



Infections à CMV

Nouveaux antiviraux en prévention et en traitement

Sophie Alain

CNR des Herpes virus

CHU de Limoges

GERICCO, 22 mars 2024



Le Cytomégalovirus humain, le “diable au paradis”

(H Miller, 1957)

- **Beta herpes virus :**

- Primo infection inapparente 80%
- Latence et réactivations

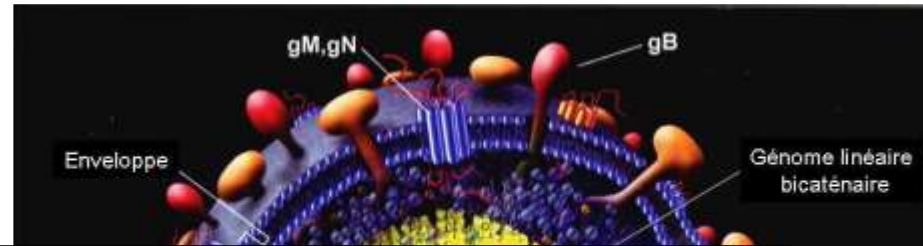
- **Tropisme large :**

- cellules des épithéliums glandulaires, cellules fibroblastiques et cellules souches hématopoïétiques (CSH) et la lignée myéloïde

- Latence dans les précurseurs des cellules endothéliales

- **Interaction étroite avec le système immunitaire :**

- Effet immunosuppresseur
- Effet proinflammatoire
- Diversité antigénique => réinfections
- Échappement NK, CTL, anticorps



Implication dans de nombreuses pathologies

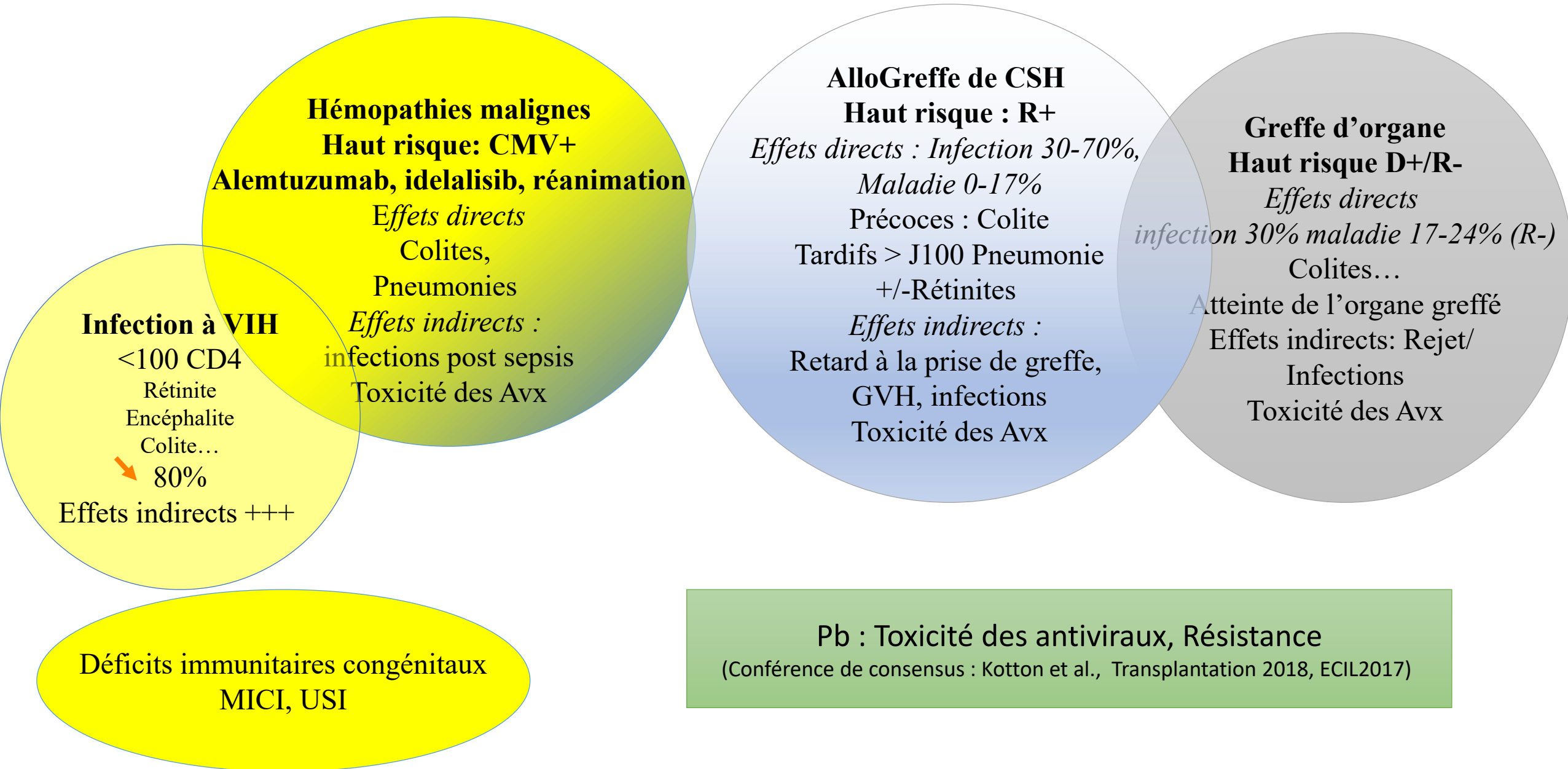
Infection congénitale +++ / Immunodépression+++

Atherosclerose, immunosénescence, promotion de cancers...

Détérioration patients fragiles : MICI, patients en USI



Un facteur majeur de morbidité en cas d'immunodépression



En cas de maladie à CMV le traitement curatif a peu évolué

Toxicité hématologique
Leuconeutropénie
thrombopénie

Valganciclovir 900mgX2
(maladie peu grave)

« Gold standard »
Ganciclovir IV 5mg/kg/12h 3
semaines
Infections graves
Colites
Pédiatrie

Traitement d'entretien
VGCV (SOT)

1-3mois (prophylaxie secondaire) à
considérer pour les infections
menaçant le pronostic vital
Et les colites

Alternative :

Foscarnet 180mg/kg/j en 2-3 perfusions
Association possible au GCV si encéphalite

2eme intention :

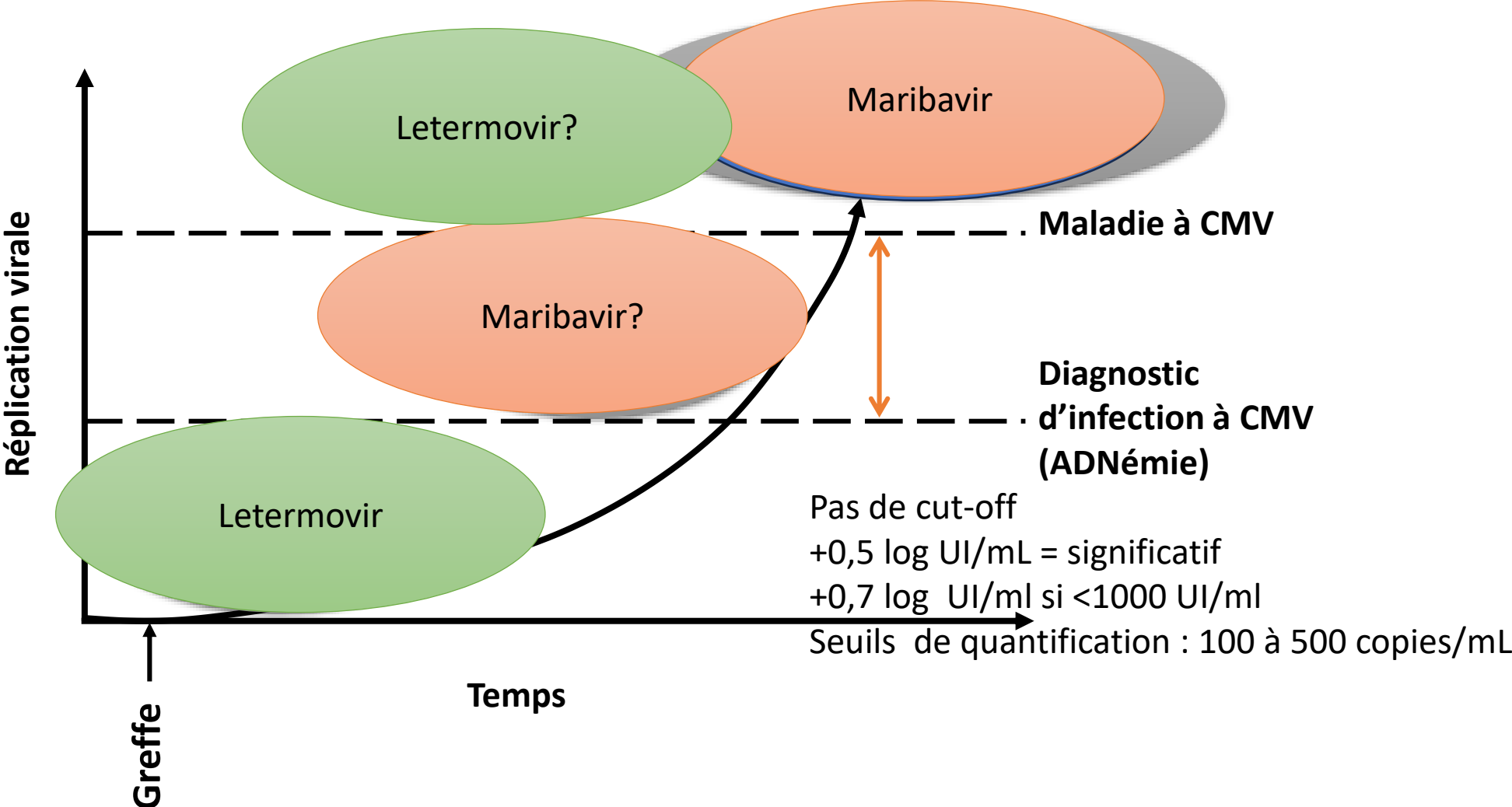
Cidofovir 5mg/kg/sem iv +probenécide+hydratation

Rétinites : Foscarnet traitement
d'entretien
90-120mg/kg/j 1 perf sur 2h +
hydratation

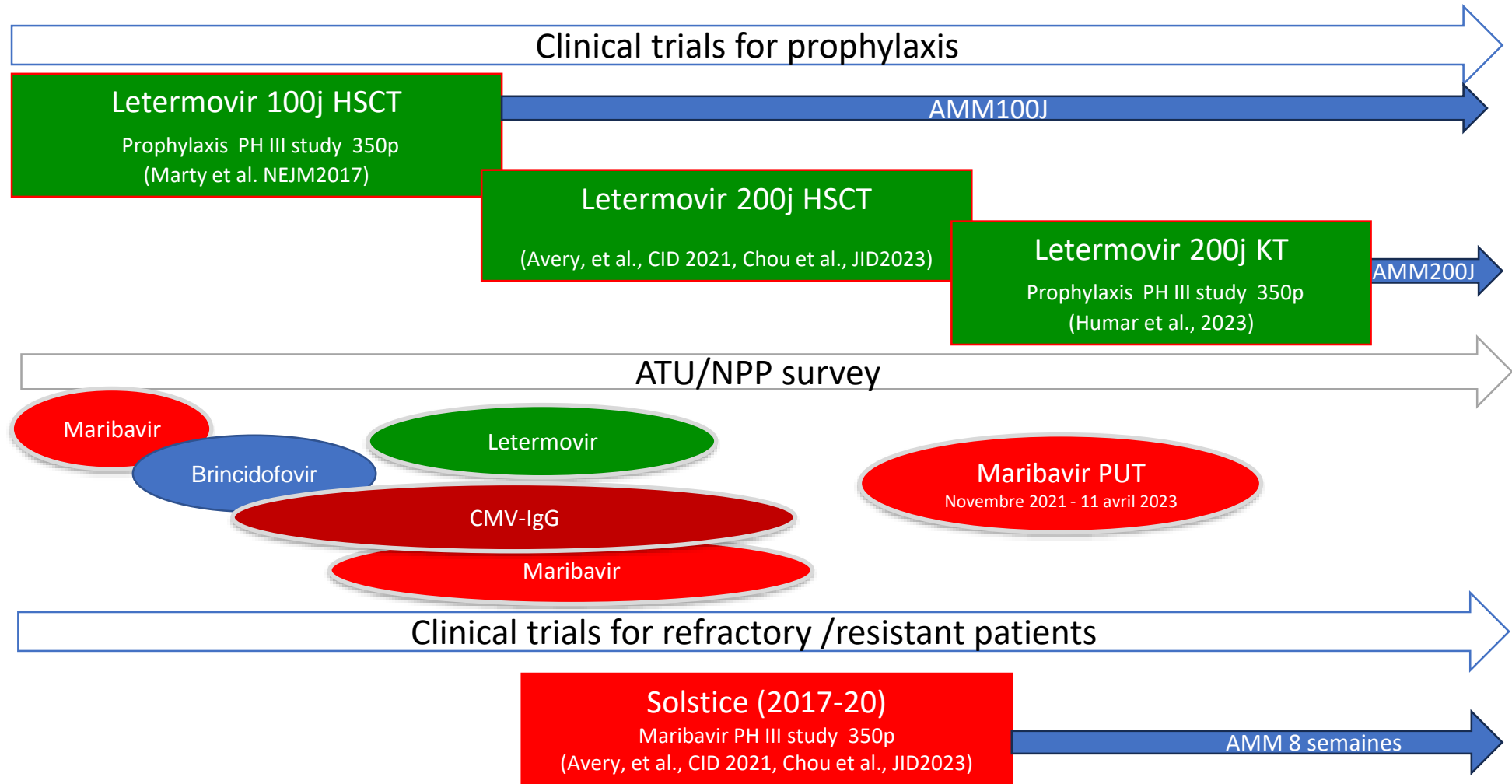
Cidofovir traitement d'entretien
5mg/kg/2sem +probenécide+
hydratation

Toxicité rénale +/- hématologique +/-cutanée

Une évolution importante dans la prévention et le traitement des infections à CMV



2018-2024 : Développements cliniques



consensus conferences for use of new anti-CMV strategies

Kotton et al, Transplantation 2018, New guidelines in june 2024

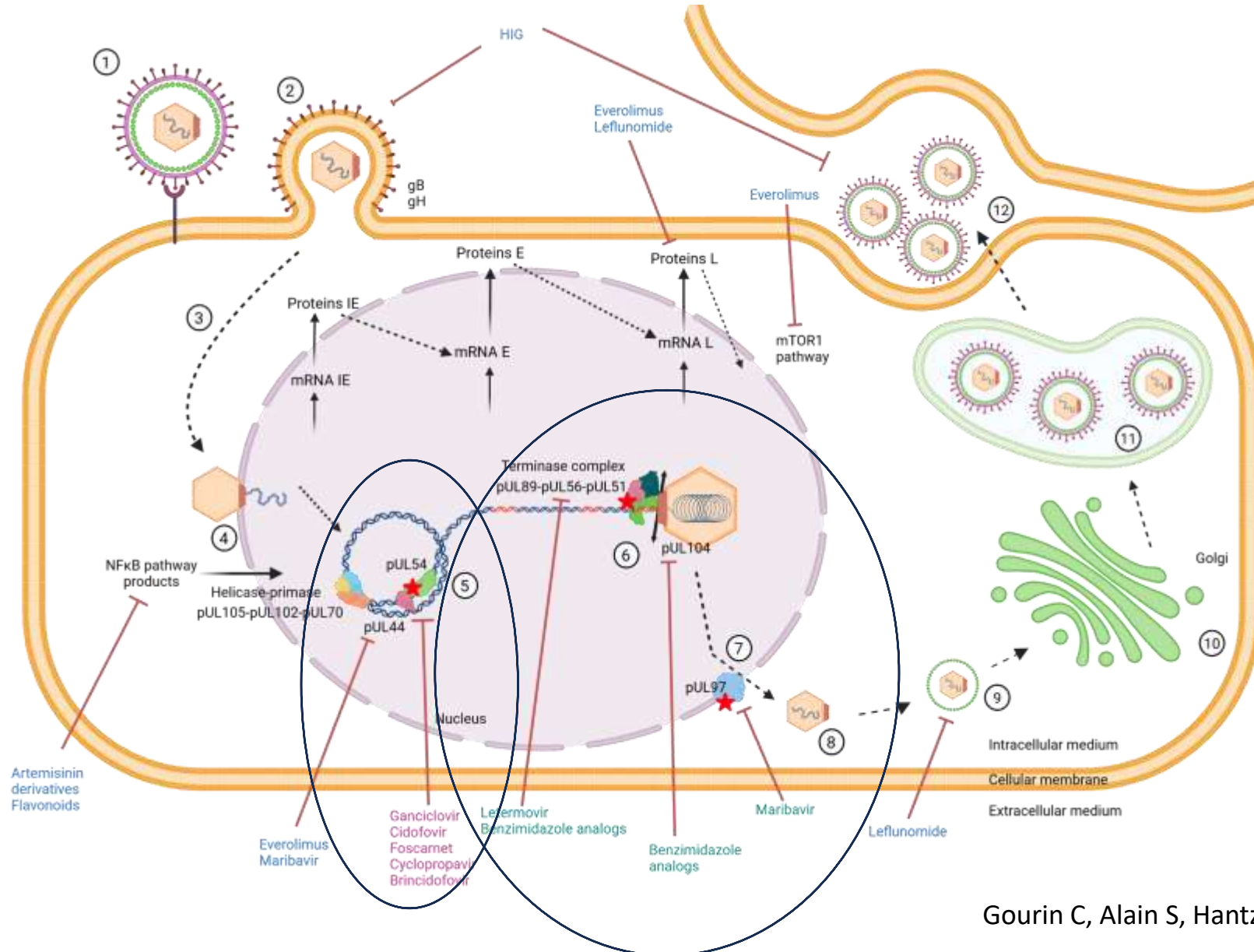
ECIL 2019, New guidelines sept 2024



Antiviraux :
faut-il raviver la querelle des
anciens et des modernes ?



