <li>Le fardeau associé au CMV reste important. et représente un surcout de 25 à 30% du cout total de la greffe (Robin <i>et al.</i>, 2017).</li> <li><b>De nouvelles molécules anti-CMV ne ciblant pas la polymérase, et non hématotoxiques sont en développement, l'une d'entre elles, le letermovir a montré son efficacité en prophylaxie des infections à CMV</b></li> </ul>

	<p>(Marty <i>et al.</i>, 2017) et a obtenu une AMM le 8 janvier 2018 en prophylaxie primaire et secondaire et fera l'objet de la surveillance.</p> <p>— .</p> <p>Du fait de sa faible hématotoxicité cette molécule représente un progrès important pour les patients mais doit être surveillée. Si elles obtiennent une AMM, d'autres molécules (maribavir) ou anticorps hyperimmuns anti CMV pourront faire l'objet d'un ajout par amendement à l'étude.</p> <p>En tant que centre de référence national des Herpèsvirus, nous souhaitons poursuivre la surveillance de l'efficacité des anti-CMV ayant une AMM et surveiller l'incidence des résistances en vie réelle afin d'optimiser leur utilisation. La disponibilité du letermovir modifie la prise en charge des infections à CMV et cet impact est également important à identifier.</p>
<b>OBJECTIFS</b>	<p><b><u>Objectif principal</u></b> <b>Déterminer l'incidence cumulée et le taux d'incidence des infections à CMV en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les deux ans suivant la greffe selon la stratégie antivirale.</b></p> <p><b><u>Objectifs secondaires</u></b> <u>Ils seront évalués à un an et deux ans post greffe.</u></p> <p>1) Décrire les modalités d'utilisation <u>des stratégies anti-CMV</u> en vie réelle. 2) Décrire l'incidence (cumulée et taux d'incidence) et la prévalence des non réponses et des résistances aux antiviraux et leurs facteurs de risque virologique, pharmacologique, immunologiques. 3) Décrire la tolérance des anti-CMV bénéficiant d'une AMM en vie réelle. 4) Décrire la morbidité associée au CMV : date de prise de greffe, GVH, infection à CMV et maladie à CMV. 5) Décrire la mortalité post greffe.</p>
<b>CRITERES DE JUGEMENT</b>	<p><b><u>Critère de jugement principal</u></b></p> <p>- <b>Survenue d'une infection à CMV</b> selon les critères définis par le groupe européen de l'EBMT au cours de la première année post greffe puis des deux ans de suivi post greffe (Ljungman <i>et al.</i>, 2017) : test diagnostique positif (culture CMV, détection antigénique ou PCR CMV) quel que soit le prélèvement.</p> <p><b><u>Critères de jugement secondaires</u></b> Les différents critères seront évalués à un an et deux ans post greffe.</p> <p><b>1. Décrire les modalités d'utilisation des stratégies anti-CMV en vie réelle</b> Traitements préventifs et curatifs, analyse descriptive selon les critères de risque CMV et infection/maladie à CMV.</p> <p><b>2. Décrire l'incidence (cumulée et taux d'incidence) et la prévalence des non réponses aux antiviraux et leurs</b></p>

**causes** (classer les cas en non-réponse (patients réfractaires) avec et sans résistance) :

**- Non réponse au traitement (patient réfractaire) :**

Définie par Kotton *et al.*, 2018 nouvelles recommandations internationales, recommandations du CNR des Herpèsvirus, Chemaly *et al.*, CID 2018 : **justifie une recherche de résistance en routine.**

**- Résistance :** Définie par la présence d'une mutation de résistance à un des antiviraux administrés, identifiée par le génotype de résistance (séquence Sanger des gènes *UL97*, *UL54*, *UL56*, *UL89*, *UL27*), effectué au CNR ou dans un autre laboratoire mais validé par le CNR.

**- Prévalence annuelle des Non Réponses et Résistances :**  
Nombre global de cas de non réponses et de résistances existants par an et pour chaque antiviral.

**- Incidence annuelle des Non Réponses et Résistances :**  
Nombre de nouveaux cas de non réponses et de résistances, par an et pour chaque antiviral.

**- Moment d'émergence de la résistance :** mise en évidence par l'analyse en NGS et Sanger des prélèvements précédant la première détection.

**- Recherche des facteurs de risque de non-réponse ou de résistance : en sus des facteurs déjà habituellement recherchés (Chemaly *et al.*, 2018) :**

Pharmacologiques :

**- Dosage des antiviraux**

Immunologiques :

**- Evaluation globale de l'immunité :** Charge virale Torquetenovirus, et CD74 (BioMérieux), Monitor (Qiagen), expression des gènes d'échappement immunitaire du CMV (ARNs messagers/miRNAs sur tube Paxgene mis en collection biologique).

Selon les capacités du centre : population de cellules myéloïdes suppressives circulantes, réponse innée NK : profil d'expression des gènes LiR et des récepteurs des cellules NK.

**- Evaluation de l'immunité anti CMV (selon les recommandations du CNR) :** Test Quantiféron<sup>TM</sup> CMV ou Elispot CMV effectué sur place ou adressé au CNR, lymphocytes gamma delta selon les capacités du centre.

**3. Décrire la tolérance des nouvelles molécules en vie réelle :**

- Relever les événements indésirables justifiant un arrêt de traitement antiviral sur les deux ans de suivi.

- Analyse du polymorphisme des transporteurs MRP4 (Billat *et al.*, 2015 et 2016) à J0 et J20 pour les patients sous ganciclovir et biothèque ADN.

- Dosage sanguin de l'antiviral si disponible au moment de l'arrêt de traitement.

**4. Décrire la morbidité associée au CMV : classer en**

	<p>infection sans maladie et infection avec maladie à CMV selon les critères du groupe européen.</p> <p><b>5. Décrire la mortalité post greffe :</b> nombre de décès et cause en lien avec l'infection à CMV.</p>
<b>SCHEMA DE LA RECHERCHE</b>	<p>Cohorte ouverte interventionnelle avec collection biologique. Etude prospective multicentrique (étude sur données à recueillir prospectives et rétrospectives).</p>
<b>CRITERES D'INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient candidat à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour lequel une décision de greffe est prise et consentant à participer à la cohorte.</li> <li>- Patient majeur.</li> <li>- Non opposition du patient à l'utilisation des données cliniques et biologiques.</li> <li>- Consentement libre, éclairé et écrit, signé par le patient et l'investigateur.</li> </ul>
<b>CRITERES DE NON INCLUSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient CMV-séronégatif recevant un greffon de donneur CMV négatif (D-R-).</li> <li>- Patient ayant signé le consentement mais non greffé</li> <li>- Patient inclus dans une étude clinique sur une molécule anti-CMV ou sous ATU au moment du conditionnement</li> <li>- Patient non assuré social</li> <li>- Femme allaitante</li> <li>- Femme enceinte</li> <li>- Personne sous tutelle ou curatelle</li> </ul>
<b>TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE</b>	<p><b>Inclusion des patients :</b> Information du patient au moment de la consultation pré-greffe (environ 1 mois avant la greffe). Inclusion du patient avec signature du consentement lors du conditionnement (autour de J-8, au moment de l'hospitalisation pour la greffe).</p> <p><b>Monitoring :</b> Par centre : eCRF NAVIRE - épisodes CMV et antiviraux/résistance : J-30—J-8 (inclusion), J0, J20 (+ ou - 3 jours), J100 = M3 (+ ou - 10 jours ), J200 = M6 (+ ou - 10 jours ), M12 (+ ou - 10 jours), M24 (+ ou - 30 jours). (pour les patients sous prophylaxie J100 ou J200 correspondent au monitoring de fin de prophylaxie). Les données de greffe biologiques et cliniques seront transférées de la base de données nationale Med B Promise nouvellement nommée Macro de l'EBMT pour compléter la base Navire à J0,J100 et M12. Centralisé : Données demandées dans l'eCRF recueillies par l'ARC de chaque centre. Intégration également à l'eCRF par l'ARC de chaque centre des données de surveillance de charge virale CMV à partir des logiciels de laboratoire des centres lors de chaque visite. Contrôle régulier par l'ARC du CNR de la récupération de ces données.</p> <p><b>Prélèvements réalisés pour la cohorte :</b> - 5 prélèvements : avant greffe, à J-30—J-8 (inclusion), J20 (+</p>

	<p>ou – 3 jours), J100 = M3 (+ ou – 10 jours), J200 = M6 (+ ou – 10 jours), M12 (+ ou – 10 jours), (pour les patients sous prophylaxie J100 ou J200 correspondent au monitoring de fin de prophylaxie). : <b>1 tube 7ml de sang total sur EDTA</b> pour analyse rétrospective (notamment charge virale TTV et analyses génétiques ciblées chez le receveur avant conditionnement).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prélèvement du donneur pour analyses génétiques si donneurs familiaux.</li> <li>- Conservation des reliquats de surveillance de charge virale au laboratoire de virologie du centre.</li> </ul> <p><b>Prélèvements en cas d'échappement thérapeutique :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Prélèvements de routine, en soins courants, selon recommandations du CNR :</b> pour génotype de résistance, dosage de l'antiviral, Quantiferon CMV : 2 tubes EDTA de 7ml. Inclus <b>Biothèque plasma, sang total et cellulothèque.</b></li> <li>- <b>Prélèvements additionnels :</b> 1 tube Paxgene ARN (2,5ml) pour analyses de transcrits. 1 test Monitor 3 ml et un tube Elispot (7ml de sang sur EDTA). Tubes et culots envoyés au CNR avec la recherche de résistance.</li> <li>- <b>Prélèvements additionnels et reliquats de charge virale</b> seront centralisés et conservés dans la collection biologique du CNR Herpesvirus déclarée au CRB CRBioLim du CHU de Limoges (Certifié NF S96-900, No. 140787 / 1258F), grâce à un ramassage annuel par le CNR, à M12 et M24.</li> </ul>
<b>TAILLE D'ETUDE</b>	400 patients
<b>NOMBRE PREVU DE CENTRES</b>	15
<b>DUREE DE LA RECHERCHE</b>	<p>Durée de la période d'inclusion initiale : 2 ans Durée de participation de chaque patient : 2 ans (deux ans de suivi). Durée totale de la recherche : 4 ans</p>
<b>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</b>	<p>Etude de cohorte ouverte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analyse descriptive annuelle sur les différents objectifs,</li> <li>- analyses statistiques en fin de participation de tous les patients inclus.</li> </ul>
<b>RETOMBES ATTENDUES</b>	Evaluer en vie réelle les nouveaux antiviraux et leurs retombées en termes de résistance pour améliorer la prise en charge des patients.

## BIBLIOGRAPHIE DU SYNOPSIS

Billat PA, Woillard JB, Essig M, Sauvage FL, Picard N, Alain S, Neely M, Marquet P, Saint-Marcoux F. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity? . J Antimicrob Chemother. 2016 Feb;71(2):484-9.

