Virémie CMV conduite à tenir

Sophie Alain

CNR Herpèsvirus

CHU de Limoges

CNR HERPESVIRUS

CHU Centre hospitalier universitaire Limoges

Université de Limoges

Conflits d'intérêt

- Expert scientifique ou partenariats de recherche:
  - Altona, BioMérieux, Qiagen, Hologic
  - GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Merck, MSD France, Biotest
  - Shire/Takeda (investigateur principal pour l'étude SHP 303 en France)
- Expert scientifique et membre du conseil consultatif pour le QCMD
- Expert ANSM pour la délivrance d'anti-CMV pour une utilisation compassionnelle chez les patients réfractaires/résistants

- « Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée en France sont destinées à clarifier la prise en charge sur les pathologies, dans un domaine thérapeutique, ou un sujet donné en lien avec les besoins des professionnels de santé et des patients en conformité avec les recommandations thérapeutiques en vigueur. MSD rappelle que les informations partagées au cours de cette réunion n'ont pas de vocation promotionnelle. Le Bon usage des classes thérapeutiques éventuellement citées et leur place dans la stratégie thérapeutique doivent toujours être respectés. Les informations présentées sont fournies à titre d'accompagnement aux professionnels de santé ; elles reflètent l'opinion des orateurs et pas nécessairement celle de MSD en France ni de sa maison mère Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA, et de ses filiales. »

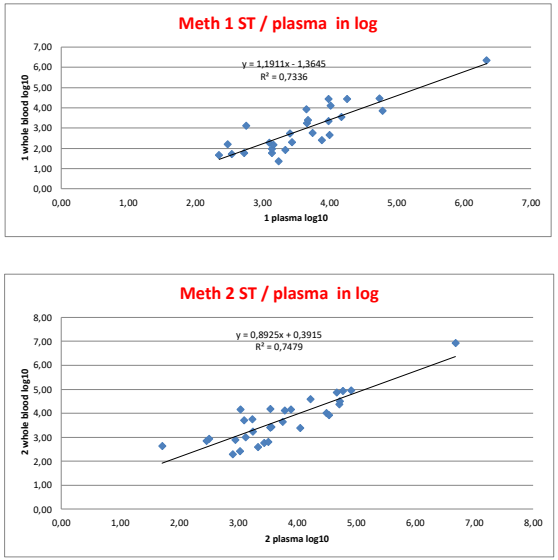
Ce qui est recommandé :

- **Surveillance de la charge virale :**
  - Toujours recommandée même sous prophylaxie (SFGMTC 2020)
  - Test commercial calibré en **Unités internationales**
  - **Matrice identique** tout au long du suivi (sang total ou plasma)
  - Méthode (PCR-extraction d'ADN) identique

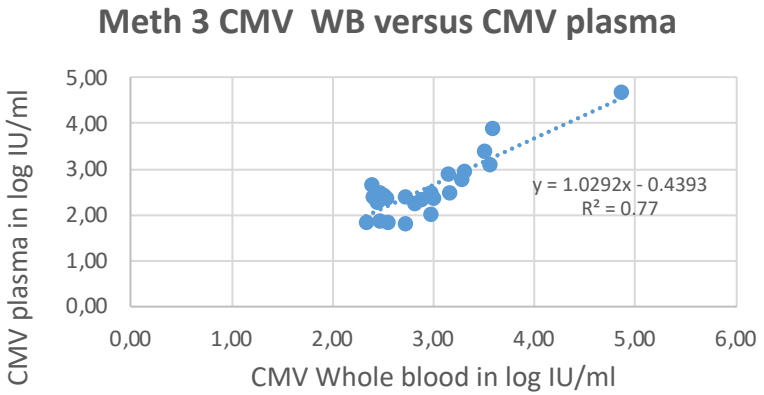
- **Impact des faibles charges virales : Traiter tôt**
  - Toute réactivation CMV est associée à un risque accru de maladie à CMV et de mortalité (globale et non liée à la rechute) (Teira P, Blood 2016, Green, Lancet haematology 2016)
  - Le bénéfice du traitement préemptif sur l'évolution (maladie à CMV et mortalité) est plus marqué dès 500 UI/mL (Green, Lancet haematology 2016)

Plasma ou sang total ?