Antiviraux directs et indirects disponibles en 2023:



Forces et faiblesses des inhibiteurs de polymérase ganciclovir cidofovir et foscarnet

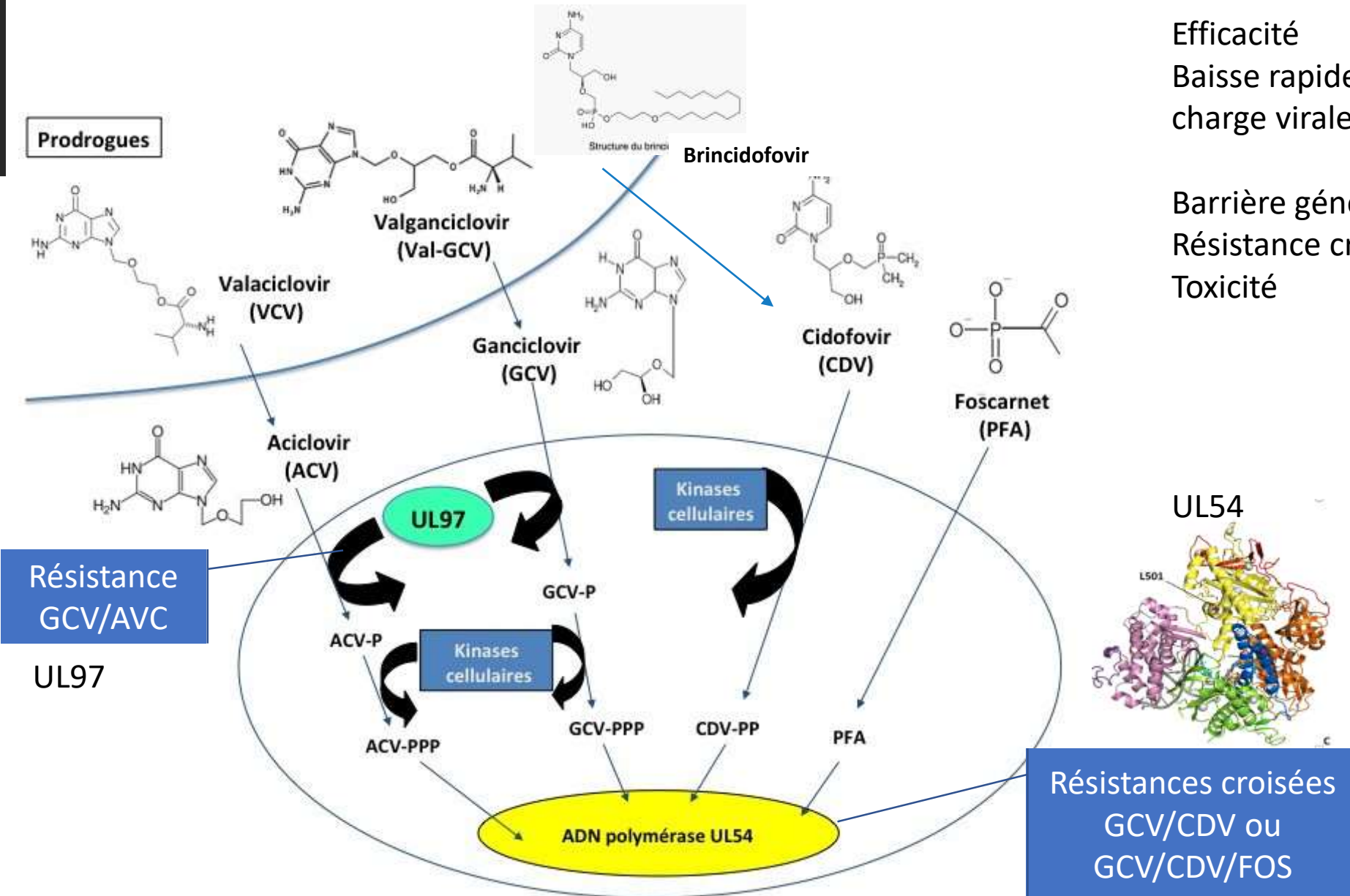
+

- Molécules puissantes in vitro et in vivo (IC50 micromolaire),
- Diminution rapide de la charge virale (T1/2 24h), indétectabilité atteinte en 1 à 3 semaines selon la charge virale initiale
- CDV et FOS : concentration élevée dans les tissus et le LCR, et longue demi-vie pour le CDV.

-

- La myélotoxicité du GCV et du VGCV est le principal problème dans le cadre de la transplantation de cellules souches, et chez certains autres patients présentant une intolérance aux analogues nucléotidiques.
- Spécificité par fixation préférentielle sur les ADN polymérases virales
- Large spectre pour le CDV et le FOS => toxicité
- Élimination rénale des métabolites actifs => toxicité rénale
- Longue demi-vie du CDV
- CDV et FOS disponibles exclusivement sous forme IV
- Résistances croisées GCV CDV et FOS

Antipolymérase, une seule cible, deux mécanismes de résistance



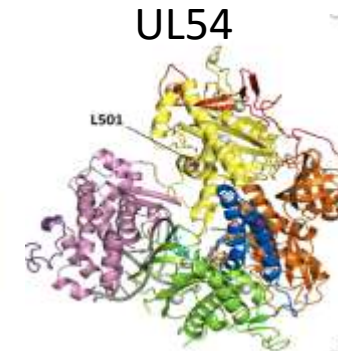
Efficacité

Baisse rapide de la charge virale

Barrière génétique +/-

Résistance croisée

Toxicité



Définitions

Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials

Roy F. Cherealy,¹ Sunwoo Choo,² Hermann Eisen,³ Paul Griffiths,⁴ Robin Avery,⁵ Raymond R. Razonable,⁶ Kathleen M. Mallam,⁷ Camille Kotton,⁸ Jess Lundgren,⁹ Takashi E. Konetski,¹⁰ Peter Lischka,¹¹ Filip Josephson,¹² Catherine M. Douglas,¹³ Ohi Urath,¹⁴ Vanessa Miller,¹⁵ and For Ljunggren^{16,17}, for the Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum

Quand rechercher une résistance?

- **Indication de génotypage : infections réfractaires**
 - **Avant 2018:** persistance d'une replication virale plus de **3 semaines**
(CNR recommendations, Hantz et al. 2010 and ORPhaViC cohort)
 - **Depuis 2018/revu 2023:** augmentation ou persistance de la charge virale plus de deux semaines sous traitement approprié
(International consensus 2017 and IDSA recommendations en cours de revision)
- **Résistance :** présence d'une mutation de résistance diminuant la sensibilité à un ou plusieurs antiviraux

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 ^a after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Probable refractory CMV infection	Persistent viral load ^b 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 ^c

Abbreviation: CMV, cytomegalovirus.

^aMore than 1 log₁₀ increase in CMV DNA levels in blood or serum and determined by log₁₀ 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.

^bCMV viral load at the same level or higher than the peak viral load within 1 week but <1 log₁₀ increase in CMV DNA titers done in the same laboratory and with the same assay.

^cKnown examples involve genes involved in antiviral drug anabolism (eg, UL97-mediated phosphorylation of ganciclovir), the antiviral drug target (eg, UL54, UL97, UL58/99/51), or compensation for antiviral inhibition of biological function (eg, UL27).

Le CNR collige annuellement les cas du réseau français :

40% des infections réfractaires sont dues à un virus résistant, et environ 1% de résistance parmi les transp

Laboratoire CNR Herpèsvirus Limoges et laboratoire associé Pitié (90%) + Laboratoires de CHU partenaires du réseau

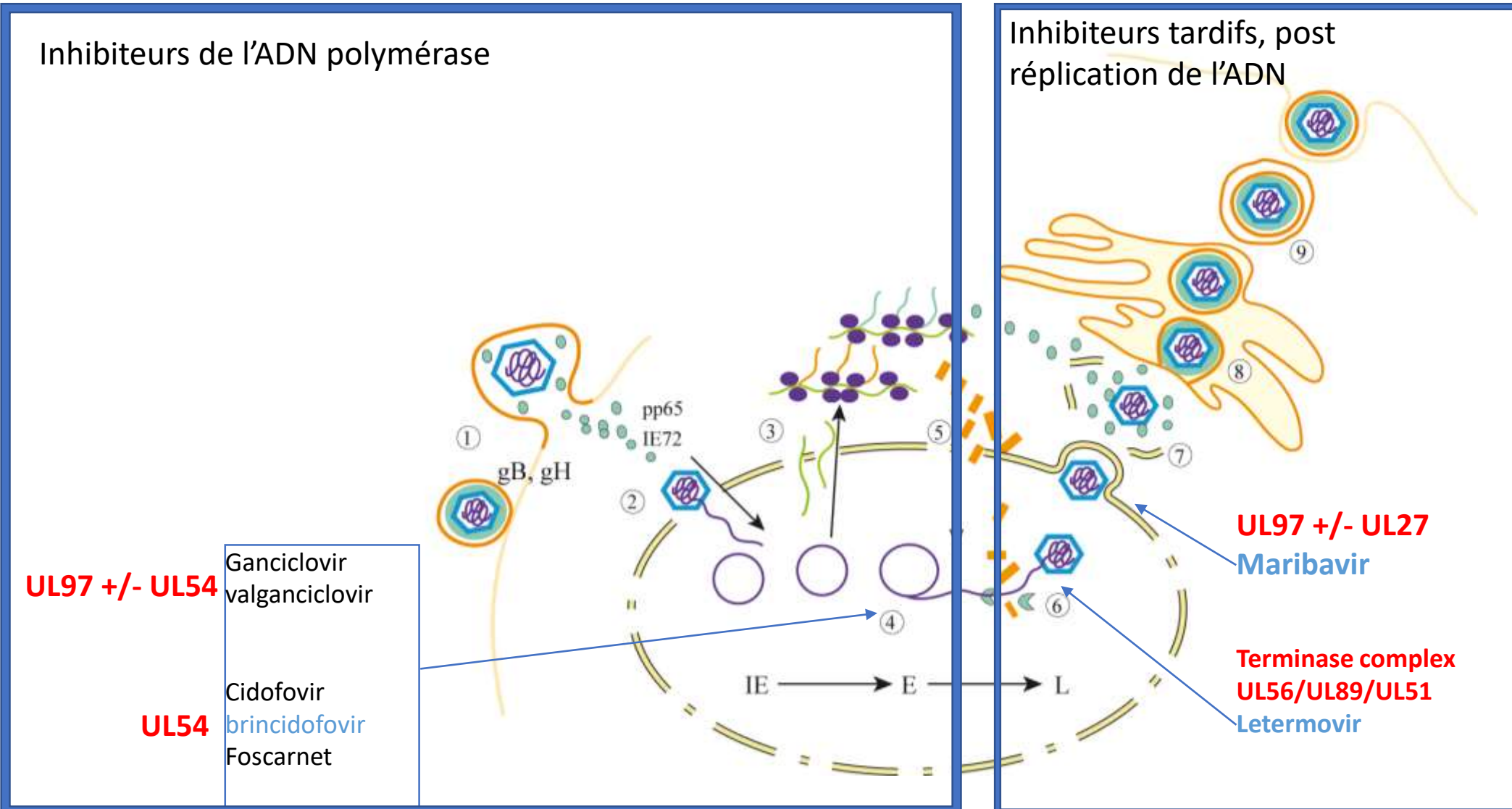
Impact des mutations de la kinase UL97

- 1^{ère} ligne de résistance au ganciclovir
- Des niveaux de résistance variable augmenter la dose de GCV peut suffire
- Un fitness viral préservé
- Attention aux résistances croisées GCV-MBV rares mais à dépister

Impact des mutations de la polymérase UL54

- Rarement en première ligne sauf immunodépression profonde ou foscarnet en 1ere intention
- Résistance croisée GCV/CDV, +/- Foscarnet
- Risque d'augmentation de mutations secondaires (Région exonucléasique)
- Fitness augmenté, normal ou diminué

De nouveaux anti-CMV directs inhibant la phase tardive du cycle viral, très spécifiques et disponibles par voie orale

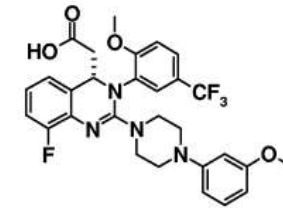
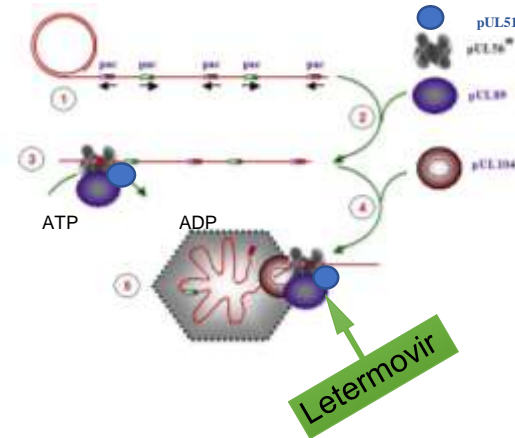
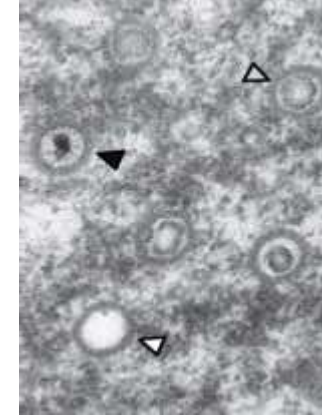


Letermovir une quinazoline inhibiteur du complexe terminase

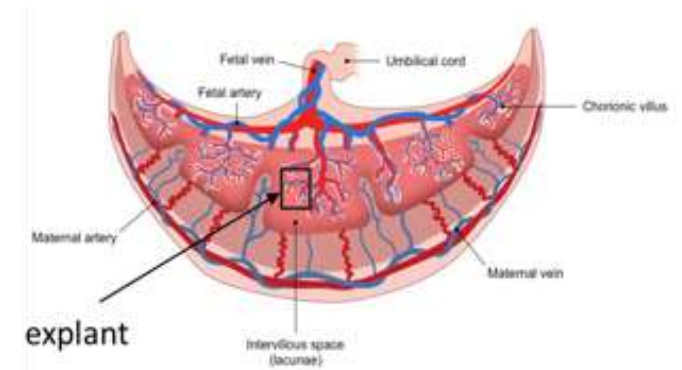
- Le premier inhibiteur de terminases à montrer une très bonne biodisponibilité orale et iv
- Traverse la BHE et pénétration intra oculaire et intra placentaire
- => Une molécule 1000 x plus efficace que le ganciclovir *in vitro*
- IC50 $2,2 \pm 0,7$ nM
- (extrêmes : 0,14 à 6,1 nM) (vs 6 μ M GCV)
- Actif sur les souches de référence et les isolats cliniques, sans impact du génotype
- Synergie ou effet additif avec les autres antiviraux
- Aucune résistance croisée

Spécificité pour le CMV : inactif sur HSV VZV HHV6 or EBV

Cibles
U56, UL89, UL51.
Sans équivalent en cellules humaines => pas de toxicité



Toxicité *in vitro/ex vivo* : un index thérapeutique presque aussi favorable que l'aciclovir



Cell type	LTV CC ₅₀ ^a on growing cells	LTV CC ₅₀ ^a on confluent cells
MRC-5	>50 μM	>50 μM
ARPE-19	>50 μM	>50 μM
HUVECs	>50 μM	>50 μM
U373	>50 μM	>50 μM

a. CC50 values were determined graphically. Values with a > sign represent the highest concentration tested.