Billat PA<sup>1</sup>, Ossman T<sup>1</sup>, Saint-Marcoux F<sup>2</sup>, Essig M<sup>3</sup>, Rerolle JP<sup>4</sup>, Kamar N<sup>5</sup>, Rostaing L<sup>5</sup>, Kaminski H<sup>6</sup>, Fabre G<sup>7</sup>, Otyepka M<sup>8</sup>, Woillard JB<sup>2</sup>, Marquet P<sup>2</sup>, Trouillas P<sup>9</sup>, Picard N<sup>10</sup>. Multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) controls ganciclovir intracellular accumulation and contributes to ganciclovir-induced neutropenia in renal transplant patients. Pharmacol Res. 2016 Sep;111:501-508.

Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, Mullane KM, Kotton C, Lundgren J, Komatsu TE, Lischka P, Josephson F, Douglas CM, Umeh O, Miller V, Ljungman P; Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2018 Aug 22.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-931.

Ljungman Per, Michael Boeckh, Hans H. Hirsch, Filip Josephson, Jens Lundgren, Garrett Nichols, Andreas Pikis, Raymund R. Razonable, Veronica Miller, and Paul D. Griffiths; for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. Clinical Infectious Diseases® 2017;64(1):87–91

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444.

Robin C, Hémerly F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, Beckerich F, Rodriguez C, Pautas C, Toma A, Maury S, Durand-Zaleski I, Cordonnier C. Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. BMC Infect Dis. 2017 Dec 5;17(1):747.



## **1. JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GENERALE**

### **1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES**

#### **1.1.1. SUR LA PATHOLOGIE**

Le cytomegalovirus (CMV) est un herpès virus ubiquitaire dont la séroprévalence est voisine de 40% en population générale en France. Ce virus est une cause majeure de morbidité chez le receveur d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques le plus souvent par réactivation du virus du receveur. La pneumonie interstitielle en est la manifestation la plus sévère et la plus spécifique. En l'absence de traitement, l'infection à CMV survient chez 40 à 80% des patients et 30 à 35% des patients présentant une réactivation évoluent vers une maladie à CMV, associée à une morbidité et une mortalité considérable [Ljungman et al., 2011b, Green et al., 2012].

Le facteur majeur de risque d'infection et de maladie à CMV est la séropositivité vis-à-vis du CMV du receveur (R+) avant la greffe, quel que soit le statut du donneur. Les autres facteurs sont la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), l'intensité du déficit immunitaire, la corticothérapie, l'administration d'alemtuzumab en conditionnement ou traitement de la GVH, la greffe à partir d'un donneur non apparenté et la greffe de sang de cordon. Entre 65% et 80% des RCSH sont séropositifs pour le CMV avant la greffe [Ljungman, 2014]. L'infection à CMV est également associée à des effets indirects immunosuppresseurs responsables d'une augmentation du risque d'infections bactériennes ou fongiques opportunistes et de leur mortalité associée. Elle est également associée à la GVH, compliquant la prise en charge de celle-ci et à une augmentation de la mortalité toutes causes confondues [Green et al., 2016]. En cas de réactivation, le risque de décès est d'autant plus important que la charge virale sanguine initiale est élevée [Teira et al., 2016 ; Green et al., 2016] et que la réactivation est réfractaire au traitement (persistance de la réactivation après deux semaines de traitement) [Liu et al., 2015].

Les 100 premiers jours après la greffe sont la période la plus à risque d'infection, période pendant laquelle les patients sont le plus sévèrement immunodéprimés [Ljungman et al., 2011a; Emery et al., 2013 ; HAS, 2015 ; Ullman et al., 2016]. Infection et maladie tardive à CMV peuvent également survenir après cette période, entre le 4<sup>ème</sup> et le 12<sup>ème</sup> mois après la greffe chez environ 4% à 15% des patients [Boeckh et al., 2003].

#### **1.1.2. SUR LES TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE REFERENCE ET A L'ETUDE**

Les molécules approuvées à ce jour pour utilisation en clinique dans le traitement du CMV sont tous des inhibiteurs de la polymérase virale. Le ganciclovir (GCV) ou sa pro drogue orale le valganciclovir (VGCV) sont hématotoxiques mais restent le traitement de première intention des infections à CMV post greffe. Le foscarnet (FOS) et le cidofovir (CDV) qui ne sont généralement pas utilisés en première intention essentiellement du fait de leur néphrotoxicité trop importante présentent un intérêt pour le traitement des souches virales résistantes au ganciclovir. Le foscarnet est alors parfois associé au ganciclovir (Recommandations européennes, ECIL7, 2017). Le valaciclovir (VACV), pro drogue de l'aciclovir (ACV), n'est utilisé qu'en prévention ou traitement des infections à herpès simplex ou à VZV. Du fait de son hématotoxicité le GCV ou le VGCV peuvent compromettre la reconstitution hématologique post greffe et restent très peu utilisés en prophylaxie y compris chez les receveurs à haut risque.

Une récente enquête menée par le CNR des Herpès virus et la (Société Francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire) a montré que la prévention des infections à CMV chez les receveurs repose en France sur le traitement anticipé, dès la détection d'une réactivation par le GCV ou sa pro drogue orale le VGCV (Brissot et al., 2017). Ceci justifie une surveillance étroite de la charge virale post greffe au moins hebdomadaire, renforcée en cas de GVH ou d'infection. L'augmentation rapide de la charge virale ( $>0,5$ logs/semaine, ou une charge virale supérieure à 3 logsUI/mL sont généralement considérés comme justifiant la mise en route d'un traitement par VGCV ou GCV, voire FOS en cas de leucopénie majeure (Brissot et al., 2017, HAS 2016, ECIL 2017).

Ces traitements ont considérablement réduit la fréquence de la maladie à CMV, à des taux compris entre 2% et 6% [Boeckh et al., 2015 ; Marty et al., 2016], mais n'ont pas diminué la fréquence des infections à CMV chez les receveurs CMV+, qui reste voisine de 40% à 80% dans la première année de greffe [Boeckh et al., 2015 ; Marty et al., 2016; Green et al., 2016 ; Servais et al., 2016].

**Deux nouvelles molécules beaucoup moins toxiques et spécifiques du CMV ont été récemment développées pour la prévention ou le traitement des infections à CMV chez les RCSH. Ces deux molécules inhibent les phases tardives du cycle viral, après la réplication de l'ADN viral, et bloquent la production de particules virales infectieuses par la cellule infectée. Ce sont des inhibiteurs directs du cycle viral administrés sous forme active.**

**Le maribavir**, un benzimidazole-riboside, inhibiteur de la kinase virale UL97, (développé par Viropharma, actuellement en cours d'évaluation en phase III par le laboratoire Shire/Takeda) inhibe la sortie des capsides virales hors du noyau. Malgré un échec à faible dose (200mg/j) en prophylaxie [Marty et al., 2011a et 2011b], en raison de premiers résultats encourageants lors de l'étude de phase II en traitement anticipé (publiés au congrès de l'EBMT 2016), le maribavir est en cours d'évaluation en phase III à plus forte dose (800mg/j pendant 8 semaines) en traitement anticipé des infections à CMV (essai Aurora NCT02927067) et en traitement curatif des infections réfractaires/résistantes (essai Solstice NCT02931539). Faisant suite à la première publication de quelques cas [Avery et al. 2010], nous avons rapporté dès 2013 une efficacité du maribavir à forte dose, voisine de 60% en population (ATU) chez les patients receveurs d'organe ou RCSH réfractaires aux inhibiteurs de la polymérase [Alain et al., 2013]. Les données de l'étude de phase 2 de définition de dose chez les patients réfractaires publiée en 2018 [Papanicolaou et al., 2018] confirment nos résultats, à la dose de 800mg/j pendant six semaines. Les résistances au maribavir, in vitro ou en clinique, sont associées à des mutations de la kinase UL97 sur des sites différents (pour la majorité d'entre eux) de ceux conférant la résistance au ganciclovir. Des mutations de la protéine UL27 protéine régulatrice de UL97 ont également été décrites, uniquement in vitro à ce jour. Nous avons déjà souligné le risque d'émergence de résistance lors de la première ATU octroyée par Viropharma [Alain et al., CMV Workshop 2015] chez des patients transplantés souvent fortement immunosupprimés et multirésistants. **L'utilisation généralisée du maribavir en traitement curatif de première ou deuxième intention justifiera donc la mise en place d'une surveillance de son efficacité en vie réelle et de l'émergence de résistance lorsque ce médicament aura obtenu une AMM.**

**Le letermovir** est une nouvelle molécule ciblant les terminases du CMV [Ligat et al., 2018] (initialement découverte par le laboratoire Aicuris, elle est développée en clinique par le laboratoire Merck) qui a démontré son efficacité en prophylaxie des infections à CMV post-allogreffe de CSH [Marty et al., 2017]. La molécule a été approuvée par la FDA dans cette indication fin 2017. Le letermovir est désormais proposé en France, en Europe et aux Etats



Unis en prophylaxie primaire et secondaire de l'infection à CMV post allogreffe de CSH, chez les patients à haut risque de CMV. Une AMM a été obtenue en France dans cette indication en janvier 2018.

Il faut cependant noter que la dose validée en prophylaxie est la dose maximale testée dans les différentes publications (480mg/j ou 240mg/j en cas d'association avec la cyclosporine). De même que pour le maribavir des résistances peuvent émerger, par mutation des gènes codant les terminases UL56, UL89 ou UL51. Certaines mutations dans UL56 émergent rapidement *in vitro* sous pression de sélection, justifiant une surveillance en pratique clinique. Quelques observations soulignent ce risque en clinique : dans l'étude de phase 2 (détermination de dose) des mutants résistants au letermovir (1/3 des 15 patients réfractaires) ont été identifiés dans le bras le plus faiblement dosé (60mg/j) (Lischka et al., 2016). Les données transmises à la FDA à partir de l'étude de phase 3 (<https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess>) suggèrent que si le risque d'émergence de résistance est faible en prophylaxie (%), mais tous les cas n'ont pas été analysés par génotype de résistance), il n'est pas nul et qu'une surveillance post AMM est nécessaire. **En parallèle d'un cas récemment publié en prophylaxie primaire (Knoll et al., 2018), nous avons analysé trois cas d'échappement viral sous prophylaxie pendant la période d'ATU précédant l'AMM en 2018**, deux d'entre eux étaient la conséquence de résistance de haut niveau par mutation dans UL56. En dosant la molécule, nous avons montré que les interruptions de traitement et les troubles d'absorption pouvaient jouer un rôle majeur dans l'émergence de résistance (Girault et al., Congrès de la SFGMTC 2019).

**Enfin, la définition d'une infection réfractaire** ayant été récemment revue et définie comme une augmentation de charge virale après 15 jours de traitement bien conduit (Chemaly et al., 2018), il sera intéressant de voir si cette définition est adaptée, en vie réelle, à des inhibiteurs des phases tardives de la multiplication virale, pour lesquels la durée de détection de la charge virale peut être prolongée par rapport aux inhibiteurs de polymérase que sont le ganciclovir le cidofovir et le foscarnet. Nous avons déjà suggéré une durée de 21 jours plutôt que 15 pour entreprendre une recherche de résistance afin d'obtenir une meilleure sensibilité avec les techniques de Sanger (Hantz et al., 2010). Ces données doivent être revues avec les inhibiteurs des phases tardives, post réplication de l'ADN viral. Et avec les techniques de séquence ultra-sensible en NGS.