- **Pas de virions dans le plasma (ADN relargué par les cellules endothéliales les polynucléaires circulants ou les tissus)**
- **Résultats colinéaires en UI/mL** pour différentes Q-PCR commerciales avec des cinétiques parallèles sous traitement par GCV (Garrigue et al., JCV 2008, et évaluations du CNR)
- **Mais CV ST ≥ CV plasma** (de 0,5 à x 1,1 log UI/mL selon les méthodes).
- Les méthodes complètement automatisées ne sont pas toutes validées sur sang total=> discussion clinicien biologiste
- **=> conserver la même matrice pour la surveillance des patients**



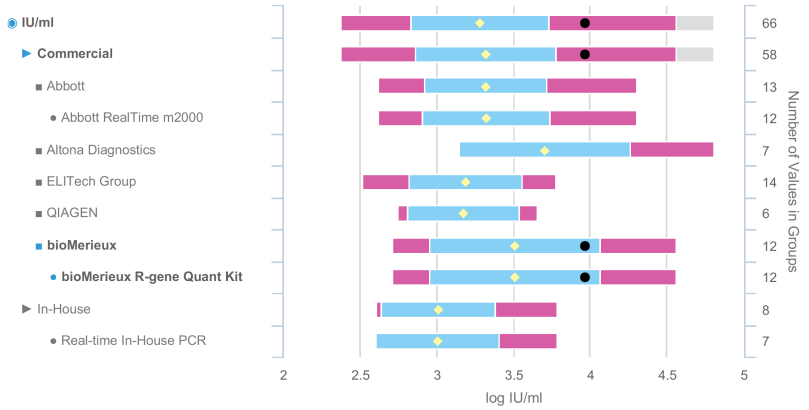
Q-PCR différentes et même méthode d'extraction



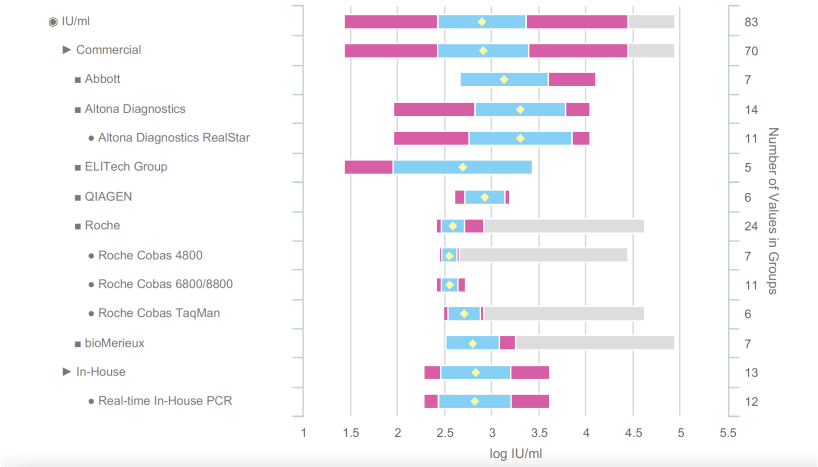
Méthode TMA

Conserver la même méthode pour le suivi des patients

- Résultats des Contrôles qualité internationaux QCMD
  - Whole blood (Clin sample, 3,2 log)



  - Plasma (Merlin, 2,891 log)