Viral strain	EC ₅₀ ^a (μM)	CC ₅₀ ^b (μM)	SI ^c
AD169	0,031± 0,007	>5	>161,3
VHL	0,011± 0,006	>5	>454,5
TB40	0,0025± 0,001	> 5	>2000

a 50% effective concentration (EC₅₀) was determined graphically for each strains

b 50% cytotoxic concentration (CC₅₀) Values with a > sign represent the highest concentration tested.

c Selectivity index (SI) = CC₅₀/EC₅₀

(données du CNR/ C-Lim)

ORIGINAL ARTICLE

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah

PHASE II dose ranging
=> phase III
332 patients, CSH

randomisation 2:1 versus placebo stratifiée sur le site et le risque CMV

480mg/j (240mg sous cyclosporine), début moyen à J9 post greffe

Impact sur les infections à CMV cliniquement significatives à S24:

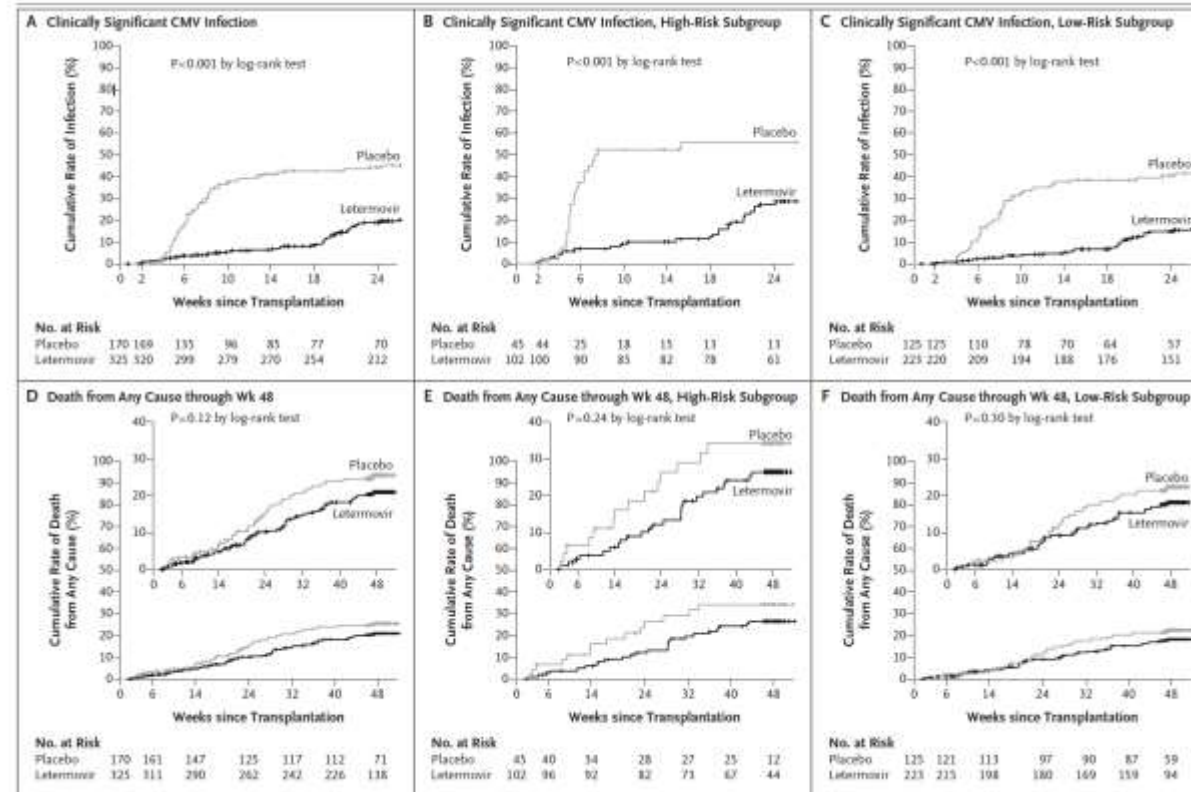
495 p CV indétectable
s24: CMV infection chez 122/325 patients [37.5%] vs. 103/170 [60.6%], P<0.001)

EI : NS (flutter auriculaire 4,6% vs 1%)

Mortalité toutes causes : NS 20,9%vs 25%

Baisse de mortalité confirmée dans les études en vie réelle

Etude de phase III



Approbation FDA
USA Canada
Dec 2017
Prevymis®

Approbation EU
=> ATU EU

ATU France
2018
prophylaxie primaire
et secondaire

AMM en
prophylaxie

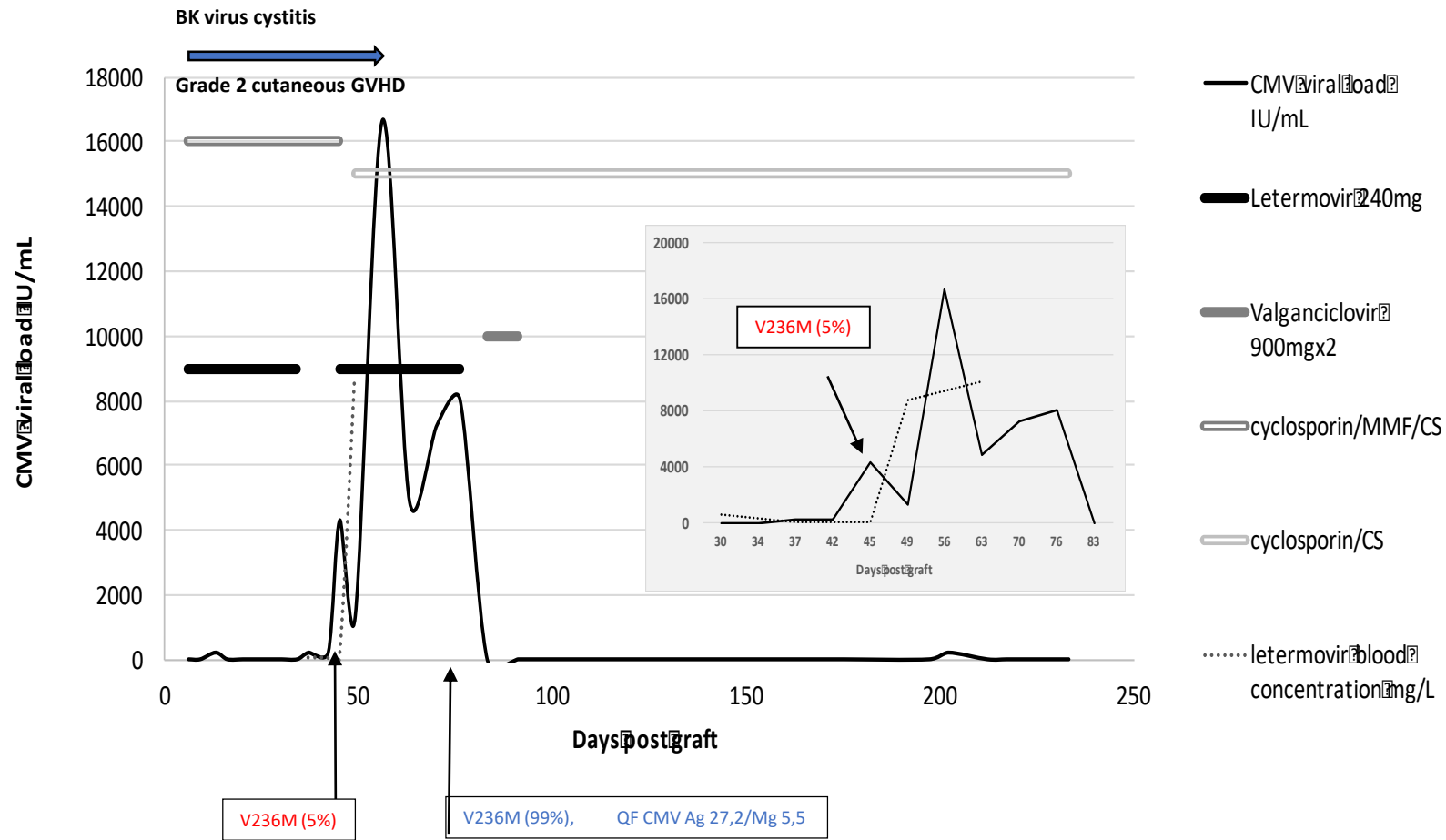
Letermovir développement clinique

- AMM en prophylaxie des infections à CMV chez les receveurs à haut risque CMV (R+)
- phase III (Marty et al. NEJM 2017)
 - 100 jours 480mg par jour ou 240mg par jour en cas de co-administration de ciclosporine,
 - 100 j vs 200 jours confirme l'efficacité et diminue la morbidité associée
 - Dans la phase III l'efficacité prophylactique persiste si la charge virale est faible à l'initiation (<1000UI/mL)
- Phase III en prophylaxie en greffe d'organe vs valganciclovir : non infériorité
- Un essai en curatif (Marty, Clin Trials NCT) mais arrêté (10 patients inclus)

En France :

- Utilisation Hors AMM dans les infections réfractaires : Mise en place d'un registre national sous l'égide de la SPILF et du CNR
- Essais d'optimisation posologique en traitement curatif : dose de charge et association avec les inhibiteurs de polymérase (protocole LECyREM soumis au PHRC, S Alain, G Peytavin) pour les **patients non éligibles au maribavir**
- Essais de traitement des infections maternofoetales (PHRCN Y Ville, V Faure-Bardon).

Importance de l'observance en prophylaxie



(Alain et al., JAC 2019)

Effet de l'arrêt du letermovir en culture cellulaire importance de la dose de letermovir



Ne pas interrompre le traitement et ne pas sous doser

(résultats préliminaires CNR non publiés)

Blips sous letermovir ? Que faire ?

- **Définition d'un « blip » : (initialement défini pour le VIH, peut précéder l'échappement)**
 - *Charge virale CMV faible <1000 UI/ml, détectée de manière ponctuelle ou sur une durée très courte c'est-à-dire 1 à 3 prélèvements, et sans augmentation significative*
- **Impact?**
 - **Avant letermovir 10% des receveurs ont des blips isolés et 25% des blips suivis d'infection à CMV avec cv >1500UI/mL (Huntley et al., 2020)**
 - **Etude de Phase 3 (Marty F et al, NEJM 2017 suppl data) :**
 - Pas d'impact clinique des charges virales détectables non quantifiables
 - < 1000 pas de différence de fréquence entre LMV et placebo pour les infections sans retentissement clinique (non traitées)
 - **ATU France prophylaxie secondaire (Robin C et al., BBMT 2020):**
 - 14/88 patients avec charge virale faible sans décision de traiter, pas d'arrêt de traitement, résolution spontanée, pas de maladie à CMV

Conclusion BLIPS sous letermovir

Pas forcément délétères (reconstitution immune par exposition au virus)

Ne pas arrêter le traitement

Pas de seuil clair => surveiller la charge virale même faible

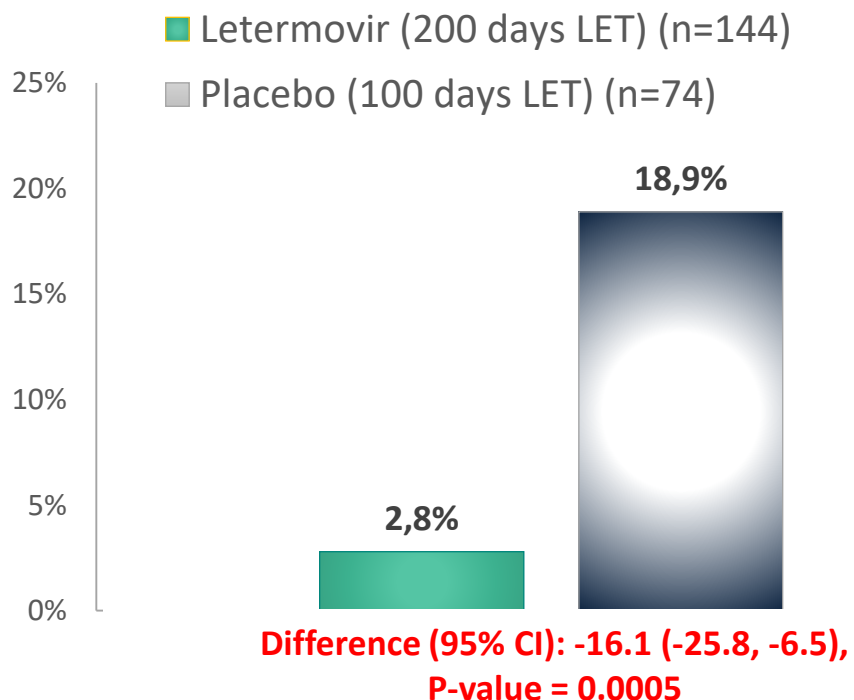
Pas de données pour le sang total : en cours dans la cohorte Française NaVire

Bénéfice persistant du letermovir 200 jours en prophylaxie après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : étude randomisée 100 jours/200jours

Primary Endpoint: CS-CMV Infection or Disease from Week 14 (~100 days) through Week 28 (~200 days)

Full Analysis Set Population

Letermovir was superior to placebo in this population when treatment was extended from 100 days to 200 days post-transplant



Endpoint	LET (n=144)	PBO (n=74)	P-value
CS-CMV Infection or Disease	4 (2.8%)	14 (18.9%)	0.0005

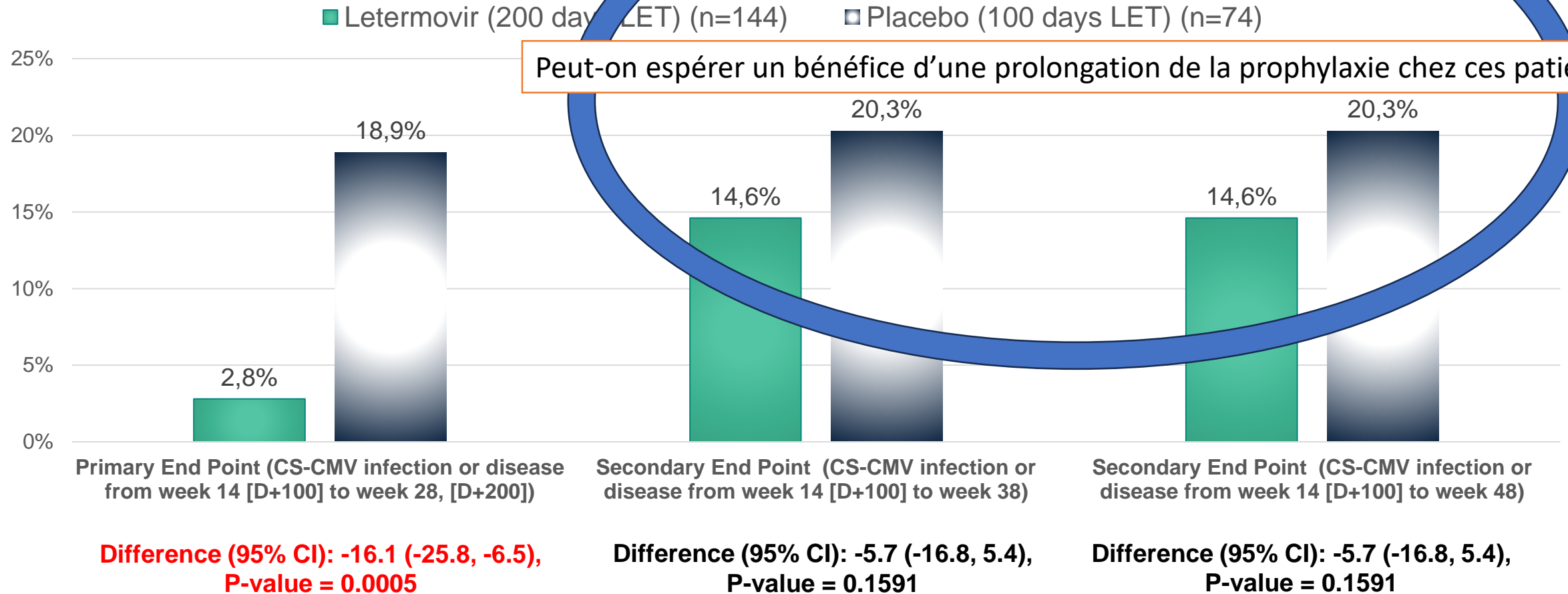
- CS-CMV (Clinically significant CMV) infection was defined as CMV end organ disease (proven or probable) or initiation of PET based on documented CMV viremia and the clinical condition of the participant.
- 95% CIs and one-sided p-value for the treatment differences in percent response were calculated using stratum-adjusted Mantel-Haenszel method with the difference weighted by the harmonic mean of sample size per arm for each stratum (haploidentical donor yes or no). A one-sided p-value ≤ 0.0249 was used for declaring statistical significance.