**Il apparaît donc nécessaire de mettre en place une cohorte de surveillance d'efficacité/résistance de ces nouveaux antiviraux. Cette surveillance, qui s'ajoute ici à celle des inhibiteurs de polymérase, fait partie des missions de surveillance assignées au CNR Herpès virus par la DGOS et Santé Publique France. La population des receveurs de cellules souches hématopoïétiques, dont les caractéristiques et la prise en charge diffèrent de celle des receveurs d'organes, justifie la mise en place d'une cohorte spécifique.**

**Reconstitution immunitaire sous letermovir :** Un retard à la reconstitution immunitaire sous prophylaxie par valaciclovir ou par valganciclovir a été démontré pouvant être à l'origine de rebond virologique à l'arrêt de la prophylaxie, voire de maladie à CMV. La qualité et le moment de la reconstitution des défenses anti-CMV sous prophylaxie tardive est donc une question essentielle posée par l'utilisation de cette nouvelle molécule en prophylaxie primaire mais aussi en prophylaxie secondaire. Actuellement la durée validée en prophylaxie primaire est de 100 jours (Marty et al., 2017), et une étude randomisée internationale comparant le bénéfice de 100 versus 200 jours est en cours. En prophylaxie secondaire aucune recommandation de durée n'est disponible et la durée de traitement lors de la période d'ATU

a souvent excédé 100 jours. Il serait donc utile de définir des critères immunologiques permettant de décider ou non d'arrêter la prophylaxie. Or aucune donnée n'est disponible à ce jour sur la reconstitution des défenses immunes spécifiques du CMV sous prophylaxie par letermovir chez les patients greffés.

Les travaux descriptifs sur les tests Quantiféron™ CMV et Elispot CMV ont ainsi récemment permis deux études interventionnelles permettant d'ajuster la durée de prophylaxie par valganciclovir en transplantation pulmonaire (Westall et al., 2018) et de raccourcir de traitement préemptif hématotoxique par valganciclovir après allogreffe de cellules souches (Navarro et al., 2016).

De même l'impact de la réponse immune cellulaire sur l'efficacité des antiviraux chez les patients réfractaires ou résistants aux antiviraux n'a pas été évaluée à ce jour. Ce suivi a d'ailleurs été prévu dans l'étude Solstice. Une évaluation de l'immunité cellulaire au moment du changement thérapeutique et à distance est recommandée par le CNR et un test Quantiféron™ CMV est mis à disposition des services demandeurs. La première évaluation de ces recommandations présentée au congrès de la RICAI 2018 (François C. et al. RICAI 2018, Communication orale CO-062) montre que les patients qui ne reconstituent pas leur réponse immune après modification thérapeutique répondent mal au traitement.

L'association des données cliniques, virologiques, pharmacologiques et immunologiques, dans le cadre d'une cohorte bien documentée doit permettre l'évaluation « en vie réelle » des nouvelles molécules en termes d'efficacité, d'émergence de résistances, de tolérance et de morbidité liée à l'infection à CMV ainsi que des molécules plus anciennes. Proposer des recommandations sur les stratégies de prise en charge, en particulier pour les patients les plus à risque que sont les receveurs séropositifs vis-à-vis du CMV pourrait préserver les molécules, tout en limitant la toxicité des antiviraux.

**Nous souhaitons donc, en tant que Centre national de Référence mettre en place une cohorte de surveillance des traitements anti-CMV chez les patients allogreffés, recevant, en prévention ou en traitement, les anciennes et les nouvelles molécules.**

## 1.2. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE ET RESULTATS ATTENDUS

De nouvelles molécules anti CMV vont être intégrées dans la prise en charge des patients greffés. Ces molécules sont annoncées comme moins toxiques que le ganciclovir ou les autres anti-polymérase. Notre hypothèse est que ces molécules seront efficaces et moins toxiques que le ganciclovir sur le plan hématologique, mais que leur efficacité ou leur toxicité en vie réelle peut différer des études randomisées. Comment les cliniciens vont utiliser ces molécules, quelle seront leur efficacité et leur toxicité en pratique clinique postAMM par rapport aux études randomisées ? Leur utilisation doit donc être suivie dans une cohorte en vie réelle. La question de l'émergence de résistance est importante pour épargner ces molécules nouvelles et gérer les résistances. Aucun chiffre validé n'est disponible pour les anti terminases, bien que des cas de résistances aient été décrits. L'étude des facteurs de risque et la recherche de marqueurs immunologiques prédictifs de rechute ou de non réponse est importante pour la prise en charge des patients. Nos premiers résultats avec le test Quantiféron CMV montrent qu'une mauvaise réponse CD8 persistante en cas d'échappement au traitement antiviral est associée à une mauvaise réponse, y compris en cas de changement d'antiviral (François et al., 2018, travail en cours de publication).

---

### 1.3. JUSTIFICATION DES CHOIX METHODOLOGIQUES

Etant donné que ces nouvelles molécules vont être intégrées progressivement dans la prise en charge et que seules les molécules ayant une AMM font l'objet de la présente surveillance, la durée de la cohorte ne peut être finie. Cependant, eu égard aux contraintes financières, nous avons choisi de mettre en place une première cohorte sur 400 patients, dont la durée pourra être prolongée sous réserve de l'obtention de financements complémentaires. La surveillance portera donc sur les antipolymérases et les anti terminases qui ont une AMM. Si de nouvelles molécules (ex : maribavir) ou anticorps hyperimmuns anti-CMV obtiennent une AMM, elles pourront être ajoutées à la surveillance par amendement à l'étude.

Le suivi des patients deux ans post-greffe est justifié par les maladies tardives à CMV et le point à cinq ans post-greffe pour l'analyse de la morbidité.

---

### 1.4. RAPPORT BENEFICE / RISQUE

#### Bénéfice collectif :

Evaluer en vie réelle l'apport des nouvelles molécules pour aider aux décisions sur les stratégies médicales

Identifier des risques non vus dans les études randomisées ou confirmer leur absence en vie réelle :

- Mésusage.
- Résistance (fréquence, ou absence, nouvelles mutations) sachant que le CNR a déjà identifié deux cas de résistance au letermovir et au moins 2 cas de résistance au maribavir en clinique en 2018.
- Toxicité non attendue, sur des terrains particuliers.
- Vérifier la qualité de la reconstitution immunitaire sous letermovir pour définir la meilleure stratégie en fin des 100 premiers jours de prophylaxie.

#### Bénéfice individuel :

Améliorer la surveillance des patients sous antiviraux et proposer via le rôle de conseil du CNR des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Risques : aucun en dehors des risques liés aux prélèvements biologiques.

---

### 1.5. RETOMBÉES ATTENDUES

L'avènement de nouvelles molécules bien tolérées est un progrès majeur dans la prise en charge des patients receveurs de greffe de CSH. Notamment, cela permettra de proposer une prophylaxie anti-CMV, ce qui jusqu'alors était impossible du fait de la toxicité hématologique du ganciclovir ou de sa pro drogue, le valganciclovir (cf Brissot et al. résultats de l'enquête nationale publiée dans Bull Cancer 2018).

Cependant, il n'y a à ce jour qu'une seule étude de phase III publiée sur le letermovir, uniquement chez des patients à haut risque pour le CMV, et nous sommes en attente des résultats de phase III pour le maribavir ; Evaluer en vie réelle les nouveaux antiviraux et leurs retombées en termes de toxicité, résistance et reconstitution immunologique sous prophylaxie est donc indispensable. Surveiller et comprendre les résistances aux antiviraux classiques est également essentiel pour définir les stratégies de deuxième ligne en cas d'échappement virologique. A ce jour, seul le letermovir peut faire l'objet d'une surveillance post Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

---

## 1.6. JUSTIFICATION DU FAIBLE NIVEAU D'INTERVENTION

Risques liés uniquement aux prélèvements biologiques (prélèvements de sang), seule intervention prévue dans la cohorte.

## 2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

---

### 2.1. OBJECTIF PRINCIPAL

Déterminer l'incidence cumulée et le taux d'incidence des infections à CMV en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les deux ans suivant la greffe selon la stratégie antivirale.

---

### 2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES

Évalués à un an et deux ans post greffe.

- 1) Décrire les modalités d'utilisation des stratégies anti-CMV en vie réelle.
- 2) Décrire l'incidence (cumulée et taux d'incidence) et la prévalence des non réponses et des résistances aux antiviraux et leurs facteurs de risque virologiques, pharmacologiques, immunologiques.
- 3) Décrire la tolérance des nouvelles molécules qui bénéficient d'une AMM en vie réelle.
- 4) Décrire la morbidité associée au CMV : date de prise de greffe, GVH, Infection à CMV et maladie à CMV.
- 5) Décrire la mortalité post greffe.

## 3. CRITERES DE JUGEMENT

---

### 3.1. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Survenue d'une infection à CMV selon les critères définis par le groupe européen de l'EBMT au cours de la première année post greffe puis des deux ans de suivi post greffe (Ljungman et al. 2017) : test diagnostique positif (culture CMV, détection antigénique ou PCR CMV) quel que soit le prélèvement.

---

### 3.2. CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Les différents critères seront évalués à un an et deux ans post greffe.

#### 1. Décrire les modalités d'utilisation des stratégies anti-CMV en vie réelle

Traitements préventifs : Analyse descriptive (critères de risque CMV) et nombre de patients

- sous prophylaxie par anti-terminases,
- sous stratégie préemptive,
- recevant des immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV en prophylaxie.

Traitements curatifs utilisés en cas d'infection à CMV avec ou sans maladie.

**Critères définissant un patient à haut risque d'infection à CMV** : Au minimum patient CMV positif, autres critères additionnels possibles : greffe haplo identique, ou greffe de sang de cordon, épisode(s) de GVH.

## 2. Décrire l'incidence (cumulée et taux d'incidence) et la prévalence des non-réponses et des résistances aux antiviraux et leurs causes

*Dans un premier temps critères pour classer les cas en non-réponse (patients réfractaires) avec et sans résistance :*

### - Non réponse au traitement (patient réfractaire) :

Définie par la réplication du CMV persistant ou augmentant sous traitement bien conduit chez un patient observant ayant reçu plus de deux semaines d'antiviraux.

En cas de maladie à CMV : aggravation clinique ou absence d'amélioration chez un patient ayant reçu plus de **deux semaines d'antiviraux** » (Kotton et al., 2018 nouvelles recommandations internationales, recommandations du CNR des Herpèsvirus, Chemaly et al., CID 2018). **Justifie une recherche de résistance en routine.**

- **Résistance** : Définie par la présence d'une mutation de résistance à un des antiviraux administrés, identifiées par le génotype de résistance (séquence Sanger des gènes *UL97*, *UL54*, *UL56*, *UL89*, *UL27*), à partir de tout échantillon clinique, effectué au CNR ou dans un autre laboratoire mais validé par le CNR.

