

CMX001 to Prevent Cytomegalovirus Disease in Hematopoietic Cell Transplantation

FM Marty, DJ Winston, SD Rowley et al., *The New England Journal of Medicine*, 369, 2013, 1227-1236

Úvod:

Použití současných antivirotik k prevenci cytomegalovirové infekce je limitováno jejich častými nežádoucími účinky a zároveň rostoucí rezistencí na užívané preparáty. Látka CMX001 se dle *in vitro* zkušeností zdá být potentním antivirotikem, fungujícím nejen proti CMV, ale i jiným dsDNA virům. CMX001 je užíván orálně, vstřebáván v tenkém střevě, pomocí usnadněné difúze proniká do cílových buněk, kde se pomocí intracelulárních kináz zbaví svého lipidového obalu a fosforyluje se, čímž se aktivuje na vlastní účinnou látku – cidofovir difosfát.

Díky tomu, že je aktivován až uvnitř cílových buněk není nefrotoxický jako cidofovir, *in vitro* je 400x účinnější než cidofovir a působí i na gancyklovir rezistentní CMV.

Jeho účinnost a bezpečnost na zvířecích modelech byla velmi dobrá. Následně byl zkoumán jeho efekt, možné nežádoucí účinky a vhodné dávkování, v rámci prevence CMV reaktive u pacientů se séropozitivitou CMV podstupující allogenní transplantaci krvetvorných buněk.

Metodologie:

Studie probíhala od prosince 2009 do června 2011 a celkem do ní bylo zahrnuto 230 pacientů z 27 center. Jednalo se o osoby starší 18let, 14-30 dní po allogenní transplantaci, bez renálního či hepatálního poškození, se séropozitivitou CMV, bez anamnézy CMV asociovaného onemocnění či GvHD. Na počátku byla testována přítomnost virové DNA v séru a zařazení byli jen pacienti s nulovým či velmi nízkým počtem kopií. Studie byla dvojitě zaslepena, pacienti byli randomizováni do skupiny CMX001 vs placebo, v poměru 3:1. Pacienti byli následně rozděleni do 5 skupin s eskalovaným dávkováním. Přítomnost CMV DNA v séru byla testována 1x týdně pomocí PCR. Pokud bylo množství virové DNA vyšší než 200/mL nebo se objevily příznaky možné CMV infekce, byla studie ukončena, jinak pacienti dostávali lék po dobu 9-11 týdnů, do 13. týdne od transplantace.

Primárním cílem bylo hodnotit účinnost CMX001 v rámci prevence CMV infekce, sekundárními cíly bylo zjištění vhodného dávkování, zhodnocení nežádoucích účinků.

Výsledky:

Skupina pacientů	CMV % (CMV nemoc či víc než 200 kopií na mL na konci léčby)	Absolutní riziko percentil (95%CI)	Hodnota P (dle Fischera)
Placebo	37% (22/59)		
CMX001 40mg týdně	52% (13/25)	15	0,23
CMX001 100mg týdně	22% (6/27)	-15	0,22
CMX001 200mg 1x týdně	31% (12/39)	-6	0,53
CMX001 200mg 2x týdně	23% (7/30)	-14	0,24
CMX001 100mg 2x týdně	10% (5/50)	-27	0,002

Pacienti, kteří dostávali dávky 100 mg 2x týdně a vyšší, měli signifikantně méně epizod reaktive CMV či CMV nemoci než ti, kteří dostávali placebo (10% vs 37%, $P=0,002$, CI = 95%).

CMV onemocnění se objevilo u 9 pacientů z toho 2 byli ve skupině s placebem, 4 ve skupině s 40mg týdně, 3 ve skupině s 100mg týdně. U pacient, kteří v průběhu sledování dostávali kortikoidy byl poměr CMV reaktivací jednoznačně lepší ve prospěch CMX001 (ve srovnání s placebem - 14% vs. 67%).

Jako bezpečné bylo vyhodnoceno užívání dávky do 100mg 2x týdně, dávky vyšší byly spojeny s vyšším rizikem GIT toxicity, zejména průjmů. Rovněž byla vyšší incidence střevní GvHD při užívání vyšších dávek. Jiné typy GvHD, myelotoxicita či nefrotoxicita prokázány nebyly ani při užívání vyšších dávek. Skutečná incidence střevní GvHD je však sporná vzhledem ke GIT nežádoucím účinkům.

Závěr:

Výhodou CMX001 jako profylaxe je, že neindukuje tvorbu mutací typu UL97, a tedy nebývá u pacientů problém s rezistencí k preemptivní léčbě.

Výsledky této studie se zdají být velice příznivé, nicméně účinnost a výhody CMX001 bude třeba potvrdit dalšími phase3 trials u pacientů postupujícími allogenní transplantací, zejména u rizikových.

Zpracovala: MUDr. Markéta Hadrabová, Interní hematologická a onkologická klinika, FN Brno