LET, letermovir; PBO, placebo

Bénéfice persistant du letermovir 200 jours en prophylaxie ? étude randomisée 100 jours/200jours

CS-CMV Infection or Disease at EOT, Week 38 and Week 48

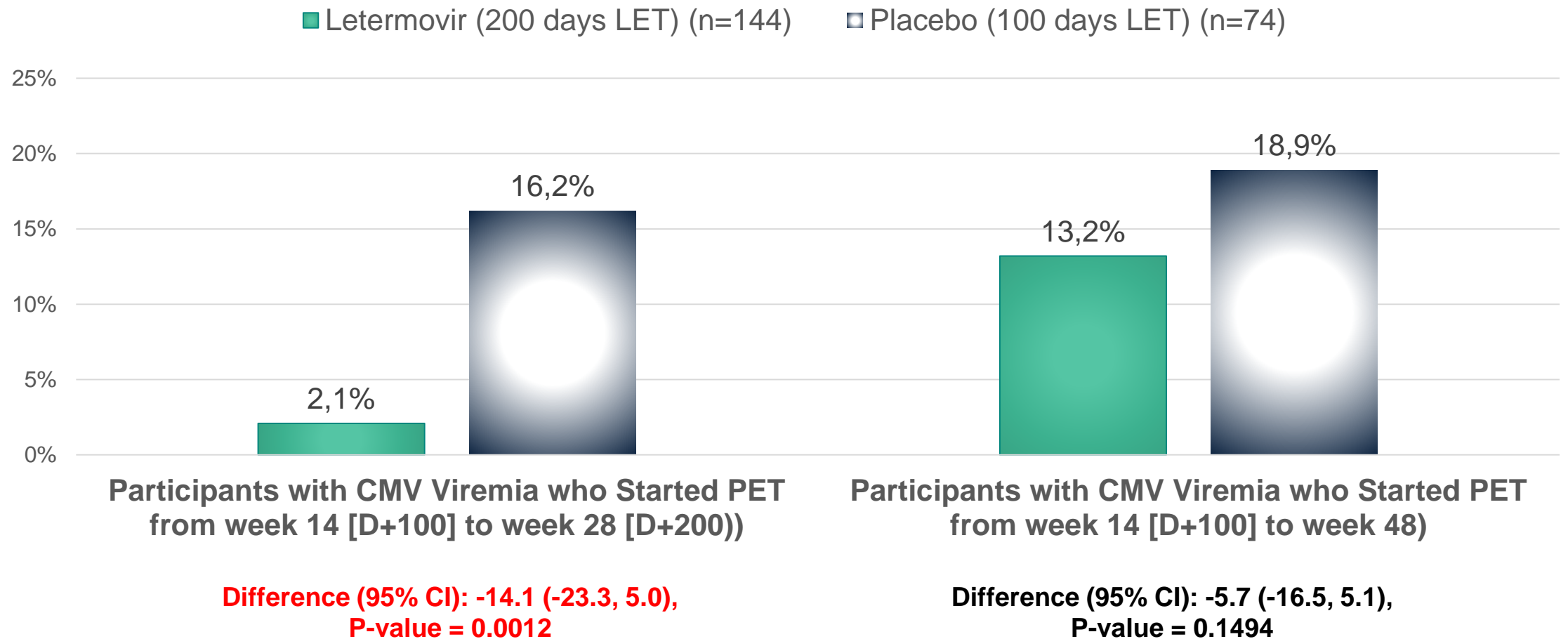
Full Analysis Set Population



La prolongation de la prophylaxie jusqu'à 200 jours bénéficie également aux patients ayant une charge virale détectable à l'initiation du Letermovir

Participants with CMV Viremia who Started PET

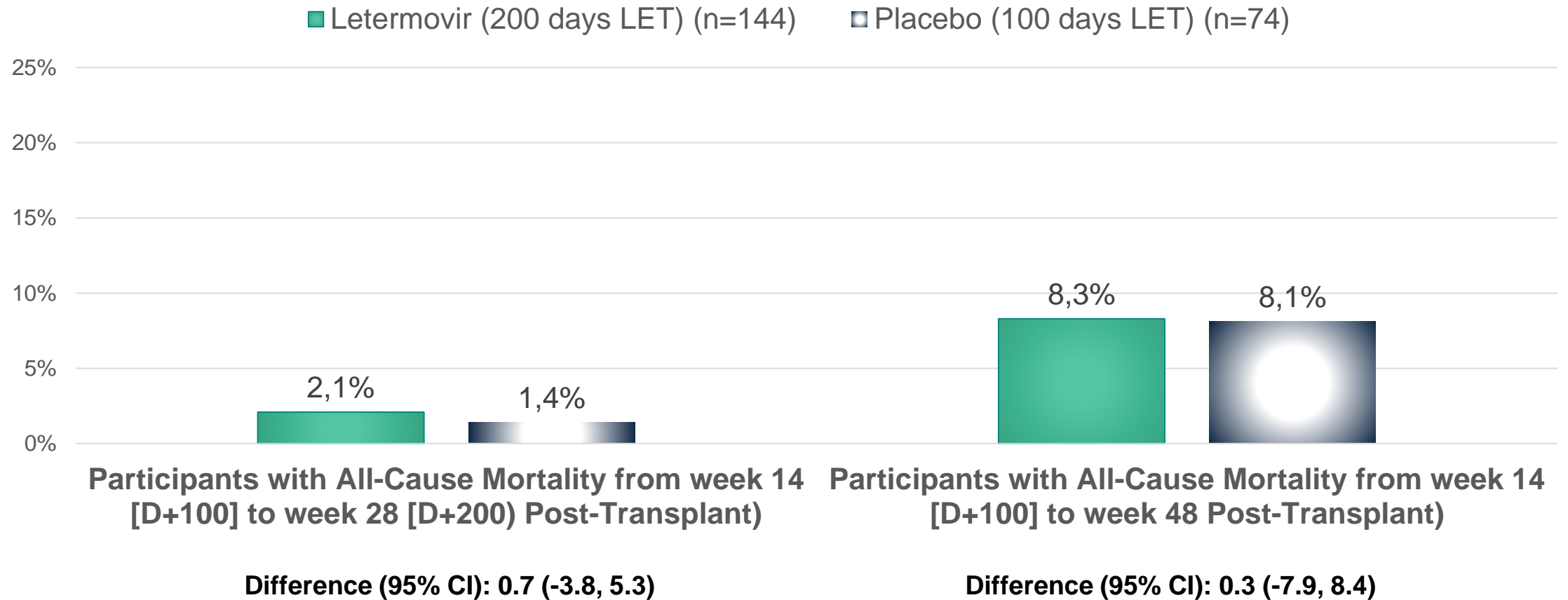
Full Analysis Set Population



Pas d'impact sur la mortalité

All-Cause Mortality at Weeks 28 and 48 Post-Transplant

Full Analysis Set Population



PET, Pre-Emptive Therapy

QUESTION Is letermovir noninferior to valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus (CMV) disease prevention in high-risk adult CMV-seronegative kidney transplant recipients who receive an organ from a CMV-seropositive donor?

CONCLUSION Letermovir was noninferior to valganciclovir for prophylaxis of CMV disease over 52 weeks among adult CMV-seronegative recipients who received an organ from a CMV-seropositive donor.

POPULATION

422 Men
167 Women



Adult CMV-seronegative kidney transplant recipients receiving an organ from a CMV-seropositive donor

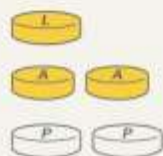
Mean age: 50 years

LOCATIONS

94
Hospitals
worldwide



INTERVENTION

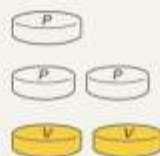


301

Letermovir

480 mg of letermovir orally daily,
400 mg of acyclovir twice daily,
and a valganciclovir placebo

601 Patients randomized
586 Patients analyzed



300

Valganciclovir

900 mg of valganciclovir orally daily with letermovir and acyclovir placebos

PRIMARY OUTCOME

CMV disease through 52 weeks after transplant

FINDINGS

Patients with committee-confirmed CMV through week 52

Letermovir

10.4% (30 of 289 patients)

Valganciclovir

11.8% (35 of 297 patients)

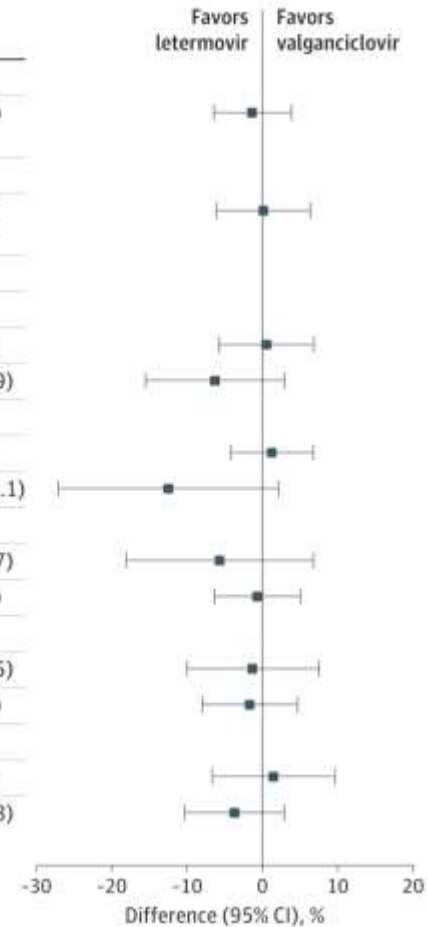
Letermovir was noninferior to valganciclovir:

Stratum-adjusted difference, **-1.4%**
(95% CI, -6.5% to 3.8%)

© AMA

LTV 200 jours en transplantation rénale

	No./total No. (%)		Difference (95% CI), % ^b
	Letermovir ^a	Valganciclovir	
Primary outcome			
CMV disease ^c	30/289 (10.4)	35/297 (11.8)	-1.4 (-6.5 to 3.8) (noninferior)
Sensitivity analysis			
Investigator-reported CMV disease ^d	50/289 (17.3)	51/297 (17.2)	0.1 (-6.1 to 6.3)
Subgroup analysis			
Sex			
Men	25/210 (11.9)	24/209 (11.5)	0.5 (-5.8 to 6.8)
Women	5/79 (6.3)	11/88 (12.5)	-6.3 (-15.5 to 2.9)
Age, y			
<65	26/242 (10.7)	23/242 (9.5)	1.2 (-4.2 to 6.7)
≥65	4/47 (8.5)	12/55 (21.8)	-12.5 (-27.0 to 2.1)
Race^e			
Non-White	2/37 (5.4)	6/53 (11.3)	-5.7 (-18.1 to 6.7)
White	28/250 (11.2)	29/243 (11.9)	-0.7 (-6.4 to 5.0)
Region			
US	15/118 (12.7)	16/116 (13.8)	-1.3 (-10.0 to 7.5)
Non-US	15/171 (8.8)	19/181 (10.5)	-1.7 (-8.0 to 4.6)
Lymphocyte-depleting induction immunosuppression			
Use	18/131 (13.7)	17/138 (12.3)	1.4 (-6.7 to 9.6)
Nonuse	12/158 (7.6)	18/159 (11.3)	-3.7 (-10.3 to 2.8)

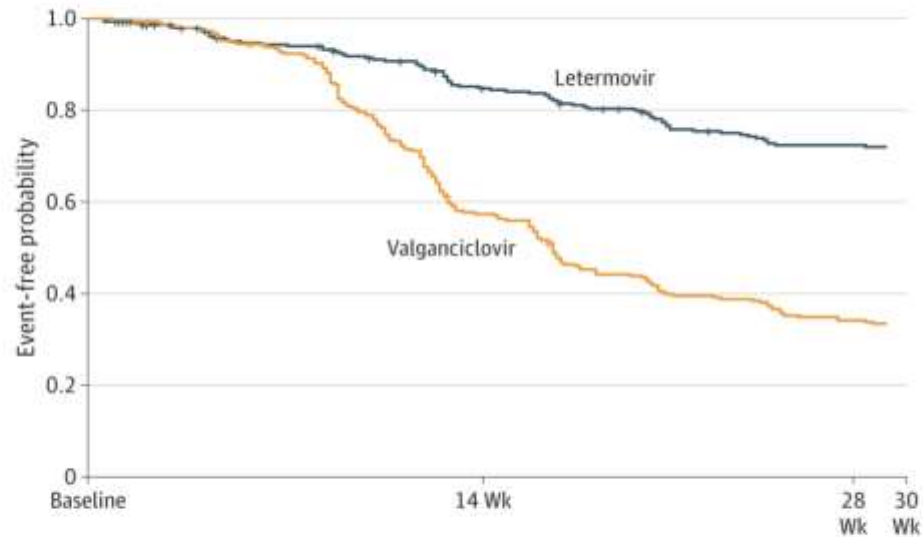


Effets indésirables

A Adverse events (AEs)

Events	No./total No. (%)		Difference (95% CI), %	
	Letermovir (n = 292) ^a	Valganciclovir (n = 297)		
≥1 leukopenia or neutropenia event ^b	76 (26.0)	190 (64.0)	-37.9 (-45.1 to -30.3)	
Leukopenia reported as an AE	33 (11.3)	110 (37.0)	-25.7 (-32.3 to -19.1)	
WBC count <3500 cells/μL	66 (22.6)	172 (57.9)	-35.3 (-42.5 to -27.7)	
Neutropenia reported as an AE	8 (2.7)	49 (16.5)	-13.8 (-18.7 to -9.3)	
ANC <1000 cells/μL	12 (4.1)	58 (19.5)	-15.4 (-20.7 to -10.5)	

B Probability of no events of neutropenia or leukopenia



No. of participants at risk

Letermovir 292

Valganciclovir 297

Follow-up

231

163

191

96

No. of events^c

Letermovir 41

Valganciclovir 120

34

66

1

4

Letermovir hors AMM en traitement de sauvetage

N /type patients	LMV	LMV+GCV or FOS	Endpoint	% success	Delay of response	Refractory Resistance	Toxicity	Reference
27 SOT 21 HCT 13 centers 37 VL<1000IU/mL 8 resistant 10 VL>1000IU/ml 7/10 resistant	480-960mgqd	/	VL< cut-off Or VL<1000 IU/mL	VL<1000IU/mL => undetectability : 71% VL>1000IU/mL => VL<1000IU/mL 60%	2-12w	None 1 C325W	Serious AE =2 Diarrhea Drug interaction with tacrolimus	Linder et al., Transpl. Infect. Dis. 2021

N /type patients	LMV	LMV+GCV or FOS	Endpoint	% success	Delay of response	Refractory Resistance	Toxicity	Reference
27 SOT 21 HCT 13 centers 37 VL<1000IU/mL 8 resistant 10 VL>1000IU/ml 7/10 resistant	480-960mgqd	/	VL< cut-off Or VL<1000 IU/mL	VL<1000IU/mL => undetectability : 71% VL>1000IU/mL => VL<1000IU/mL 60%	2-12w	None 1 C325W	Serious AE =2 Diarrhea Drug interaction with tacrolimus	Linder et al., Transpl. Infect. Dis. 2021