**NB** : les nouvelles mutations associées à une non réponse seront étudiées au CNR par production de virus recombinants portant la mutation en cause (technologie des Bacmids CMV) avant de conclure.

**Table 2. Summary of the Definitions of Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease and Antiviral Drug Resistance for Use in Clinical Trials**

Term	Definition
Refractory CMV infection	CMV viremia that increases <sup>a</sup> after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Probable refractory CMV infection	Persistent viral load <sup>b</sup> after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Refractory CMV end-organ disease	Worsening in signs and symptoms or progression into end-organ disease after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Probable refractory CMV end-organ disease	Lack of improvement in signs and symptoms after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral drugs
Antiviral drug resistance	Viral genetic alteration that decreases susceptibility to one or more antiviral drugs <sup>c</sup>

Abbreviation: CMV, cytomegalovirus.

<sup>a</sup>More than 1 log<sub>10</sub> increase in CMV DNA levels in blood or serum and determined by log<sub>10</sub> change from the peak viral load within the first week to the peak viral load at ≥2 weeks as measured in the same laboratory with the same assay.

<sup>b</sup>CMV viral load at the same level or higher than the peak viral load within 1 week but <1 log<sub>10</sub> increase in CMV DNA titers done in the same laboratory and with the same assay.

<sup>c</sup>Known examples involve genes involved in antiviral drug metabolism (eg, UL97-mediated phosphorylation of ganciclovir), the antiviral drug target (eg, UL54, UL97, UL56/89/51), or compensation for antiviral inhibition of biological function (eg, UL27).

Resistant and Refractory CMV Infection • CID 2018:XX (XX XXXX) • 3

### - Prévalence annuelle des Résistances :

- Prévalence des non-réponses globale et par antiviral.
- Prévalence des résistances globale et par antiviral.
- Prévalence des cas de résistance à plusieurs anti-viraux.

### - Incidence annuelle des Résistances :

- Nombre global de nouveaux patients résistants.
- Nombre de nouveaux patients résistants par antiviral.
- Nombre global de nouveaux patients non répondeurs.
- Nombre de nouveaux patients non répondeurs par antiviral.
- Nombre de nouveaux patients devenant résistants à plusieurs antiviraux.



- **Moment d'émergence de la résistance** : mise en évidence par l'analyse en NGS et Sanger des prélèvements précédant la première détection.

- **Recherche des facteurs de risque de non-réponse ou de résistance** : au moment de la non-réponse, lorsqu'un prélèvement est effectué en routine pour génotype de résistance, dosage d'antiviral, et mesure de l'immunité cellulaire.

**Facteurs habituellement évoqués et dont la recherche est recommandée dans les études cliniques** par Chemaly et al., CID 2018.

**Table 1. Risk Factors for Cytomegalovirus Resistance in Hematopoietic Cell Transplant Recipients<sup>a,b</sup>**

Risk Factor
Host factors
Prolonged antiviral CMV drug exposure (>3 mo)
Previous antiviral CMV drug exposure
Recurrent CMV infection
Inadequate antiviral CMV drug absorption and bioavailability
Inadequate antiviral CMV oral prodrug conversion
Variation in antiviral CMV drug clearance
Subtherapeutic antiviral CMV drug level
Poor patient compliance with antiviral drug regimen
T-cell depletion
Haploidentical, allogeneic, or cord blood HCT
Delayed immune reconstitution
CMV-seropositive recipient and CMV-seronegative donor
Treatment with antithymocyte antibodies
Active GVHD
Young age
Congenital immunodeficiency syndromes
Viral factors
CMV viral load rise while receiving treatment (after >2 wk of adequate dosing)
Failure of CMV viral load to fall despite appropriate treatment
Rise in CMV viral load after initial decline while receiving appropriate treatment
Intermittent low-level CMV viremia
High CMV viral loads

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; GVHD, graft-vs-host disease; HCT, hematopoietic cell transplantation.

<sup>a</sup>Modified with permission from El Chaer et al 1.

<sup>b</sup>Most of the risk factors for CMV resistance pertain to solid organ transplant recipients as well, in addition to graft rejection (instead of GVHD) and CMV-seropositive donor and CMV-seronegative recipient.

**Facteurs pharmacologiques : Prélèvement pour dosage résiduel de l'antiviral en routine (proposé par le consensus de l'EBMT et recommandé par le CNR).** Ce prélèvement (1 tube EDTA 7ml avant administration de l'antiviral) sera effectué quel que soit l'antiviral pour

dosage plasmatique de la molécule en cours au moment de la non-réponse. Actuellement seul le dosage de ganciclovir est pratiqué en routine mais le dosage du letermovir sera disponible pour les patients de la cohorte.

#### Facteurs Immunologiques :

**Evaluation de l'immunité anti CMV (déjà en pratique de routine et recommandé par le CNR) :** Test Quantiféron™ CMV ou Elispot CMV effectué sur place ou adressé au CNR, selon les habitudes des centres, quantification des lymphocytes gamma delta CMV spécifiques.

#### Tests complémentaires liés à l'étude NaViRe :

**Evaluation de la réponse globale : Sur prélèvements adressés au CNR et analysés par celui-ci** - Charge virale Torquetenovirus (TTV), sur le prélèvement effectué pour le génotypage de résistance, comparée aux charges virales J-30 - J-8, J0, J20, J100, J200 (effectuées sur reliquat de sang total pour PCR CMV).

- messagers CD74 (BioMérieux), et biothèque pour analyse de l'expression des gènes viraux d'échappement immunitaire (ARNs messagers sur un tube Paxgene ARN mis en collection biologique). Test Monitor (Qiagen).

- Evaluation complémentaire de la réponse immune spécifique, sur lymphocytes congelés mis en biothèque (à partir des tubes EDTA prélevés en routine pour dosage et génotype de résistance), selon les capacités du centre. Elispot si non fait en routine dans le centre.

#### **3 Décrire la tolérance des nouvelles molécules en vie réelle**

Relever les événements indésirables justifiant un arrêt de traitement antiviral pour les nouveaux et les antérieurs actuels sur les deux ans de suivi. (Ces critères sont colligés dans le CRF ou collectés *a posteriori*)

Analyse rétrospective du polymorphisme des transporteurs MRP4 (Billat et al. 2015 et 2016) pour les patients sous ganciclovir et biothèque ADN pour analyses ultérieures chez les autres patients à J0 et J20, pour identifier une cause possible de neutropénie, à partir du prélèvement de sang total effectué à J-8 et au moment de l'intolérance.

Dosage de l'antiviral (si pratiqué en routine) avant arrêt ou rétrospectif sur biothèque de plasma ou de sang total.

#### **4 Décrire la morbidité associée au CMV :**

Classer en Infection sans maladie et Infection avec maladie à CMV selon les critères du groupe européen.

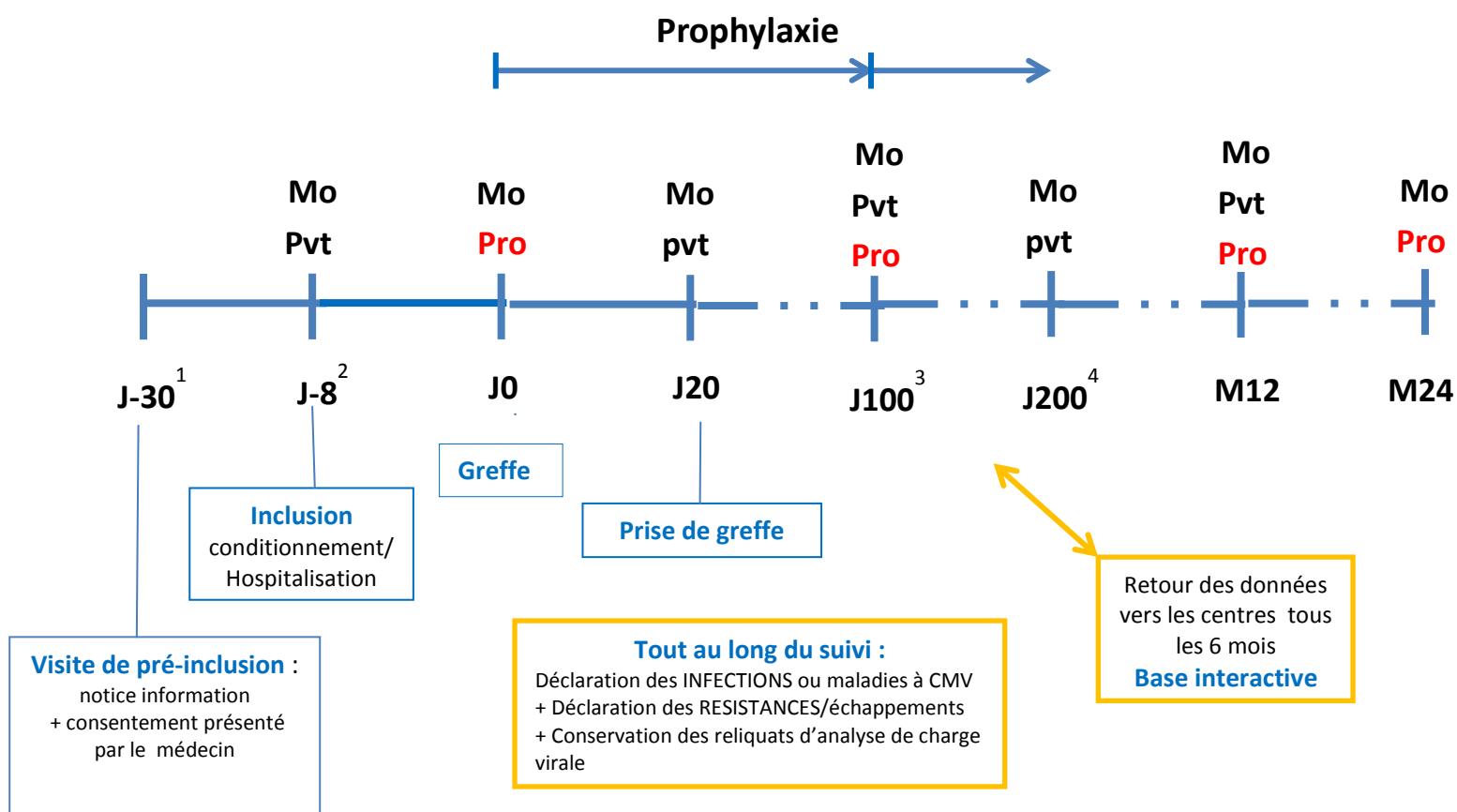
#### **5 Décrire la mortalité post-greffe :** nombre de décès et cause en lien avec l'infection à CMV.

## 4. CONCEPTION DE LA RECHERCHE

### 4.1. SCHEMA DE LA RECHERCHE

Cohorte ouverte interventionnelle avec collection biologique.  
Etude prospective avec recueil de données prospectives et rétrospectives.  
Etude multicentrique nationale en partenariat avec la SFGMTC (Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire).