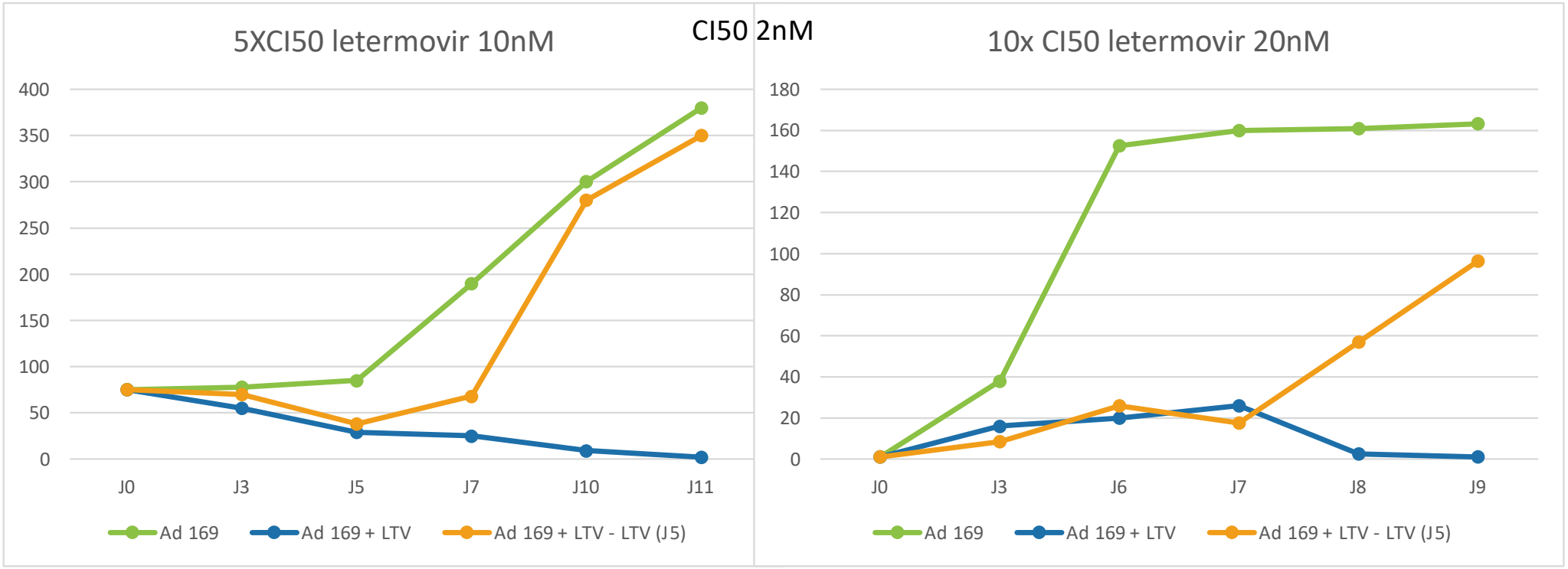


Blips

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

Effet de l'arrêt du letermovir en culture cellulaire importance de la dose de letermovir (résultats préliminaires CNR non publiés)



Ne pas interrompre le traitement et ne pas sous doser

Impact des Blips:

- **Etude de Phase III** (Marty F et al, NEJM 2017 suppl data)
  - Pas d'impact clinique des charges virales détectables non quantifiables
  - < 1000UI/ml 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
- **ATU France Prophylaxie primaire** (Beauvais et al., BBMT 2021)
  - 15/57 (19%) blips (1-2 PCRs CV 2045-3124 copies/mL) => 5 infections (6,9%) pas de maladie

Les blips sont de faibles charges virales plus souvent récurrentes que les infections spontanément controlées

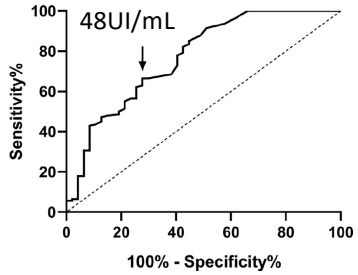
- Huntley et al., 2021 : cut-off à 48 copies/mL