5 LTR refractory or resistant 3DNAemia, 1 pneumonia+colitis resistant 1CMV syndrom,	480 3/5 1 underdosed	1/5	VL clearance <200 IU/mL 2log reduction in viremia	3/5 (Asymptomatic) 1 (pneumonia/colitis clinical improvement but further decease)	4-6 weeks	1 (viral syndrome) No resistance	None	Phompooung et al., Transplantation 2020
14y-o girl HCT GCV/CDV/FOS R CMV disease	480 secondary prophylaxis	/	relapse			Relapse and resistance	NA	Kilgore et al. J Pediatric Infect Dis Soc.2020
14 HCT R CMV DNAemia	480 43-59 d	/	VL < cut-off	12/14 (85,7%)	16d (13-21)	1 clearance failure NT	1 LMV-related thrombocytopenia	Kachur et al., Transpl. Infect Dis 2021
1 liver TR GCV/CDV/FOS R	/	LMV 480 +ValGCV	VL < cut-off	Immune restoration (CMV IgG and T track)	4 Months	/		Kronig I et al., Transplantation 2020

Résultats sur les charges virales >1000 UI/mL


TABLE 4 Characteristics and outcomes of patients with CMV viral loads > 1000 IU/ml at letermovir initiation

Age	Gen	Race	Transpl	Days from transplant to CMV episode	CMV disease	Prior CMV treatments	Days from CMV diagnosis to LET	LET indication	LET dose	Other CMV agents used with LET	Mut	Viral load at LET start	Viral load wk 2-4	Viral load wk 5-8	Viral load wk 9-12	Duration LET wks	Viral load < 1000 at LET end	Last known status
50	M	Black	Lung	272	GI (probable)	(val)gan, fos	15	resistance, toxicity	480 mg qd; increased to 960 mg qd	(val)gan	UL97	23854	10975	85257	2939	19.4	Yes	Alive
29	M	White	Intestine	1753	GI (proven)	(val)gan, fos	36	Resistance	480 mg qd	None	UL97	2000	NA	NA	NA	1.14	No	Dead
63	F	White	Lung	136	GI (probable)	(val)gan, fos	123	Toxicity	480 mg qd	None	None	2350	BLQ	167	BLQ	46.4	Yes	Alive
65	F	Black	Lung	415	None	(val)gan, fos	318	Resistance, toxicity	480 mg qd	None	UL97	18270	4788	4662	4473	> 52 (ongoing)	NA	Alive
55	M	Black	Kidney	68	None	(val)gan	20	Refractory, toxicity	480 mg qd	None	None	4000	BLQ	BLQ	BLQ	26.4	Yes	Alive
50	M	Black	Kidney	214	None	cdv, CMV IgG	49	Resistance, toxicity	480 mg qd	None	UL97	41923	41736	43109	NA	11.0	No	Alive
35	M	White	Stem cell	190	Lung (probable)	fos	10	Combination therapy	480 mg qd	fos	None	160000	BLQ	NA	NA	2.3	Yes	Dead
56	M	White	Kidney	97	None	(val)gan	286	Resistance, oral preferred	720 mg qd	None	UL97, UL54	4318	NA	BLQ	NA	>22 (ongoing)	NA	Alive
70	F	White	Lung	260	Lung (proven), GI (proven)	(val)gan, fos, CMV IgG	77	Resistance	720 mg qd, increased to 960 qd	CMV IgG	UL54	994000	5950	1100	7690	18	No	Dead
50	M	Asian	Lung	735	GI (possible), retina (proven)	(val)gan, fos, mbv, CMV IgG, i.v. gan, i.v. fos	163	Resistance, toxicity	720 mg qd	CMV IgG, leflunomide	UL54	1657	701	1246	5548 (C325 LET)	11.7	No	Alive

Abbreviations: BLQ, below the limit of quantitation; cdv, cidofovir; CMV, cytomegalovirus; fos, foscarnet; GI, gastrointestinal; IgG, immunoglobulin; i.v., intravitreal; LET, letermovir; mbv, maribavir; mut, mutation; NA, not applicable; qd, daily; transpl, transplant; (val)gan, (val)ganciclovir; wk, week.

Résistance au letermovir : y penser devant une virémie répétée ou croissante

Peut apparaître rapidement en cas d'interruption du traitement ou mauvaise observance. La concentration plasmatique peut aider.
=> forme IV en cas de malabsorption



Des mutations
conférant une
résistance
absolue

La prévalence des résistances au letermovir en France a été estimée en 2020-2021 à partir des distributions hospitalières de l'accès compassionnel (chiffres de l'OMEDIT)

- 1694 patients traités par LTV, 27 résistances au LTV documentées : **1.59%**
- Dans la cohorte Nationale NaVire (HSCT) : prophylaxie primaire : **1,5%**
- Voisin des prévalences obtenues avec les autres antiviraux

HORS AMM

- Résistance en prophylaxie secondaire (ATU France CSH) : **5%**
- Cohorte NaViRe prophylaxie secondaire (CSH): (n=3/38) **7,9%**
- Pas de données claires en traitement curatif.

Dosage du Letermovir

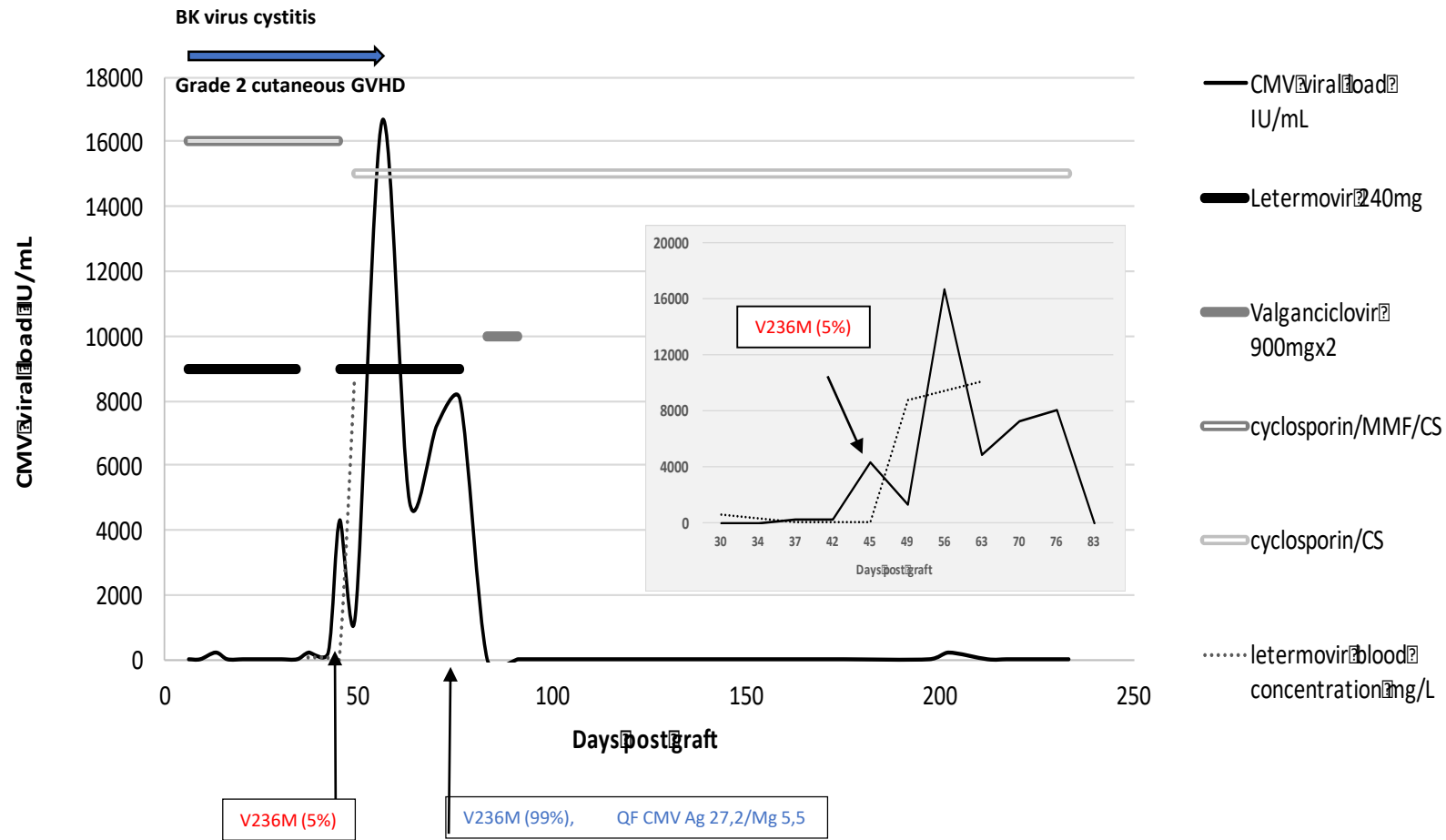
- Les dosages sanguins de LTV étaient disponibles chez 10 patients (résiduel N: 1-13mg/l)

Patient	Date prélèvement	Conc LMV (mg/L)	Mutation de résistance
M A	03/09/2019	<0,1	
	10/09/2018	15,7	
	24/09/2018	<0,1	C325Y
B T	06/09/2018	0,55	
	13/09/2018	< 0,10	
	18/09/2018	< 0,10	
	21/09/2018	< 0,01	
	25/09/2018	8,77	
	09/10/2018	10,09	
	22/10/2018		V236M
A C	18/08/2020	1,8	
	15/09/2020		L257I
BA BIR	03/01/2020	0,9	
	03/01/2020	4,7	
	03/01/2020	31,3	
	03/01/2020	24,9	
	03/01/2020	16,7	
	06/01/2020	0,8	
	29/01/2020	0,7	
	10/04/2020	0,4	
	11/04/2020	1	
		15/04/2020	

Patient	Date prélèvement	Conc LMV (mg/L)	Mutation de résistance
ROE COL	02/03/2020	< 0,1	
	03/04/2020	5,7	
	29/04/2020	3,3	
	06/05/2020	14,9	
	13/05/2020	18	
	19/05/2020		C325Y
SIL MAR	21/10/2020	1,5	
	13/11/2020		R369M
HAU JO	11/02/2021	3,6	
	25/02/2021		C325R
RUI AUR	08/10/2018	31,97	
	11/10/2018	29,74	
	22/10/2018	25,08	
	05/11/2018	12,01	
	19/11/2018	14,51	
	14/12/2018	1,37	
	21/12/2018	1,93	
	27/12/2018		C325Y
GRE JEA	23/03/2022	0,18	
	11/08/2022		C325Y
PER MAR	01/08/2022	0,18	
	03/08/2022		R369T

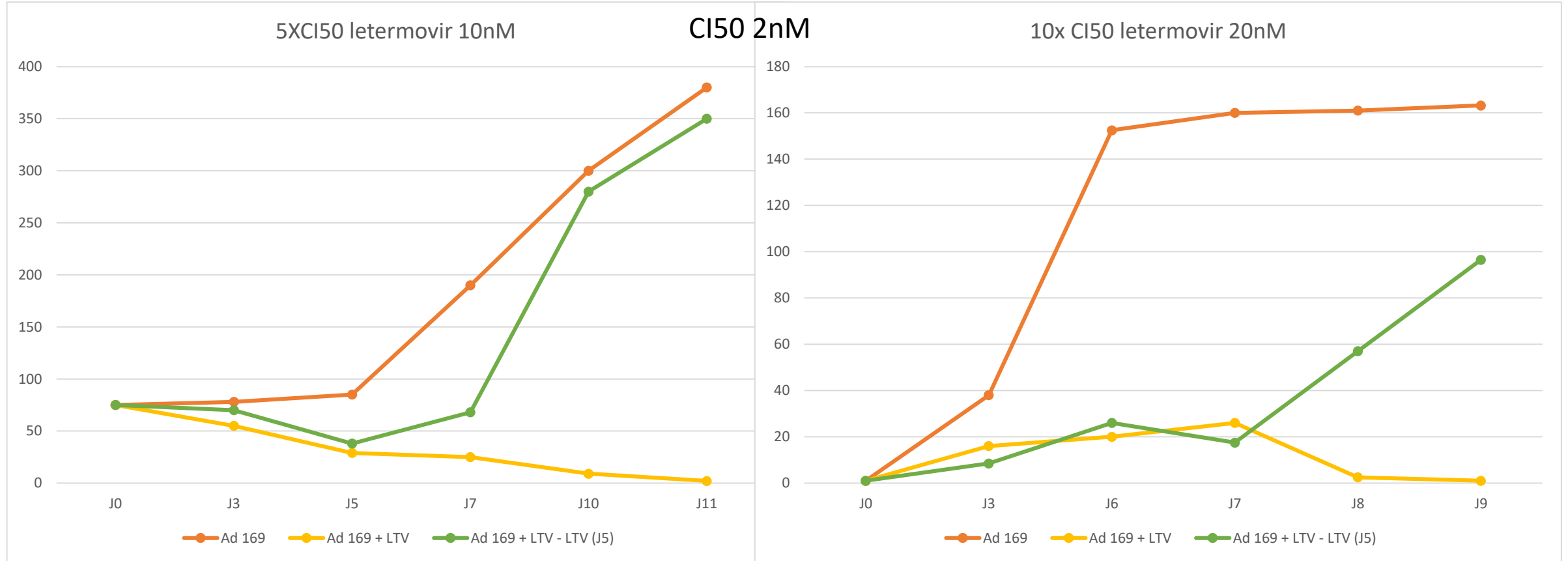
- Ceci a permis d'identifier 6 cas de sous dosage au taux résiduel (<1mg/L), contemporain ou précédant l'émergence de résistance.

Importance de l'observance en prophylaxie



(Alain et al., JAC 2019)

Effet de l'arrêt du letermovir en culture cellulaire importance de la dose de letermovir

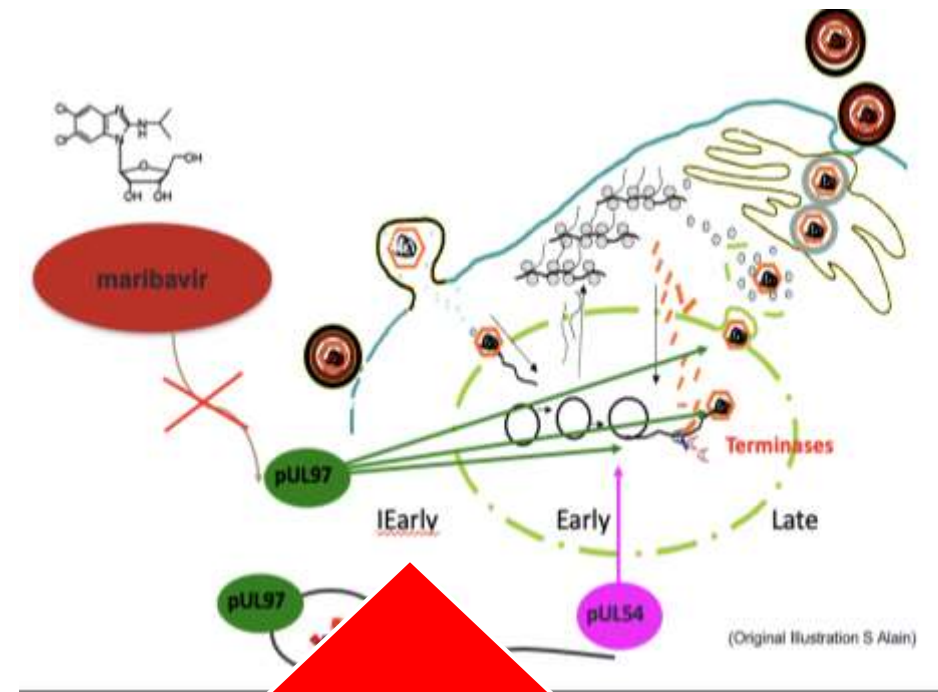


Ne pas interrompre le traitement et ne pas sous doser

(résultats préliminaires CNR non publiés)

Maribavir un inhibiteur de la kinase virale UL97

- le mode d'action unique du maribavir lui confère une spécificité contre le cmv et donc une faible toxicité (pas de myélotoxicité aux doses cliniques)
 - une demi-vie courte (2x par jour) rapidement métabolisée en un composé moins actif et non cytotoxique.
 - pas de nécessité d'adaptation de la fonction rénale
 - mais ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique
 - faibles concentrations intraoculaires
-
- 4x plus actif que le ganciclovir (id50 0,12 - 0,56um)
 - biodisponibilité orale (pas d'iv)
 - pas d'interaction/compétition avec d'autres médicaments (sauf le ganciclovir, interaction possible avec les niveaux sanguins du tacrolimus.
 - effet synergique ou additif possible (artésunate, foscarnet, inhibiteurs de