### Schéma général de la cohorte NAVIRE



Mo: monitoring dans l'eCRF du protocole NAVIRE pour tous les patients avec ou sans prophylaxie

Pvt: Prélèvements: 1 tube 7ml de sang total sur EDTA,

Pro: récupérer les données dans le Med B Promise (= Macro) + les « follow up » à 1 an et 2 ans

1. La visite de pré-inclusion a lieu entre 1 mois et au plus tard 2 semaines avant la visite d'inclusion.
2. Inclusion de tous les patients CSH (sauf R-D-) au conditionnement
3. J100 (+ ou - 10 jours donc entre 90 et 110 jours = M3)
4. J200 (+ ou - 10 jours donc entre 190 et 210 jours = M6)



## **5. CRITERES D'ÉLIGIBILITE**

### **5.1. CRITERES D'INCLUSION**

- Patient candidat à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour lequel une décision de greffe est prise et consentant à participer à la cohorte.
- Patient majeur.
- Non opposition du patient à l'utilisation des données cliniques et biologiques.
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le patient et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche).

### **5.2. CRITERES DE NON INCLUSION**

- Patient CMV-séronégatif recevant un greffon de donneur CMV négatif (D-R-).
- Patient ayant signé le consentement mais non greffé.
- Patient participant à une étude clinique sur une molécule anti-CMV ou sous ATU au moment du conditionnement.
- Patient non assuré social.
- Femme allaitante
- Femme enceinte
- Personne sous tutelle ou curatelle

### **5.3. FAISABILITE ET MODALITES DE RECRUTEMENT**

Signature du consentement au moment de la consultation pré-greffe (environ 1 mois avant la greffe).

Inclusion par le clinicien en hématologie lors du conditionnement (Autour de J-8, au moment de l'hospitalisation pour la greffe).

2000 greffes de CSH par an en France. Inclusion minimum demandée aux centres : 15 patients par centre par an pour 15 centres. Inclusion sur 2 ans.

## **DEROULEMENT DE LA RECHERCHE**

### **5.4. CALENDRIER DE LA RECHERCHE**

Durée de la période d'inclusion initiale : 2 ans (renouvelable si financements complémentaires)

Durée de participation de chaque patient : 2 ans (deux ans de suivi)

Durée totale de la recherche : 4 ans

## 6. TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT - FLOW CHART DE L'ETUDE

Date	Prélèvement Navire Sang Total EDTA 7ml	Monitoring PROMISE (= MACRO)	Monitoring NAVIRE	Conservation des reliquats de charge virale CMV
J-30 - J-8 (inclusion)	X	Non	X	X
J0	Non	X	Complément infection à CMV	X
J20	X	Non	NFS et comptes de lymphocytes et infection à CMV	X
M3 = J100/ ou fin de prophylaxie	X	X	X	X
M6 = J200/ ou fin de prophylaxie	X	Non	X	X
M12	X	X	X Complément infection à CMV	X
M24		X	X Complément infection à CMV	X
Autre		Non	CRF spécifique si NON réponse au traitement	X tous et récupération par le CNR

### 6.1. VISITE DE PRE-INCLUSION/INCLUSION

#### 6.1.1. RECUEIL DU CONSENTEMENT

Lors de la visite de pré-inclusion/inclusion (environ 1 mois avant la greffe), le médecin investigateur informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche et vérifie les critères d'éligibilité. Le médecin investigateur inclut le patient avec signature du consentement lors du conditionnement (autour de J-8, au moment de l'hospitalisation pour la greffe).

### 6.1.2. DEROULEMENT DE LA VISITE

La visite de pré-inclusion/inclusion est assurée par le médecin investigateur. La visite de pré-inclusion a lieu entre 1 mois et au plus tard 2 semaines avant la visite d'inclusion. Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du participant (ou de son représentant légal le cas échéant). A cette visite seront recueillies les données habituelles prégreffe, incluant les données concernant l'infection à CMV du donneur et du receveur.

A la visite de pré-inclusion (J-8) sont recueillies dans l'eCRF :

- L'année de naissance,
- La taille,
- Le poids,
- L'IMC,
- L'Index de Karnofsky,
- L'historique des greffes antérieures si existantes,
- La sérologie CMV,
- La charge virale CMV pré-greffe,
- L'historique des infections et maladies à CMV,
- Les traitements prophylactiques à CMV, HSV et VZV,
- La vérification des critères d'inclusion et de non inclusion,
- La date de recueil et de signature du consentement.

A la visite d'inclusion (J0), qui correspond au jour de la greffe, sont recueillies dans l'eCRF :

- La date de greffe,
- Si le patient est décédé entre le J-8 de pré-inclusion et le J0,
- Les infections et maladie à CMV éventuellement survenues durant cet intervalle,
- Les charges virales réalisées dans la période de conditionnement à la greffe,
- Les traitements prophylactiques à CMV, HSV et VZV,
- Les complications liées à la prise d'antiviraux,
- Analyse du polymorphisme des transporteurs MRP4.

---

## 6.2. VISITES DE SUIVI

**Patient sous nouvelle molécule en prophylaxie** : 300 patients attendus sous de nouveaux traitements en prophylaxie compte tenu des profils définis pour l'ATU, nombre de patients sous immunoglobulines inconnu.

**Collection de données** : Données recueillies par l'ARC de chaque centre :

- Pour l'eCRF NAVire - épisodes CMV et antiviraux/résistance :

J-30\_J-8 (inclusion), J0, J20 (+ ou - 3 jours), J100 = M3 (+ ou - 10 jours), J200 = M6 (+ ou - 10 jours), M12 (+ ou - 10 jours), M24 (+ ou - 30 jours). Pour les patients sous prophylaxie J100 ou J200 correspondent au monitoring de fin de prophylaxie.

A la visite J20 sont recueillies dans l'eCRF :

- Le poids,
- L'IMC,
- L'index de Karnofsky,
- La présence de fièvre,

- Un bilan sanguin comportant : l'hémoglobine, les globules rouges, les globules blancs, les plaquettes, les lymphocytes et les lymphocytes atypiques,
- Analyse du polymorphisme des transporteurs MRP4.

Aux visites M3, M6, M12 et M24 sont recueillies dans l'eCRF :

- La date de prise de greffe,
- Si le patient est décédé depuis la dernière visite,
- Les infections et maladie à CMV éventuellement survenues depuis la dernière visite,
- Les charges virales réalisées depuis la dernière visite,
- Les traitements prophylactiques à CMV, HSV et VZV,
- Les complications liés à la prise d'antiviraux,
- La survenue de non réponse aux antiviraux,
- Les infections hors CMV,
- Le statut GVH lors de la visite,
- Le poids,
- L'IMC,
- L'index de Karnofsky,
- La présence de fièvre,
- Un dosage des lymphocytes,
- Le recueil d'un prélèvement sanguin,
- Les traitements anti-CMV en cas de présence d'une infection,
- Le suivi des immunosuppresseurs.

En cas de non réponse au traitement, une recherche de résistance sera entreprise.

Sont recueillies dans l'eCRF lors de la recherche de résistance :

- L'identification du numéro d'épisode de non réponse et sa date de survenue sont recueillies,
- Les charges virales réalisées depuis la dernière visite,
- La clairance virale,
- Le dosage sanguin des anti-viraux,
- Le dosage sanguin des immunosuppresseurs,
- La recherche de la présence et de la localisation de mutations de la souche de CMV isolée,
- La conclusion sur les résistances aux anti-viraux,
- La date d'émergence de la résistance cela la technique Sanger et/ou NGS,
- Le phénotypage de la souche de CMV isolée,
- La présence de fièvre,
- La survenue de malaise,
- Un bilan sanguin comportant : les globules blancs, les plaquettes, les lymphocytes, les lymphocytes atypiques, les polynucléaires neutrophiles, l'ASAT et l'ALAT,
- S'il s'agit d'une infection localisée à CMV, sa localisation et le type de prélèvement ayant permis sa mise en évidence,
- L'évaluation de la réponse immune,

- Les traitements anti-CMV instaurés.

- Pour le formulaire Med B Promise (nouvellement nommée Macro) de la SFGMTC/EBMT pour compléter la base Navire à J0, J100, M12 et M24, une exportation centralisée, semestrielle des données concernant la greffe et GVH sera réalisée.
- Autres données demandées à intégrer dans l'eCRF par l'ARC de chaque centre : données de surveillance de charge virale CMV à partir des logiciels de laboratoire des centres lors de chaque visite. Un contrôle régulier de la récupération de ces données sera effectué par l'ARC coordonnateur du CNR.

### **Prélèvements réalisés pour la cohorte :**

#### ***Patient :***

- **5 Prélèvements** : 1 tube EDTA 7 mL pour les visites : avant greffe, à J-30—J-8 (inclusion), J20 (+ ou – 3 jours), J100 = M3 (+ ou – 10 jours), J200 = M6 (+ ou – 10 jours), M12 (+ ou – 10 jours), (pour les patients sous prophylaxie J100 ou J200 correspondent au monitoring de fin de prophylaxie).
- Conservation des reliquats de surveillance de charge virale au laboratoire de virologie du centre. (500uL de sang total en biothèque).

#### ***Donneur :***

- Prélèvement du donneur soit 5 ml de sang total pour analyses génétiques ciblées réalisées uniquement pour les donneurs familiaux.

### **Prélèvements en cas d'échappement thérapeutique :**

- **Prélèvements de routine, en soins courants, selon recommandations du CNR** : pour génotype de résistance, dosage de l'antiviral, Quantiferon CMV : 2 tubes EDTA de 7ml. Inclus **Biothèque plasma, sang total et cellulothèque**.

- **Prélèvements additionnels** : 1 tube Paxgene ARN (2,5ml) pour analyses de transcrits. 1 test Monitor 3 ml et un tube Elispot (7ml de sang sur EDTA). Tubes et culots sont envoyés au CNR pour la recherche de résistance.

**Transport des échantillons** : Ramassage annuel des prélèvements par le CNR de Limoges. Envois additionnels en cas de résistance au moment des envois de génotype de résistance au CNR.

**Conservation des prélèvements et reliquats** : Prélèvements additionnels et reliquats de charge virale seront centralisés et conservés dans la collection biologique du CNR Herpesvirus (responsable de collection : Pr Sophie Alain) déclarée au CRB CRBioLim du CHU de Limoges (Certifié NF S96-900, N° 140787/1258F).

## **6.3. VISITE DE FIN DE LA RECHERCHE**

Monitoring uniquement, recueil des données cliniques et biologiques de la visite de bilan, décès, issue de greffe à 2 ans.

## **6.4. ABANDON ET RETRAIT DE CONSENTEMENT**

Le participant qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à la recherche (comme il est en droit de le faire à tout moment), n'est plus suivi dans le cadre du

protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

Un abandon est une décision d'un participant inclus de faire valoir son droit d'interrompre sa participation à une recherche, à tout moment au cours du suivi, sans qu'elle n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

L'investigateur doit identifier si possible la cause de l'abandon et évaluer s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère de jugement principal au moment de l'abandon. Les abandons de recherche doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur et au promoteur par fax. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées dans le cahier d'observation.