Ne
Pas associer au ganciclovir
Car inhibe son activation par
la kinase UL97

Maribavir utiliser des doses suffisamment élevées pendant un temps suffisamment long permet une efficacité équivalente au valganciclovir

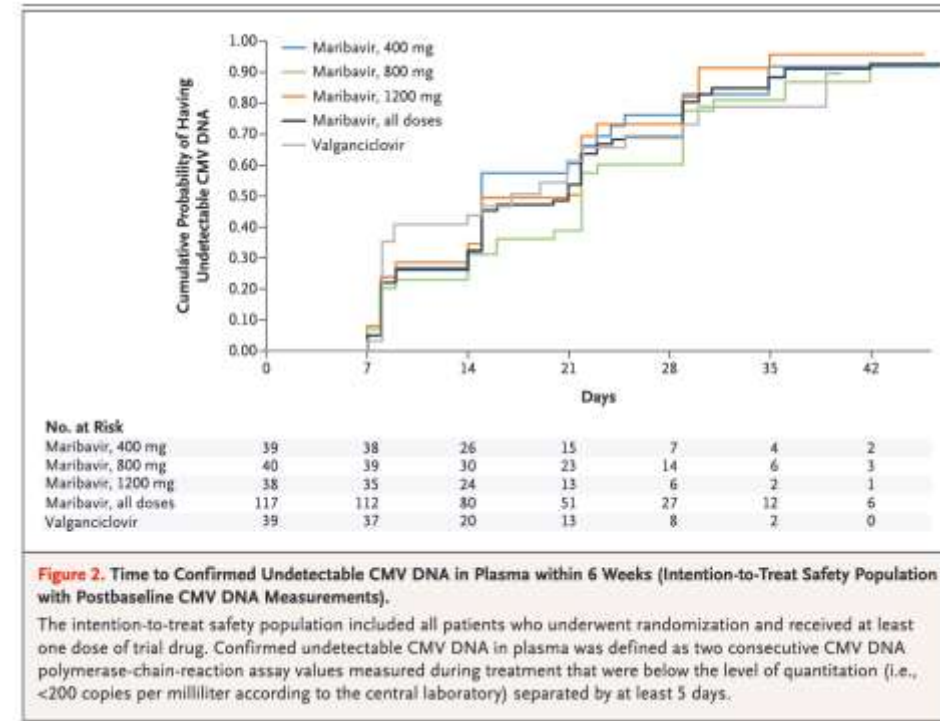
Echec en prophylaxie à 100mgx2/j

- ID50 sur les isolats cliniques:
 - 0,2-0,8uM (0,07-0,3 ug/ml)
 - Couverte à 100mgx2
- ID90 :
 - 20uM to 76uM (7,52-28,5 ug/mL)
 - Non couverte à 100mgx2 mais partiellement atteinte avec les dosages plus élevés

=> Intérêt des dosages plasmatiques qui pourraient guider des augmentations de dose

(Wang et al., AAC 2003)

Etude de Phase II dose ranging



(Marty et al, 2019)

Maribavir : développement clinique

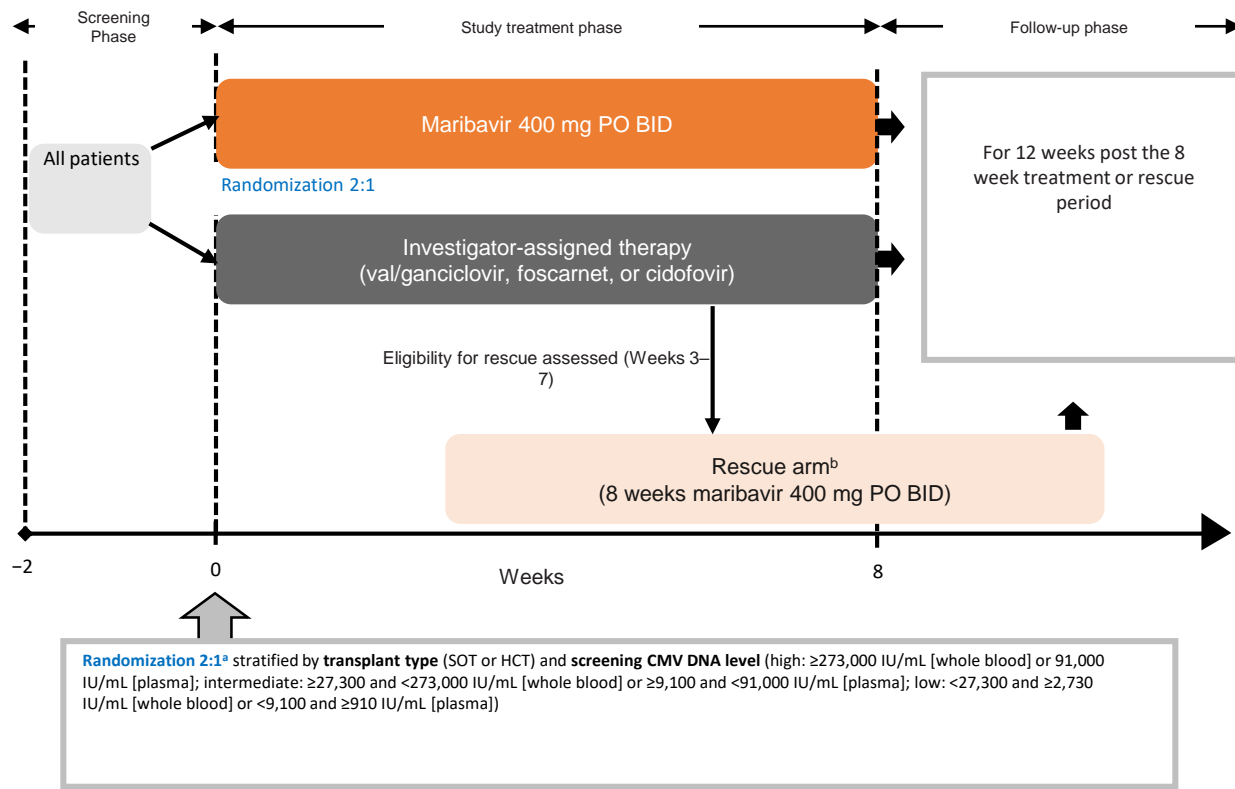
* Efficacité tt préemptif : 3 doses 200-400-800mg/j

- * 400mgx2 valganciclovir (Obj CV <200UI/mL)
- * Après 3 semaines tt 62%vs 56%, Après 6 semaines TT 75% vs 67% RR 1,20 (0,9-1,51)
- * Résistance 2/156 (1,58%)
- * Phase III en cours en CSH (Etude Aurora)

* Efficacité en tant que thérapie de sauvetage pour les patients greffés réfractaires/résistants

- * **ATU Europe 2012-2014 800mgx2.** A 3 semaines Efficacité TT 56,7% Résistance **14%**
- * **Phase II** : dose variable **400 vs 800mg x2**, 6 semaines efficacité 68% - à 6 semaines - résistance **15%**.
- * **Phase III Solstice** étude randomisée 2/1 : **400mg x 2** , 8 semaines : 55,7% efficacité globale-Résistance **26%**
- * **ATU France** obtenue en parallèle de Solstice: 50% versus 36% de réponse virologique à S8 **analyse en cours**
- * **PUT France** : Novembre 2021 au 11 avril 2023 sur les critères de Solstice amendés/élargis depuis février 2022. en cours d'analyse, données de résistance sur 30 patients suivis au CNR: **16%**

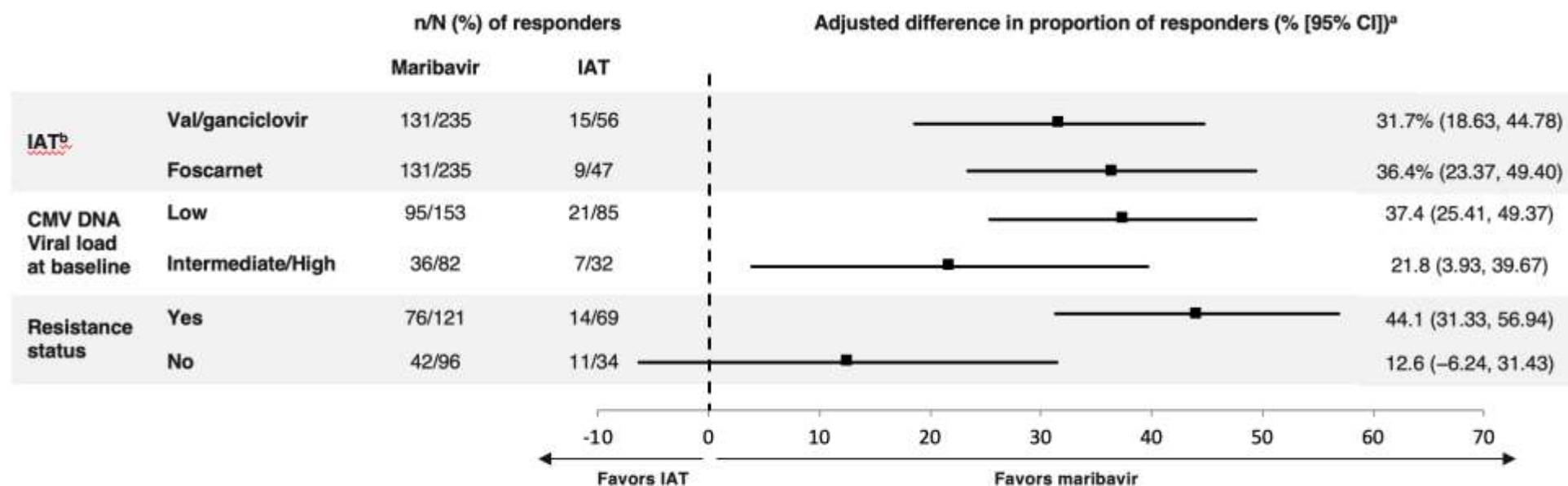
Solstice clinical trial : Phase 3, Randomized, Open-label, Multicenter, Active-Controlled Study



Primary endpoint
Confirmed CMV clearance (plasma CMV DNA < 137 IU/mL in 2 consecutive tests ≥ 5 days apart at central laboratory) at end of Week 8

Key secondary endpoint
Achievement of CMV clearance and symptom control at end of Week 8 and maintained through Week 16

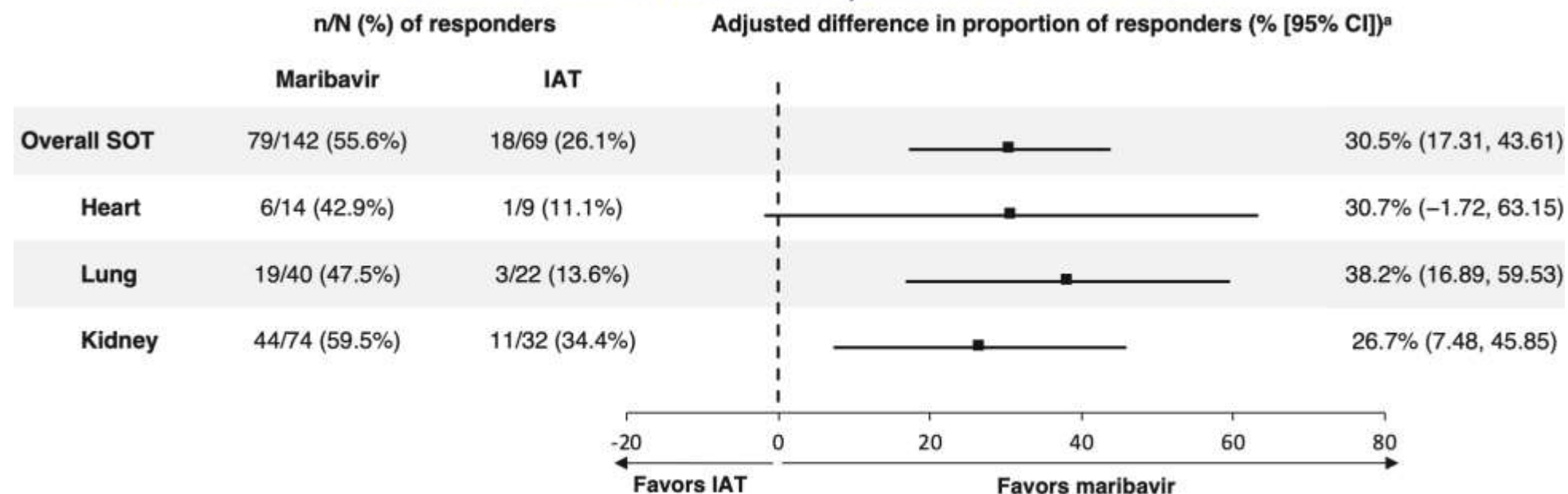
Résultats par sous groupes



^aCochran–Mantel–Haenszel weighted average approach was used for the adjusted difference in proportion (maribavir-IAT) and corresponding 95% CI after adjusting for the baseline plasma DNA concentration and transplant type as applicable if homogeneity was met. The minimum risk weight methods was used if homogeneity was not met. ^bThe number of patients randomized to IAT of cidofovir (n=6) and who received >1 investigator-assigned therapy (n=7) was too small for meaningful analysis. IAT, investigator-assigned therapy.

Résultats par sous groupes

Confirmed viremia clearance response at the end of Week 8



^aCochran–Mantel–Haenszel weighted average approach was used for the adjusted difference in proportion (maribavir-IAT) and corresponding 95% CI after adjusting for the baseline plasma DNA concentration if homogeneity was met. The minimum risk weight methods was used if homogeneity was not met. Only organ types with adequate total sample size (ie, n>20) are presented. Organ refers to the most recent organ transplanted for patients with prior organ transplants. IAT, investigational assigned therapy; SOT, solid organ transplant.

Peu d'effets secondaires=> intérêt chez les patients non résistants

Preferred term, n (%) of patients	Maribavir (n=234)	IAT (n=116)	By drug (IAT arm) ^a		
			Val/ganciclovir (n=56)	Foscarnet (n=47)	Cidofovir (n=6)
Dysgeusia	84 (35.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0	0
Nausea	20 (8.5)	11 (9.5)	1 (1.8)	8 (17.0)	1 (16.7)
Vomiting	18 (7.7)	5 (4.3)	0	4 (8.5)	1 (16.7)
Diarrhea	9 (3.8)	6 (5.2)	1 (1.8)	4 (8.5)	1 (16.7)
Neutropenia	4 (1.7)	16 (13.8)	14 (25.0)	2 (4.3)	0
Acute kidney injury	4 (1.7)	9 (7.8)	0	9 (19.1)	0
Anemia	3 (1.3)	9 (7.8)	3 (5.4)	6 (12.8)	0
Hypokalemia	1 (0.4)	5 (4.3)	0	4 (8.5)	1 (16.7)
Proteinuria	1 (0.4)	2 (1.7)	0	1 (2.1)	1 (16.7)
Renal failure	0	2 (1.7)	0	0	1 (16.7)

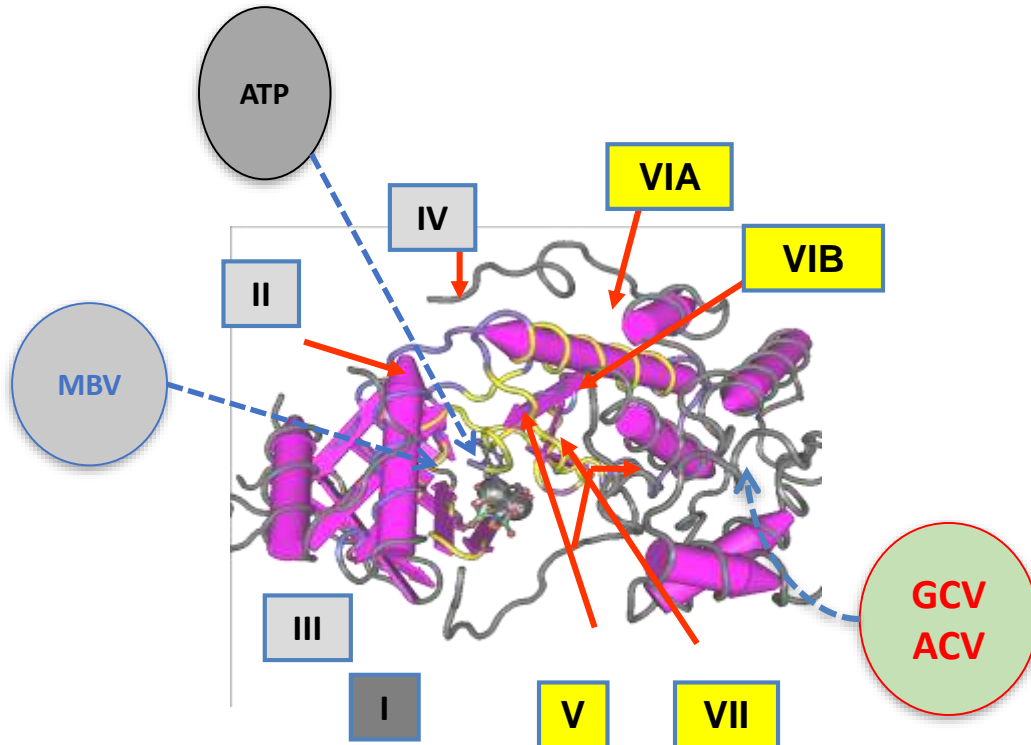
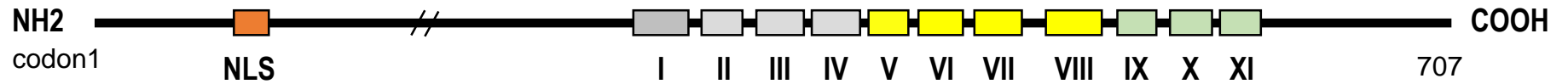
Dysgeusia rarely resulted in discontinuation (2 [0.9%] patients in the maribavir arm)

Data are for patients who took any dose of study-assigned treatment and show n (%) of patients experiencing a TEAE during the on-treatment period, which included treatment period plus 7 days after last dose of treatment or 21 days for cidofovir.