L'investigateur demandera au participant s'il autorise l'utilisation des données recueillies dans le cadre de la recherche.

Un retrait de consentement est une décision d'un participant de revenir sur sa décision de participer à une recherche et de faire valoir son droit d'annuler son consentement éclairé, à tout moment au cours du suivi et sans qu'il n'encoure aucun préjudice de ce fait et sans avoir à se justifier.

Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, l'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur et le centre de méthodologie et de gestion des données et le promoteur. Conformément à l'art. L1122-1 du CSP, les données déjà collectées resteront acquises au promoteur.

Actes associés à la destruction des données :

- destruction des échantillons biologiques,

---

## 6.5. REGLES D'ARRET DE LA RECHERCHE

**Fin de la recherche ou arrêt prévu de la recherche** : terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche (cf. Articles L.1123-11 ; R.1123-59 du Code de Santé Publique) aussi appelé dernière visite du dernier participant inclus dans la recherche.

Cette définition est proposée par défaut dans le cadre de la Loi de Santé Publique. Toute autre définition doit être mentionnée dans le protocole.

Lorsque la recherche a atteint son terme prévu (arrêt prévu), la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 90 jours.

**Arrêt anticipé de la recherche** : la recherche clinique est arrêtée (définitivement) de façon anticipée. C'est le cas, notamment, lorsque le promoteur décide :

- de ne pas commencer la recherche malgré l'obtention de l'autorisation de l'ANSM et de l'avis favorable d'un CPP ;
- de ne pas reprendre la recherche après l'avoir interrompu temporairement ou après sa suspension par l'ANSM.

Lorsque la recherche est arrêtée (définitivement) de façon anticipée, la fin de la recherche doit être déclarée à l'ANSM dans un délai de 15 jours en indiquant les raisons qui motivent cet arrêt.

**Arrêt temporaire de la recherche** (cf. Article R.1123-55 du CSP ; Arrêté MS-HPS (article 4)) : l'arrêt temporaire d'une recherche clinique consiste en :



- l'arrêt de l'inclusion de nouvelles personnes dans cette recherche;
  - et/ou l'arrêt de l'administration du produit testé, le cas échéant, à tout ou partie des personnes déjà incluses dans la recherche ;
  - et/ou l'arrêt de la pratique des actes prévus par le protocole de la recherche.
- Toute décision du promoteur d'interrompre temporairement la recherche doit faire l'objet d'une information immédiate à l'ANSM et au CPP concerné et dans un second temps et dans un délai maximum de 15 jours calendaires suivant la date de cette interruption, d'une demande d'autorisation de modification substantielle concernant cet arrêt temporaire soumise à l'ANSM et d'une demande d'avis au CPP concerné.

## 6.6. CONTRAINTES LIEES A LA RECHERCHE ET INDEMNISATION EVENTUELLE DES PARTICIPANTS

La personne peut participer simultanément à une autre recherche excepté les patients ayant déjà été inclus dans une étude clinique portant sur une molécule anti-CMV. Il n'est pas prévu d'indemnisation.

Le participant ne sera pas inscrit dans le fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches.

## 6.7. COLLECTION D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

**Modalités :** décrites ci-dessus

Volume de prélèvement additionnel par visite (hors routine) : 35 ml par patient : visites J-30 – J-8, J20, J100, J200, M12 : 7ml. En cas d'échappement thérapeutique : 12,5 ml soit au maximum 47,2 ml au total.

Prélèvements sang total, plasma, culots leucocytaires, tout prélèvement pour génotype de résistance, souches virales isolées (conservés dans la collection biologique du CNR Herpesvirus (responsable de collection Pr Sophie Alain) déclarée au CRB CRBioLim du CHU de Limoges (Certifié NF S96-900, N° 140787/1258F). Création d'une sous-collection dédiée à la cohorte NAVire.

### Objectifs de la collection biologique du CNR Herpesvirus (anciennement CNR CMV) :

Les thèmes de recherche de cette collection concernés par le protocole proposé sont :

1. contribuer à recueillir des données épidémiologiques concernant la place des infections à cytomégalovirus dans les différentes pathologies.
2. contribuer à la mise au point de techniques innovantes de diagnostic et d'épidémiologie et à leur diffusion,
3. étudier les supports génétiques des résistances du cytomégalovirus aux antiviraux et élaborer des recommandations quant à la prise en charge des patients infectés.

### Modalités de prélèvement et de conservation :

*A chaque mesure de charge virale CMV à partir du reliquat de prélèvement :*

Pour tous les patients deux aliquotes de 500 µL de sang seront aliquotés et conservés à - 80°C.

**Culots leucocytaires :** séparation de lymphocytes sur Ficoll et conservation en 90% serum de veau 10% DMSO de 2.10<sup>6</sup> lymphocytes par culot en azote liquide.

**Tubes Paxgene®** : congélation directe à -80°C durée de conservation possible 72h à +4°C avant congélation

**Quantiferon™** : incubation sur site en virologie et conservation du plasma à -20°C ou -80°C après décantation.

**Plasma** : aliquotes de 500uL conservés à -80°C

## **7. VIGILANCE POUR LES RECHERCHES DE CATEGORIE 2 :**

Au vu du niveau de risque lié à la prise en charge expérimentale de cette étude, aucun événement indésirables grave ou non ne sera recueilli. La « vigilance des soins » s'appliquera pour cette étude.

Les événements indésirables / effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, cosmétovigilance...) en conformité avec la réglementation en vigueur.

Les déclarants doivent spécifier que le patient est inclus dans un essai clinique et identifier précisément l'essai clinique concerné.

Si l'investigateur a connaissance d'une atteinte à la sécurité des patients dans le cadre de la recherche, il doit en informer sans délai le promoteur.

## **8. ASPECTS STATISTIQUES**

### **8.1. CALCUL DE LA TAILLE D'ETUDE**

Sous prophylaxie, dans l'étude randomisée de phase 3 incidence des infections : 122 of 325 patients [37.5%] vs. 103 of 170 [60.6%], dans le bras placebo ( $P < 0.001$ ).

Si on souhaite une précision de 5% en se basant sur cette proportion de 37,5%, en situation bilatérale, il faut 361 sujets au minimum (calcul réalisé par NQuery Advisor 7.0).

Il est donc décidé d'inclure **400 patients** sur les deux premières années de recrutement.

Durée de la période d'inclusion initiale : 2 ans (renouvelable si financements complémentaires) (cohorte ouverte).

Durée de participation de chaque patient : 2 ans (deux ans de suivi)

Durée totale de la recherche : 4 ans (cohorte ouverte avec bilan à la fin des deux ans d'inclusion).

Une analyse descriptive annuelle est prévue sur le nombre de patients inclus à cette date.

### **8.2. METHODES STATISTIQUES ENVISAGEES**

Les résultats des variables quantitatives seront présentés sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type et ceux des variables qualitatives exprimés en effectifs et pourcentages.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Un diagramme de flux sera également présenté.



### **Analyse principale :**

L'incidence cumulée des infections à CMV (i) à 1 et (ii) à 2 ans de suivi sera estimé par la proportion de patients ayant eu une infection à CMV (i) au cours des 1 an de suivi puis (ii) au cours des 2 ans de suivi. Les intervalles de confiance à 95% seront également calculés.

Le taux d'incidence des infections à CMV (i) à 1 an et (ii) à 2 ans de suivi sera estimé en divisant (i) le nombre de patients ayant une infection à CMV par la taille de la population à risque (personnes-temps) au cours des 1 an de suivi et (ii) le nombre de patients ayant une infection à CMV par la taille de la population à risque (personnes-temps) au cours des 2 ans de suivi. Les intervalles de confiance à 95% seront également estimés.

### **Analyses secondaires :**

- 1) Les modalités d'utilisation des stratégies antiCMV seront décrites selon les modalités ci-dessus.
- 2) Les prévalences de la non réponse globale et par antiviraux, de la résistance globale et par antiviraux puis de la résistance à plusieurs antiviraux seront décrites selon les modalités ci-dessus et les intervalles de confiance à 95% associés, estimés par la méthode exacte.

Les incidences cumulées et les taux d'incidence de la résistance globale et par antiviraux, de la résistance globale et par antiviraux puis de la résistance à plusieurs antiviraux seront estimées selon la même méthode que l'objectif principal. Les intervalles de confiance à 95% seront également estimés.

La recherche des facteurs associés à la prévalence (i) à 1 an et (ii) 2 ans de suivi se fera par un modèle de régression logistique. La variable à expliquer sera la présence d'une infection à CMV (i) au cours des 1 an de suivi puis (ii) au cours des 2 ans de suivi et les variables explicatives seront les potentiels facteurs de risque définis au §3.2. Des modèles univariés seront implémentés pour chacune des variables à expliquer et chacun des potentiels facteurs de risque. Deux modèles multivariés seront ensuite construits en incluant les variables qui ont une p-value < 0,2 en univariée et après sélection de variable pas à pas descendant. Les interactions seront également testées.

La recherche des facteurs associés à l'incidence (i) à 1 an et (ii) 2 ans de suivi se fera par un modèle de Cox. L'évènement sera la présence d'une infection à CMV (i) au cours des 1 an de suivi puis (ii) au cours des 2 ans de suivi et les variables explicatives seront les potentiels facteurs de risque définis au §3.2. Le délai pour les patients présentant l'évènement étudié sera la différence entre la date de greffe et celle de l'évènement étudié. Le délai pour les patients censurés sera la différence entre la date de greffe et la date de dernière nouvelle pour les patients n'ayant pas eu l'évènement étudié et n'ayant pas fait les (i) 1 an de suivi ou (ii) les 2 ans de suivi selon le modèle. Le délai pour les patients n'ayant pas eu l'évènement et ayant fait les (i) 1 an de suivi et les (ii) 2 ans de suivi sera fixé à (i) 1 an et (ii) 2 ans. Des modèles univariés seront implémentés pour chacune des variables à expliquer et chacun des potentiels facteurs de risque. Deux modèles multivariés seront ensuite construits en incluant les variables qui ont une p-value < 0,2 en univariée et après sélection de variable pas à pas descendant. Les interactions seront également testées.

- 3) La tolérance des nouvelles molécules sera décrite selon les modalités définies ci-dessus.
- 4) Les morbidités associées au CMV seront décrites selon les modalités définies ci-dessus.
- 5) La mortalité à 1 an et 2 ans sera décrite selon les modalités ci-dessus.

Une courbe de survie de Kaplan-Meier sera également implémentée avec comme évènement étudié : le décès, et comme délai, la différence entre la date de greffe et la date de décès ou la date de dernière nouvelle sinon.

**Analyses descriptives annuelles sur les différents objectifs :**

Nombre de patients inclus  
Moyenne d'âge des patients inclus  
Nombre de femmes et nombre d'hommes inclus  
Nombre et nom des centres qui ont inclus  
Description et nombre des sérologies  
Nombre d'infections à CMV totales et par patient / nombre de patients inclus  
Nombre de maladie à CMV / nombre de patients inclus  
Nombre de traitement anti CMV mis en place suite à cette infection ou maladie  
Durée entre la greffe et la première infection  
Nombre et types de traitement prophylactique en prévention des infections à CMV / nombre de patients inclus  
Nombre de patients sous prophylaxie primaire ou secondaire  
Type de prophylaxie primaire ou secondaire  
Durée de traitement anti-CMV  
Molécule administrée  
Nombre et types de traitement prophylactique en prévention des infections à HSV et VZV / nombre de patients inclus  
Nombre de complications associées aux antiviraux  
Détails des motifs de l'arrêt des antiviraux ou changement de dose  
Nombre d'infections hors CMV / nombre de patients inclus (avec leur évolution)  
Nombre de GVH / grade / nombre de patients inclus  
Nombre de recherches de résistance total et par patient / nombre de patients inclus  
Nombre de résistants / nombre de recherches de résistance  
Nombre de résistants / nombre de patients inclus  
Durée entre la greffe et la recherche de résistance  
Durée entre la première infection et la recherche de résistance  
Nombre de patients sous dosés au moment de l'échec thérapeutique ou de la non réponse (évaluation du dosage plasmatique des antiviraux)  
Nombre de patients sous dosés au moment de l'échec thérapeutique ou de la non réponse (évaluation de la réponse immune à partir des tests Quantiféron CMV, Elispot, Test Paxgene ARN, Dosage TTV,...)  
Description des résistances (type de mutation, gène, résistance à quelles molécules, phénotypage, modification du ttt, clairance virale) faite par la virologie  
Nombre d'évolution favorable / nombre de patients avec au moins une infection à CMV  
Nombre de perte de greffon  
Nombre de GVH aigue  
Nombre de GVH chronique  
Nombre de rejet GVH  
Nombre de perdu de vue  
Nombre d'EIG ayant entraîné un arrêt de traitement  
Nombre de décès avec les principales causes (dans Promise) / nombre de patients inclus  
Nombre de décès liés à l'infection à CMV / nombre de décès  
Durée entre la greffe et le décès  
Nombre d'inclus à tort  
Visites prévues réalisées ? oui/non  
Nombre d'eCRF mal remplis (au moins 50%)

## **9. SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE**

Les risques liés à la recherche étant mineurs, la constitution d'un comité de surveillance indépendant n'est pas nécessaire dans cette étude. Un conseil scientifique composé d'experts du domaine va être constitué pour statuer sur des questions scientifiques et médicales tout au long de l'étude. Il aura pour mission principale de concevoir un plan d'utilisation des données à des fins de publications afin de pouvoir optimiser le recours aux différents traitements.

## **10. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE**

### **10.1. ACCES AUX DONNEES**

L'acceptation de la participation au protocole implique que les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

### **10.2. DONNEES SOURCE**

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données sources sont enregistrées sont appelés les documents sources.

### **10.3. CONFIDENTIALITE DES DONNEES**

Conformément aux dispositions législatives en vigueur, les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Modalités de codification des participants : seules la première lettre du nom et du prénom du sujet seront enregistrées ainsi que l'année de naissance, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets. Ce numéro sera suivi de la lettre N (pour différencier ces patients des autres protocoles du service).

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

## **11. CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE**

### **11.1. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES**

Exportation des données concernant la greffe et GVH à partir de la base SFGMTC/EBMT Med B Promise (nouvellement nommée Macro) pour compléter la base Navire au. J0, J100, M12 et M24, et remplissage des données complémentaires nécessaires à l'étude (épisodes CMV et traitements antiviraux) en cas d'infection à CMV et en cas de résistance. Recueil de données anonymisées dans un CRF électronique (réalisé par le Cébimer). Remplissage de l'eCRF par un ARC du centre. Intégration également à l'eCRF par l'ARC de chaque centre des données de surveillance de charge virale CMV à partir des logiciels de laboratoire des centres lors de chaque visite. Un contrôle régulier de la récupération de ces données est réalisé par l'ARC du CNR.

Le Contrôle Qualité est assuré par un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments contrôlés par l'ARC moniteur dépendent du niveau de monitoring défini dans le plan de monitoring lequel est basé sur le risque (participant, logistique, impact, ressources) ; les éléments suivants seront revus :

- consentement éclairé,
  - Existence des patients et inscription de leur participation dans le dossier médical.
- Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

### **11.2. GESTION DES DONNEES**

Le Data Management sera réalisé au CEBIMER et repose sur l'utilisation du logiciel Ennov Clinical de la société Ennov ([www.ennov.com](http://www.ennov.com)).

Ennov Clinical est un logiciel de gestion de bases de données cliniques, utilisant une base de données ORACLE.

La base de données est hébergée sur un serveur dédié au Cebimer au CHU de Limoges dans les locaux sécurisés de la DSI.

Les données saisies sont sauvegardées en temps réel. Une sauvegarde quotidiennement de la base de données est effectuée selon la procédure interne mise en place à la DTSI.

**Le niveau de Data Management retenu pour ce protocole est le niveau B.**

Ce niveau de Data Management repose sur les étapes suivantes :

#### Conception de la base de données :

La base de données est réalisée à partir d'un CRF finalisé transmis par le chef de projet en amont du démarrage des inclusions.

La base de données est créée à l'aide du logiciel Ennov Clinical et est le reflet du CRF.

Un CRF annoté est produit par le Data Manager et validé par un biostatisticien du CEBIMER.

#### Plan de Validation des Données (PVD), corrections évidentes (SEC) et paramétrage des contrôles de cohérence :

Un PVD spécifique à l'étude est rédigé par le Data Manager.

Une liste des corrections évidentes (SEC) autorisées pourra être définie avec l'investigateur.

Ces SEC reposent sur des contrôles de cohérence qui devront donc être listés dans le PVD.

La mise en place de pré-tests s'exécutant à la saisie des données pourra être faite, en accord avec l'investigateur et son équipe. Ces pré-tests sont également fléchés dans le PVD.

Le paramétrage des tests et la validation des tests débutent après validation du PVD par le biostatisticien pour les tests concernant les critères d'inclusion, l'objectif principal et les objectifs secondaires. L'ensemble du PVD est validé par l'investigateur.

Le PVD sera archivé avec les documents de l'étude.

Tous les tests de cohérence définis dans le PVD sont paramétrés sous Ennov Clinical via le module CStest.

Le périmètre de paramétrage des tests et la validation des tests sont définis dans le tableau suivant :

Périmètre de paramétrage des tests et validation des tests :

Type de données	Paramètre de tests	Validation des tests paramétrés
Démographie	x	x
Critère d'Inclusion/Non Inclusion	x	x
Antécédents Médicaux	-	-
Randomisation	x	x
Répondant à l'objectif principal	x	x
Cas des questionnaires		
- questions	x	x
- score total saisi	x	x
- score total calculé si possible	x	x
Répondant à(aux) l'objectif(s) secondaire(s)	x	-
Cas des questionnaires		
- questions	x	-
- score total calculé si possible	x	-
Traitement/Procédure à l'étude	Non applicable	Non applicable
Compliance au traitement	Non applicable	Non applicable
Médico-économiques	-	-
Biologiques	seul <sup>1</sup> si objectif(s) principal ou secondaire(s)	seul <sup>1</sup> sur objectif principal
Page de fin	x	x
Traitements Concomitants	-	-
Evènements Indésirables	-	-



### Test de la base de données avant passage en production :

Lorsque la base est fonctionnelle après un test par l'équipe investigatrice, et que la lettre de feu vert a été émise par le chef de projet, la base est passée « production » par le Data Manager.

Les identifiants de connexion sont envoyés aux personnes désignées sur la liste de délégation des tâches de l'étude.

### Saisie des données :

Les données seront saisies online (via internet) après s'être connecté à la base de données en suivant le lien <https://ufrcb.chu-limoges.fr/CSOnline/> avec un nom d'utilisateur et un mot de passe spécifique à chaque utilisateur, et lui donnant certains droits de visualisation et de modification suivant son profil pour l'étude concernée.

CSOnline, module de saisie en ligne des données est intégré à Ennov Clinical. La saisie se fait en mode SSL (sécurisé) jusqu'à 128 bits, directement par un navigateur Internet (ex : Internet Explorer®), les données transmises étant cryptées. L'historique de chaque donnée (avec l'ensemble des modifications, le nom de l'utilisateur et la date de modification) peut être visualisée (AuditTrail).

Le logiciel Ennov Clinical respecte la norme 21 CFR Part 11 de la Food and Drug Administration, ainsi que la norme concernant la sécurité des systèmes informatisés. Les données peuvent être imprimées et verrouillées à tout moment, suivant les droits de l'utilisateur.

En concertation avec l'investigateur, des tableaux de suivi des patients de chaque centre peuvent être mis à disposition des investigateurs et être accessible via CSExportOnline qui est un module accessible directement depuis CSOnline. Ces tables sont mises à disposition et permettront des tris mais ne devront en aucun cas être exploitées par les investigateurs en dehors du cadre défini au protocole (éventuelles analyses intermédiaires, analyse finale).

### Import des données :

Les données <préciser> seront importées dans la base de données. Pour cela, les centres devront transmettre de manière sécurisée des tables au format Excel et les données des patients identifiées par leur numéro attribué dans Ennov Clinical ainsi que par la visite concernée.

### Codage des données :

Ne s'agissant pas d'une RIPH 1, aucun codage n'aura lieu sur la base de données.

### Validation des données :

Les tests de cohérence paramétrés et définis dans le PVD sont exécutés sous Ennov Clinical via le module CStest.

Les données permettant de répondre à l'objectif principal sont obligatoires. L'utilisation d'un code de données manquantes (ND, NA) pourra être toléré sur ces données, sous réserve d'une justification de la non obtention de cette donnée par l'investigateur.

Tous les contrôles de cohérence renvoyant une discordance de données, hors cadre des éventuelles corrections évidentes et code de données manquantes tolérés, donneront lieu à émission de queries.

Les queries seront transmises en ligne et devront être corrigées par l'investigateur ou une personne qu'il désignera dans la liste de délégation des tâches.

L'émission de queries pourra également être faite par un ARC moniteur désigné par le promoteur. Ces queries devront être corrigées par l'investigateur ou une personne qu'il désignera dans la liste de délégation des tâches.

L'ensemble des données et des queries devront être revues par l'investigateur du centre qui donnera son accord sur la qualité des données collectées en signant électroniquement les CRFs de son centre au niveau du tableau d'avancement général sous CSOnline.

#### Réconciliation :

Ne s'agissant pas d'une RIPH 1, aucune réconciliation n'aura lieu sur la base de données.

#### Revue des données :

La revue des données se tiendra peu de temps après la LPLV (Last Patient Last Visit) et doit porter sur des données validées ou pouvant justifier de leur raison de non validation.

Le Data Manager préparera le document support de revue des données.