^aData for patients who received >1 investigator-assigned therapy (n=7) are not presented. IAT, investigator-assigned therapy; TEAE, treatment-emergent adverse event.

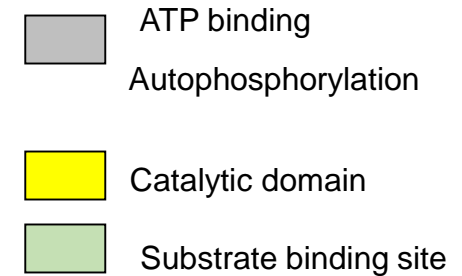
Résistance au maribavir UL97 : pas de résistance croisée avec les IP en général mais de rares mutations sélectionnées par le ganciclovir => réaliser un génotype de résistance dans un labo expert avant traitement

UL97



*L337M***
F342Y
*V353A***
*V356G***
*L397R***
T409M
H411Y
 H411N
*H411L***
V345i***
 E362D*

V466G
P521L
C480F
 N510S
 P536T



Polymorphisms

MBV >5
GCV/MBV >5
 MBV 2-5

* hypersensitivity to MBV

*** Increased fitness

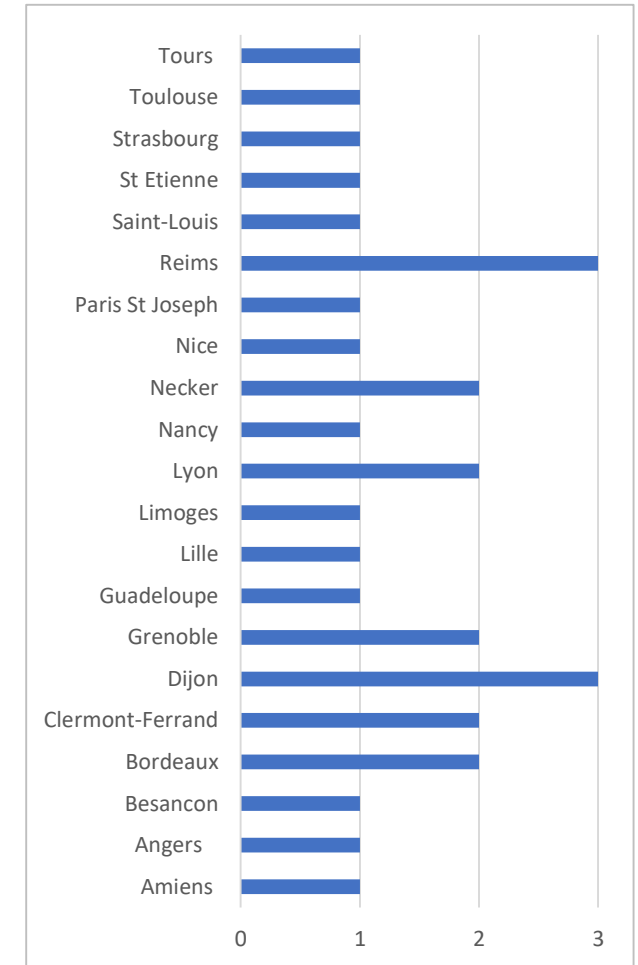
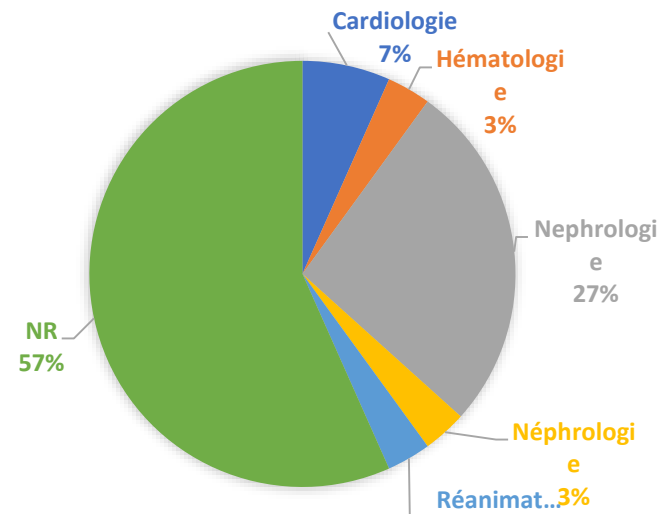
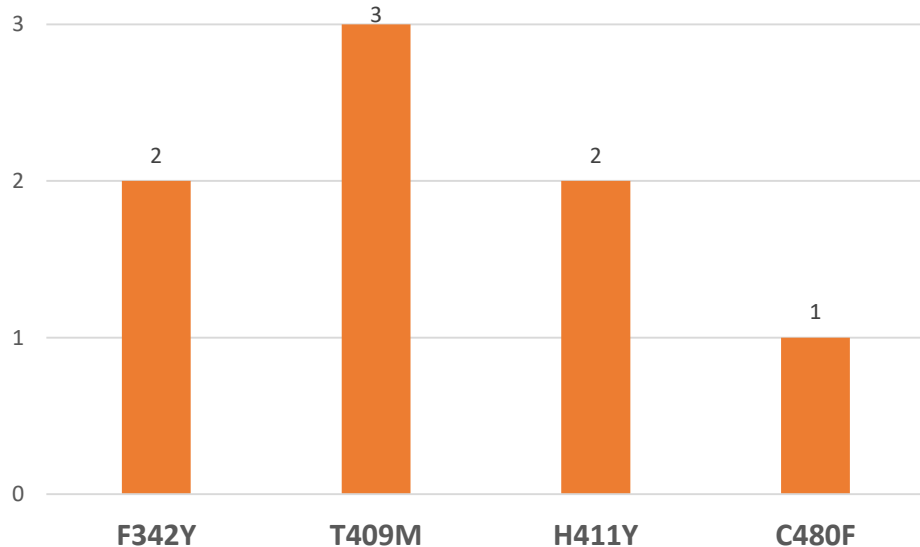
** *only in cell culture*

Résistance au maribavir dans l'étude de phase III Solstice

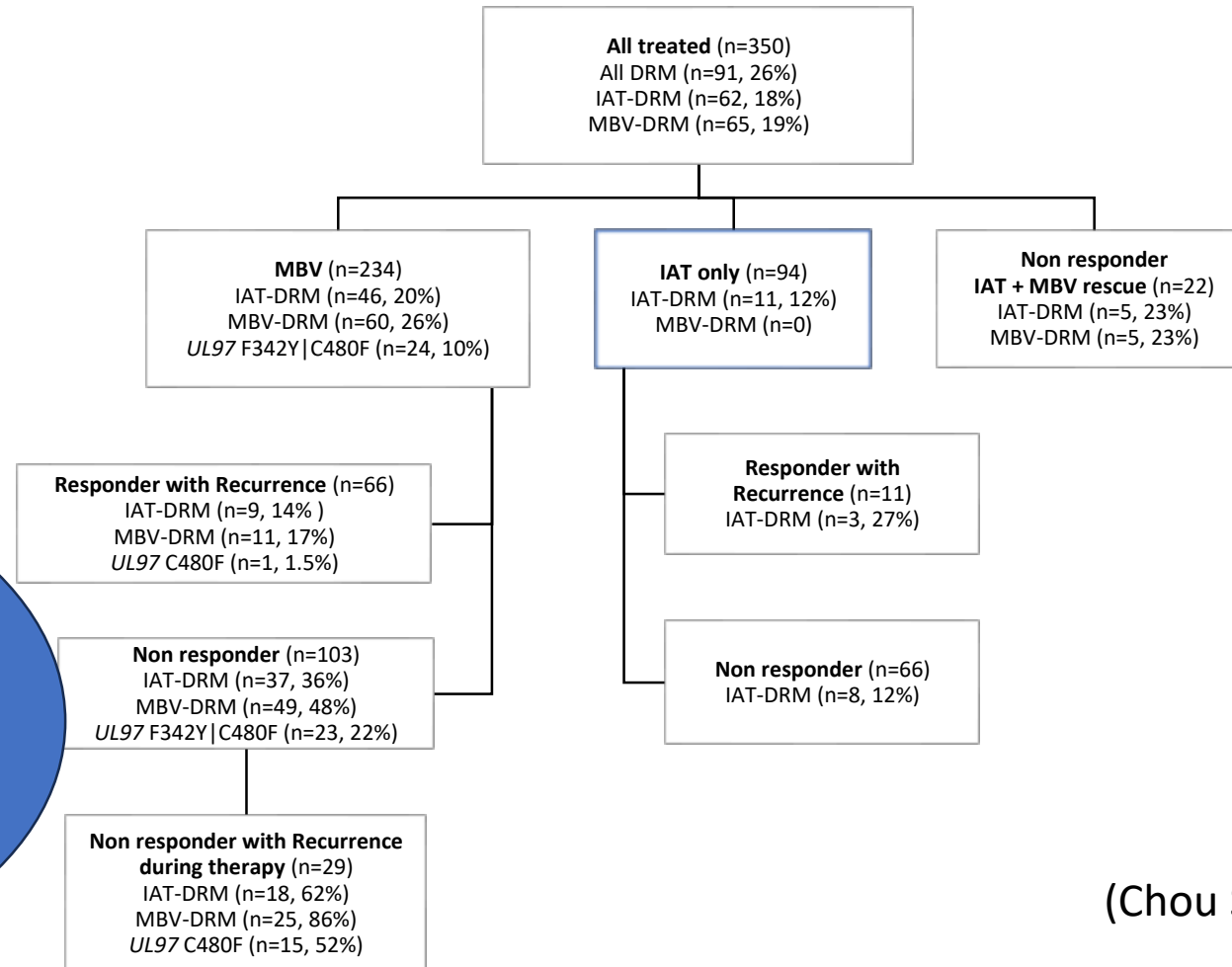
- A l'inclusion et en cas de charge virale détectable ou de rebond
- 91% des échantillons ont été séquencés pour UL97, UL54, UL27
- A l'inclusion 4 patients avaient des mutations de résistance au maribavir *UL27* L193F (n=1) and *UL97* F342Y (n=3).
- Résistance 26%
 - 48% des non répondeurs (n=49/103)
 - 86% des patients présentant un rebond sous maribavir (n=25/29)

Maribavir résistance patients du PUT France oct 2021- nov 2022

- 30 patients génotypés au CNR issus de 21 centres
- 8 patients avec résistance (**26,6%**), 3 n'auraient pas du recevoir le MBV
- 5 vrais résistants sélectionnés par MBV 5/30 génotypés = **16,6%**



Emergence des mutants dans les différents groupes de patients de l'étude Solstice



Emergence sous MBV de mutants résistants IAT ou de résistances croisées IAT-MBV par sélection de souches minoritaires
 Importance du génotypage pré TT

(Chou S. et al., JID 2023)

Refractory and Resistant CMV Management: ASTCT Guidelines 2021

Suspect Refractory or Resistant CMV

Switch drug class
Confirm Genotypic resistance mutations
Reduce immunosuppression, if possible

UL97 mutations

UL54 mutations

UL56, UL89,
UL51 mutations
conferring
resistance to LET

High level
resistance to
GCV

Low level
resistance to
GCV

Resistance to
GCV and FOS

Resistance to
GCV and CID

Resistance to
FOS

Resistance to
GCV, FOS and
CID

Maribavir as first
line if risk of
toxicity except
neuro/optalmic
disease

- High dose GVC
- FOS or CID

Maribavir as
second line if
risk of toxicity

Maribavir if risk of toxicity except
neuro/optalmic disease and in
combination if life threatening
disease or high viral loads or
exonucleasic domain mutation

Stop FOS \$
start GCV
dose 5mg/kg
q12h

Maribavir
+/_adjunctive
therapy

participation for investigative
agents.

Investigative
agents,
including 3rd
party CMV T-
cells.

- Investigative
agents including
3rd party CMV T-
cells.

Switch to GCV or
FOS

Refractory CMV
without know
resistant mutations

Optimize GCV as
appropriate

Switch to FOS as next
line option

Switch to Maribavir

1. High dose GCV- 7.5mg-10mg/kg q12h as tolerated if CMV disease not present.
2. GCV: Ganciclovir,, FOS: Foscarnet, CDV: Cidofovir, VGCV: Valganciclovir
3. Yong MK, et al. Transpl Cell Ther. 2021; 27:957-967.
4. Alternative agents: leflunomid or artesunate.

Conclusion: quelle prise en charge proposer en cas d'infection réfractaire?

Diminuer l'Immunosuppression ou changer pour un IS anti CMV
génotype de résistance/dosage de l'antiviral/évaluation immune

Absence de résistance :
Everolimus/CMVig/leflunomide, augmenter
GCV/MBV ou vérifier observance LMV
Répéter le génotype

Résistance: adapter selon
génotype

Associer

Mutation de haut niveau de résistance:
Changement d'antiviral en fonction du risque de
toxicité : si risque rénal ou hématologique prioriser
maribavir

Mutation de bas niveau au
GCV : augmenter les doses

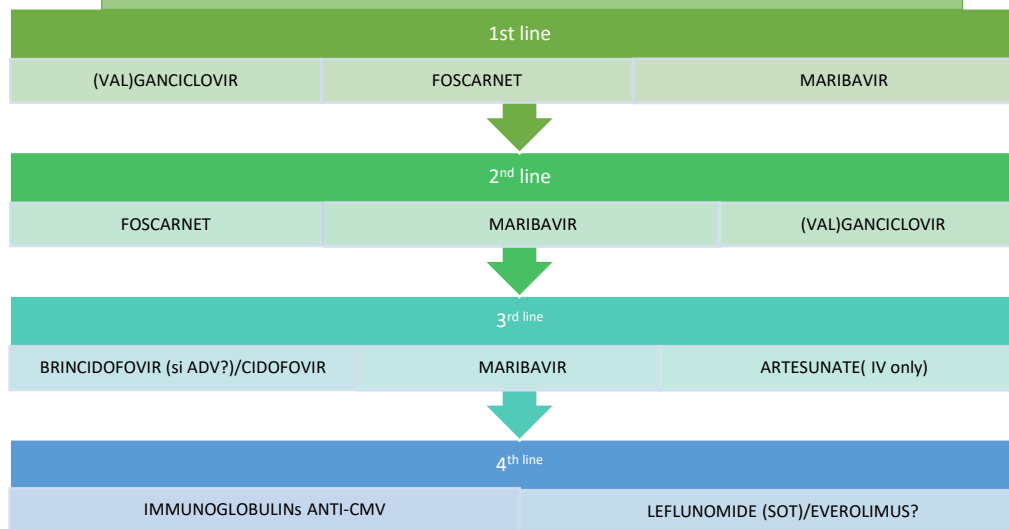
Place des HIVIG en traitement
adjuvant plus précoce chez les
patients à haut risque de
résistance ?