#### Gel de la base de données :

La base pourra être gelée après correction de toutes les queries, signatures des CRFs et revue des données en aveugle par un comité de revue des données, composé de l'investigateur principal, du méthodologiste, du biostatisticien et du vigilant (si nécessaire), du chef de projet et du Data Manager.

Un formulaire de gel de base devra attester de l'autorisation de l'investigateur principal de ne plus modifier les données.

#### Export des données :

Une fois saisies, les données peuvent être exportées au format SAS, SPSS, EXCEL, TXT et XML, soit une fois l'ensemble des données nettoyées ou lors de rapports intermédiaires et ce au moyen du module CSExport de Ennov Clinical.

Les exports pour rapports intermédiaires sont soumis à certaines règles et décharges dans le cas d'utilisation des données pour lesquelles l'étape de validation des données n'a pu avoir lieu.

---

### **11.3. AUDIT ET INSPECTION**

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable et la fiabilité des données.

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

## **12. CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES**

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. E6 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de **I.D.F VII, CHU de BICETRE 78, Rue du Général Leclerc 94275 Le KREMLIN BICETRE CEDEX**

Le CHU de Limoges, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile auprès de *la SHAM* conformément aux dispositions du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CEBIMER dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006, mise à jour le 21 juillet 2016. Le CEBIMER a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence ».

- Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le numéro

- Après la recherche, la conservation de la collection d'échantillons biologiques sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'Agence Régionale de Santé (et soumise au CPP pour avis si changement de finalité de recherche).

### **MODIFICATIONS AU PROTOCOLE**

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et, le cas échéant, une autorisation de l'ANSM.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.



Toutes les modifications sont validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification, avant soumission au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM. Cette validation peut nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche. .

Toutes les modifications au protocole doivent être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéfices, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

### **13. CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE**

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

**- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche** (recherches portant sur des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou recherches ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L.5311-1 du code de la santé publique),

- Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

**- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche**

- L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

### **14. RAPPORT FINAL**

Dans un délai d'un an suivant la fin de la recherche ou son interruption, un rapport final sera établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Ce rapport sera tenu à la disposition de l'autorité compétente. Le promoteur transmettra au CPP et, le cas échéant, à l'ANSM les résultats de la recherche sous forme d'un résumé du rapport final dans un délai d'un an après la fin de la recherche.

---

## **15. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION**

---

### **15.1. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES**

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par *le CEBIMER*. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

L'investigateur coordonnateur s'engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des vigilants ayant participé à l'analyse de la sécurité des participants, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire *nom du laboratoire pharmaceutique* / la source de financement. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE, avril 2010).

---

### **15.2. COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS**

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

---

### **15.3. CESSION DES DONNEES**

La gestion des données est assurée par le Cebimer au *CHU de Limoges*. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit. Toute cession des données doit recueillir l'approbation de l'investigateur coordonnateur et du Conseil Scientifique de la Cohorte.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Alain S, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazon MC, Avettant-Fenoël V, Lecuit M, Lortholary O, Coaquette A, Hantz S, Leruez-Ville M, Ploy MC. Maribavir use in practice for cytomegalovirus infection in French transplantation centers. *Transplant Proc.* 2013 May;45(4):1603-7.

Alain S, Gomez M, Moulinas R, et al. For the CMV maribavir Group. Bridging the gap? Benefits and emergence of resistance using maribavir as rescue therapy in European transplant recipients. *CMV Workshop, Brisbane, Australia, 2015.*

Alsuliman T, Kitel C, Dulery R, Guillaume T, Larosa F, Cornillon J, Labussière-Wallet H, Médiavilla C, Belaiche S, Delage J, Alain S, Yakoub-Agha I. Cytotect®CP as salvage therapy in patients with CMV infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Oct;53(10):1328-1335.

Avery RK, Marty FM, Strasfeld L, Lee I, Arrieta A, Chou S, Tatarowicz W, Villano S. Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010 Dec;12(6):489-96.

Billat PA, Woillard JB, Essig M, Sauvage FL, Picard N, Alain S, Neely M, Marquet P, Saint-Marcoux F. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity? . *J Antimicrob Chemother.* 2016 Feb;71(2):484-9.

Billat PA<sup>1</sup>, Ossman T<sup>1</sup>, Saint-Marcoux F<sup>2</sup>, Essig M<sup>3</sup>, Rerolle JP<sup>4</sup>, Kamar N<sup>5</sup>, Rostaing L<sup>5</sup>, Kaminski H<sup>6</sup>, Fabre G<sup>7</sup>, Otyepka M<sup>8</sup>, Woillard JB<sup>2</sup>, Marquet P<sup>2</sup>, Trouillas P<sup>9</sup>, Picard N<sup>10</sup>. Multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) controls ganciclovir intracellular accumulation and contributes to ganciclovir-induced neutropenia in renal transplant patients. *Pharmacol Res.* 2016 Sep;111:501-508.

Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, Bowden RA, Huang ML, Myerson D, Stevens-Ayers T, Flowers ME, Cunningham T, Corey L. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood.* 2003 Jan 15;101(2):407-14.

Boeckh M, Nichols WG, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Wingard JR, Xie H, Syrjala KL, Flowers ME, Stevens-Ayers T, Jerome KR, Leisenring W. Valganciclovir for the prevention of complications of late cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 6;162(1):1-10.

Boeckh M, Murphy WJ, Peggs KS. Recent advances in cytomegalovirus: an update on pharmacologic and cellular therapies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 Jan;21(1):24-9.

Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, Mullane KM, Kotton C, Lundgren J, Komatsu TE, Lischka P, Josephson F, Douglas CM, Umeh O, Miller V, Ljungman P; Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. *Clin Infect Dis.* 2018 Aug 22.

Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018 Aug 28;2(16):2159-2175. Review.

El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood.* 2016 Dec 8;128(23):2624-2636. Epub 2016 Oct 19.

Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, Clark A; British Committee for Standards in Haematology.; British Society of Blood and Marrow Transplantation.; UK Virology Network.. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):25-39.

ECIL 2017 European Conference on Infections in Leukaemia. ECIL 7 Consensus et recommandations : "vaccinations and CMV/HHV6 infections post-HSCT », site de l'EBMT, Nov 2017.

Green ML, Leisenring W, Stachel D, Pergam SA, Sandmaier BM, Wald A, Corey L, Boeckh M. Efficacy of a viral load-based, risk-adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Nov;18(11):1687-99.

Green ML, Leisenring W, Xie H, Mast TC, Cui Y, Sandmaier BM, Sorror ML, Goyal S, Özkök S, Yi J, Sahoo F, Kimball LE, Jerome KR, Marks MA, Boeckh M. Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2016 Mar;3(3):e119-27.

Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, Rostaing L, Saint Marcoux F, Essig M, Rerolle JP, Cotin S, Germe R, Pillet S, Lebranchu Y, Turlure P, Alain S; French CMV Resistance Survey Study Group. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Dec;65(12):2628-40.

Haute Autorité de Santé. Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomegalovirus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes. Argumentaire. Juillet 2015.

Knoll BM, Seiter K, Phillips A, Soave R. Breakthrough cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell transplant recipient on letermovir prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Nov 6. PubMed PMID: 30401966.

Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018 Jun;102(6):900-931.

Lischka P, Michel D, Zimmermann H. Characterization of Cytomegalovirus Breakthrough Events in a Phase 2 Prophylaxis Trial of Letermovir (AIC246, MK 8228). *JID* 2016 (1); 213 : 23-30.

Ligat G, Cazal R, Hantz S, Alain S. The human cytomegalovirus terminase complex as an antiviral target: a close-up view. *FEMS Microbiol Rev*. 2018 Jan 18.

Liu J, Kong J, Chang YJ, Chen H, Chen YH, Han W, Wang Y, Yan CH, Wang JZ, Wang FR, Chen Y, Zhang XH, Xu LP, Liu KY, Huang XJ. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Dec;21(12):1121.e9-15.

Ljungman P, de la Camara R, Einsele H, Engelhard D, Reusser P, Styczynski J, Ward K. European Conference on Infections in Leukaemia. Update ECIL-4 2011a.

Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011b Feb;25(1):151-69.

Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014 Nov;21(6):466-9.

Ljungman Per, Michael Boeckh, Hans H. Hirsch, Filip Josephson, Jens Lundgren, Garrett Nichols, Andreas Pikis, Raymond R. Razonable, Veronica Miller, and Paul D. Griffiths; for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials. *Clinical Infectious Diseases®* 2017;64(1):87-91

Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, Young JA, Rodriguez T, Maertens J, Schmitt M, Einsele H, Ferrant A, Lipton JH, Villano SA, Chen H, Boeckh M; Maribavir 1263-300 Clinical Study Group. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo controlled, randomized trial. *Lancet Infect Dis*. 2011 Apr;11(4):284-92. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2011a May;11(5):343.

Marty FM, Boeckh M. Maribavir and human cytomegalovirus-what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? *Curr Opin Virol*. 2011b Dec;1(6):555-62.

Marty FM, Winston DJ, Rowley SD, Vance E, Papanicolaou GA, Mullane KM, Brundage TM, Robertson AT, Godkin S, Momméja-Marin H, Boeckh M; CMX001-201 Clinical Study Group. CMX001 to prevent cytomegalovirus disease in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1227-36.

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444.

Navarro D, Amat P, de la Cámara R, López J, Vázquez L, Serrano D, Nieto J, Rovira M, Piñana JL, Giménez E, Solano C. Efficacy and Safety of a Preemptive Antiviral Therapy Strategy Based on Combined Virological and Immunological Monitoring for Active Cytomegalovirus Infection in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2016 May 18;3(2):ofw107.

Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, Wijatyk A, Wu J, Boeckh M, Marty FM, Villano S. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 16.

Robin C, Hémerly F, Dindorf C, Thillard J, Cabanne L, Redjoul R, Beckerich F, Rodriguez C, Pautas C, Toma A, Maury S, Durand-Zaleski I, Cordonnier C. Economic burden of preemptive treatment of CMV infection after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of 208 consecutive patients. *BMC Infect Dis*. 2017 Dec 5;17(1):747.

Servais S, Dumontier N, Biard L, Schnepf N, Resche-Rigon M, Peffault de Latour R, Scieux C, Robin M, Meunier M, Xhaard A, Sicre de Fontbrune F, Le Goff J, Socié G, Simon F, Mazon MC. Response to antiviral therapy in haematopoietic stem cell transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) reactivation according to the donor CMV serological status. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Mar;22(3):289.e1-7.

Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, Green JS, Saad A, Antin JH, Savani BN, Lazarus HM, Seftel M, Saber W, Marks D, Aljurf M, Norkin M, Wingard JR, Lindemans CA, Boeckh M, Riches ML, Auletta JJ. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2427-38.

Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016 Sep;95(9):1435-55.

Westall GP, Cristiano Y, Levvey BJ, Whitford H, Paraskeva MA, Paul E, Peleg AY, Snell GI. A Randomized Study of Quantiferon-CMV-Directed Versus Fixed Duration Valganciclovir Prophylaxis to Reduce Late CMV Following Lung Transplantation. *Transplantation*. 2018 Sep 21.