Place d'un futur vaccin ?

Artesunate : dose de charge, et
administration en 2 prises/J car
demi vie courte (cf palu)

Atteinte neurologique ou
oculaire préférer une
association GCV/FOS ou
letermovir

Associer LMV et anti
polymérase les premiers
jours



Prophylaxie secondaire

IMMUNOGLOBULINES ANTI-CMV

LETERMOVIR

De nouveaux antiviraux très efficaces mais à surveiller en vie réelle

Déclaration au CNR des cas de résistance aux antiviraux
Envoi de toute nouvelle mutation pour identification

Registre européen des résistances et registre des traitements par Letemovir et maribavir hors AMM/spilf

Cohorte NAVIRe SFGMTC/CNR
surveillance post AMM efficacité /résistance des nouveaux
antiviraux vs antiviraux actuels
(Janvier 2020)

Conclusion, en 2024

- Les inhibiteurs de polymérase sont des molécules puissantes qui doivent conserver leur place en première intention dans le traitement curatif des infections graves
- Les nouvelles molécules ont une place :
- **En prophylaxie** : Le **letermovir** a profondément modifié le pronostic en greffe de CSH en offrant une prophylaxie non myélotoxique
- Sa place dans la prophylaxie en greffe d'organe reste à déterminer

- **Dans la prise en charge des infections réfractaires** : La place du **maribavir** en traitement de deuxième intention des infections réfractaires est désormais bien établie.
 - Sa faible toxicité et l'absence de sélection de résistances aux Ipol pourrait permettre de réserver le foscarnet en troisième intention
 - Prudence en cas de maladies à CMV et de charge virale élevée (place des associations avec FOS ou HIVIG à discuter)
 - Bien surveiller les dosages, voire augmenter les doses en cas d'immunosuppression profonde (Hors recommandations de l'ATU OU AMM)
 - **Letermovir** doit être réservé aux charges virales faibles ou mieux à la **prophylaxie secondaire (Hors AMM)**
- **Atteinte neurologique ou oculaire** : préférer une association GCV/FOS ou Letermovir (Hors AMM)

- **Maribavir dans le traitement préemptif ? pour limiter le toxicité** résultats en attente en greffe de CSH pour le maribavir de l'étude 302

- Leur place dans la prise en charge des infections pédiatrique reste à déterminer (essai P Frange Necker LTV)

- **La résistance aux nouveaux antiviraux reste un problème important et nécessite:**
 - d'éviter les changements de doses et les sous dosages d'antiviraux
 - de pratiquer un génotype de résistance, un dosage et une évaluation immunologique avant traitement pour guider la thérapeutique.
 - De colliger les données sur l'utilisation, y compris Hors AMM, des nouveaux antiviraux
- **Les traitements adjuvants tels que les HiVIG ou les IS à action anti CMV peuvent avoir un intérêt en cas d'immunosuppression profonde ou durable, En attendant un vaccin !**



Faculté de Médecine



Artesunate ? Intérêt clinique?

Study design	Patients	Summary	ref
Prospective uncontrolled	6 SCT with MDR CMV infection treated 29days 200mgX2 then 100mgX2 No adverse effect	Success : 2/6 (VL decrease) Efficacy 43% to 90% , dependent on the virus baseline growth dynamics	Wolf et al., Antiviral res. 2011
Case series	Oral ART 7 MDR CMV disease (2 SCT, 3 SOT) 80mg to 200mg/d 1-7 months	Success 3/5 Virological and clinical improvement on 3 mild CMV disease but not on two fatal CMV diseases	Germi et al, Antiviral res; 2014
Case report	Iv ART for refractory CMV infection in a 12 yo SCT 100mg/d 1 month	Success VL decrease then recurrence and retinitis	Shapira et al., Clin Infect Dis, 2008
Case report	SCT Experimental treatment with artesunate (100 mg × 2/day) + maribavir (400 mg × 2/day)	Success (VL decrease) but adverse event and stop at d14 for orthostatic hypotension Further retransplantation and maribavir were successful	Stuelher et al. Transpl infect Dis 2015
Randomized study for Malaria treatment	494 Ungandan children treated for malaria	No difference in VL decrease on DBS	Gantt et al. J clin Virol 2013

Therapeutic Use Protocol in France (Mars2018)

Indications

- Therapeutic
 - Intolerance
 - Contra-indication
 - Echec/ resistance to available antivirals
- Prophylaxis or treatment of Cytomegalovirus infection
 - **Prophylaxis:** 100 U/kg 6 x every 2 or 3 Weeks
 - **Preemptive:** 400 U/kg D0, D4, D8 then 200U/kg D12 D16
 - **Curative:** (400 U/kg D0, D4, D8 then 200U/kg D12 D16) x 2 if CMV Viral load still positive



NB 100 U/kg = 1ml/kg

CMV Ig Cytotect CP[®] en transplantation pulmonaire

Roy et al. Transpl. Infect. Dis. 2021

		CMV INFECTION (n=16)				CMV DISEASE (n=6)	
		Secondary Prophylaxis (n=7)		Refractory Infection (n=9)		Refractory ¹ Disease (n=6)	
		CMVIG only (n=3)	Combination ² therapy (n=4)	CMVIG Only (n=1)	Combination therapy (n=8)	CMVIG Only (n=1)	Combination therapy (n=5)
Prescription rationale	Adverse effects ³	1	0	1	3	0	4
	Resistance to Ganciclovir	1	0	0	2	0	1
	Both	1	4	0	3	1	4

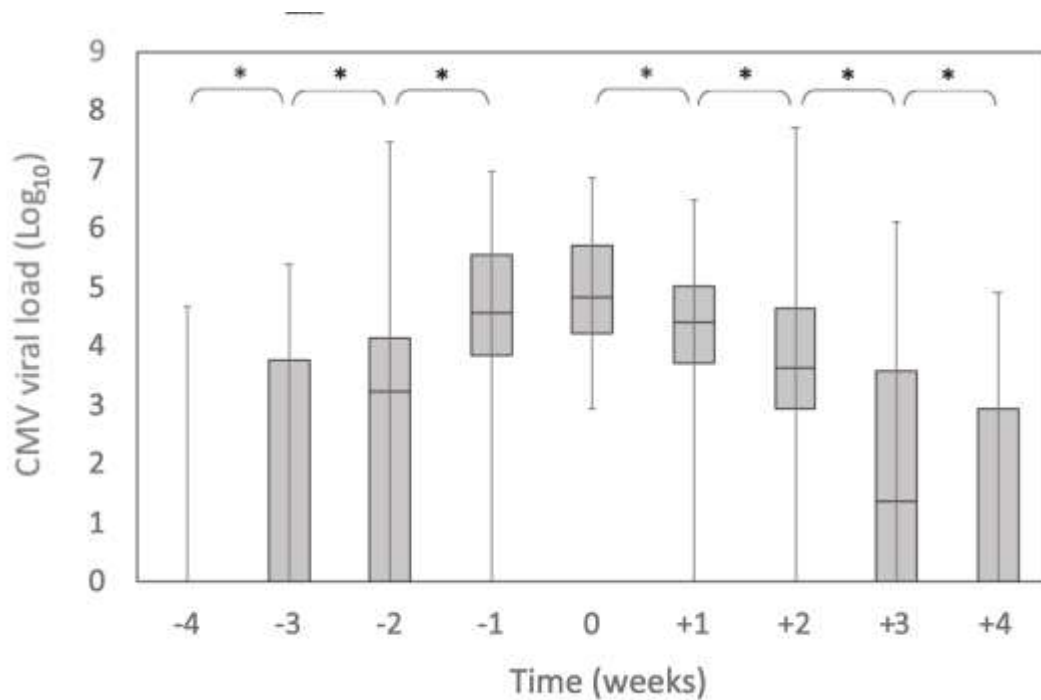
Mediane de suivi 174 days (18-682 d)

Effets secondaires: un prurit sans syndrome anaphylactique

- Traitement antiviral et CMVIG: 17 patients (77%):
 - Everolimus (n=3), prophylaxie valgCV (n=3), Foscavir (n=2, 7j et 21 j, Artesunate (n=1), prophylaxie valgCV et Everolimus (n=1), Foscavir et Everolimus (n=7, 15j foscavir en moyenne).
- Indications CMVIG :
 - Effets secondaires des antiviraux 18 patients (82%)
 - résistance au Ganciclovir 10 patients (45%)
- Réponse au traitement sans récurrence
 - infection (n=11, 68%)
 - Maladie (n=4, 66%)

Efficacité du Cytotect[®]

Contrôle de la charge virale :



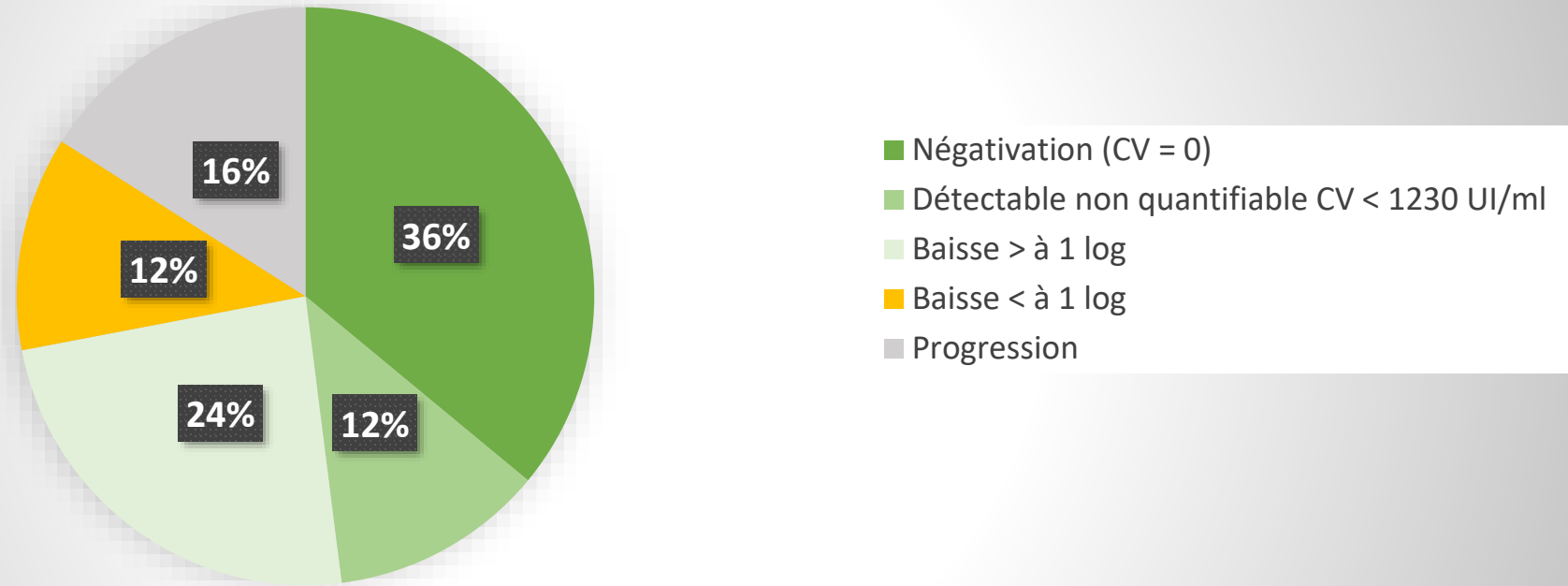
Effets secondaires :

- 2 patients avec altération sévère de la fonction rénale et oedemes

(Santhanakrishnan et al. Clin Transplant, 2019)

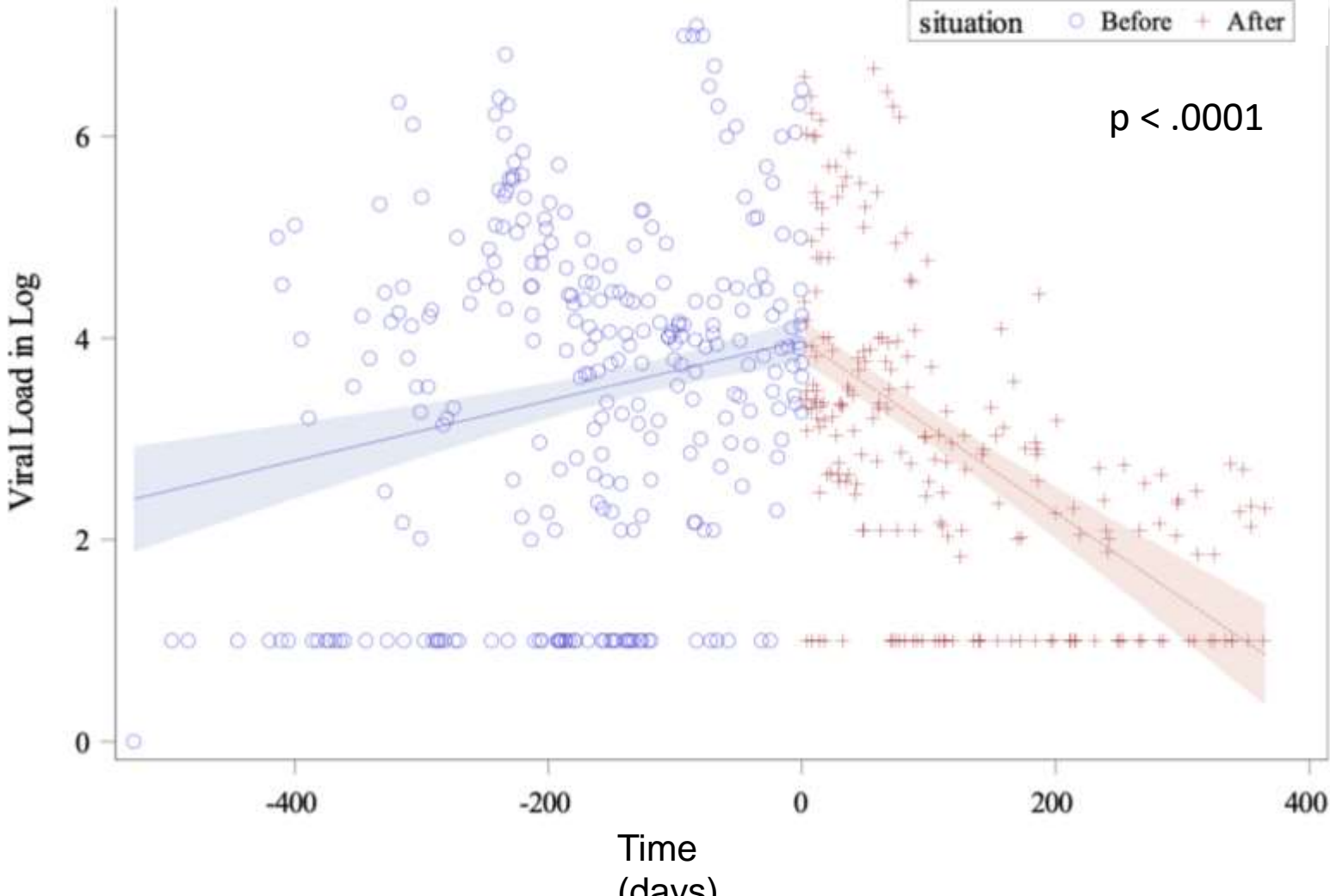
CV à M1 après l'utilisation de HIVIG données préliminaires en greffe rénale

Groupe CV intermédiaire/élevée > 1230 UI/ml (=3,08 log) à l'initiation de HIVIG
n=25



Effet des HIVIG sur la charge virale

Groupe CV intermédiaire/élevée > 1230 UI/ml (=3,08 log) à l'initiation de HIVIG
n=13



Modèle linéaire avec charge virale indétectable à 1 log - **1000 jours avant et 1 an après**

Therapeutic Use Protocol in France (Mars2018)

Indications

- Therapeutic
 - Intolerance
 - Contra-indication
 - Echec/ resistance to available antivirals
- Prophylaxis or treatment of Cytomegalovirus infection
 - **Prophylaxis:** 100 U/kg 6 x every 2 or 3 Weeks
 - **Preemptive:** 400 U/kg D0, D4, D8 then 200U/kg D12 D16
 - **Curative:** (400 U/kg D0, D4, D8 then 200U/kg D12 D16) x 2 if CMV Viral load still positive



NB 100 U/kg = 1ml/kg