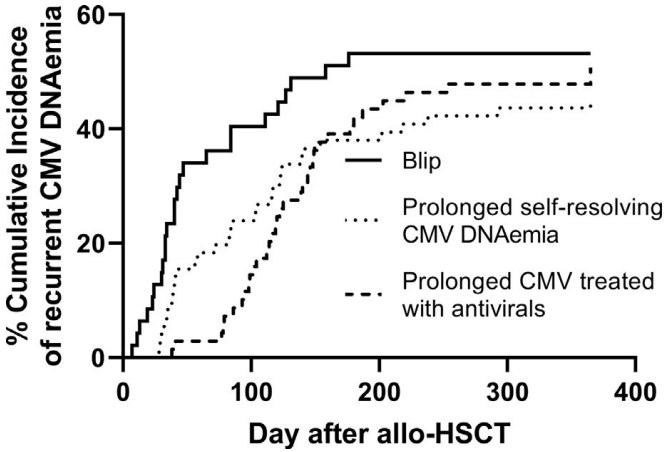
Sensibilité 66%/ spécificité 70,2%

- Hill: 1,72 versus 2 log UI/ml

  pour les infections

  spécificité 68%





- Ces courtes ADNémies plasmatiques sous letermovir seraient des infections abortives ?

  (Cassaniti et al. AJT 2020, Gabanti et al., AJT 2021)

75 adultes LTV prophylaxie

Culture : négative

Traitement DNASE : décroissance significative de la charge virale plasmatique => ADN non enveloppé

Probablement relargué par les cellules infectées

Plus fréquents lors du rebond après letermovir

- Avantage en termes de reconstitution immunitaire?

Peut-on identifier des facteurs de risque d'infection après Blip ?

Biol Blood Marrow Transplant 26 (2020) 972–977

Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org

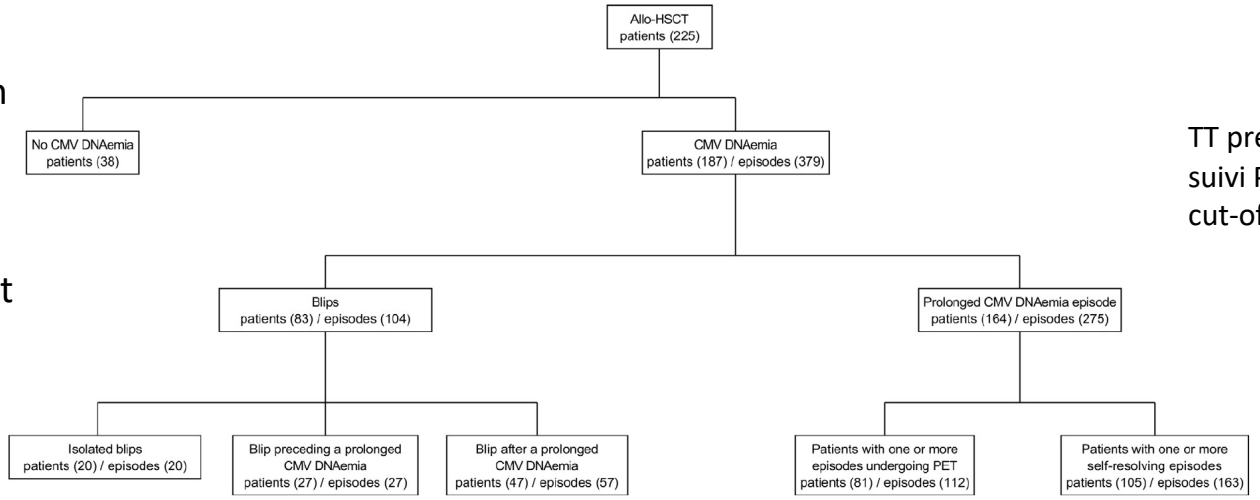
Features of Cytomegalovirus DNAemia Blips in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Implications for Optimization of Preemptive Antiviral Therapy Strategies

Dixie Huntley[1], Alberto Talaya[1], Estela Giménez[1], Ariadna Martínez[2], Juan Carlos Hernández-Boluda[2,3], Rafael Hernani[2], Ignacio Torres[1], Juan Alberola[4], Eliseo Albert[1], José Luis Piñana[2,*], Carlos Solano[2,3], David Navarro[1,4,*]

25% des receveurs de greffe développent un blip comme première manifestation CMV

10% des receveurs ont des blips isolés

Seul facteur associé : séropositivité du donneur



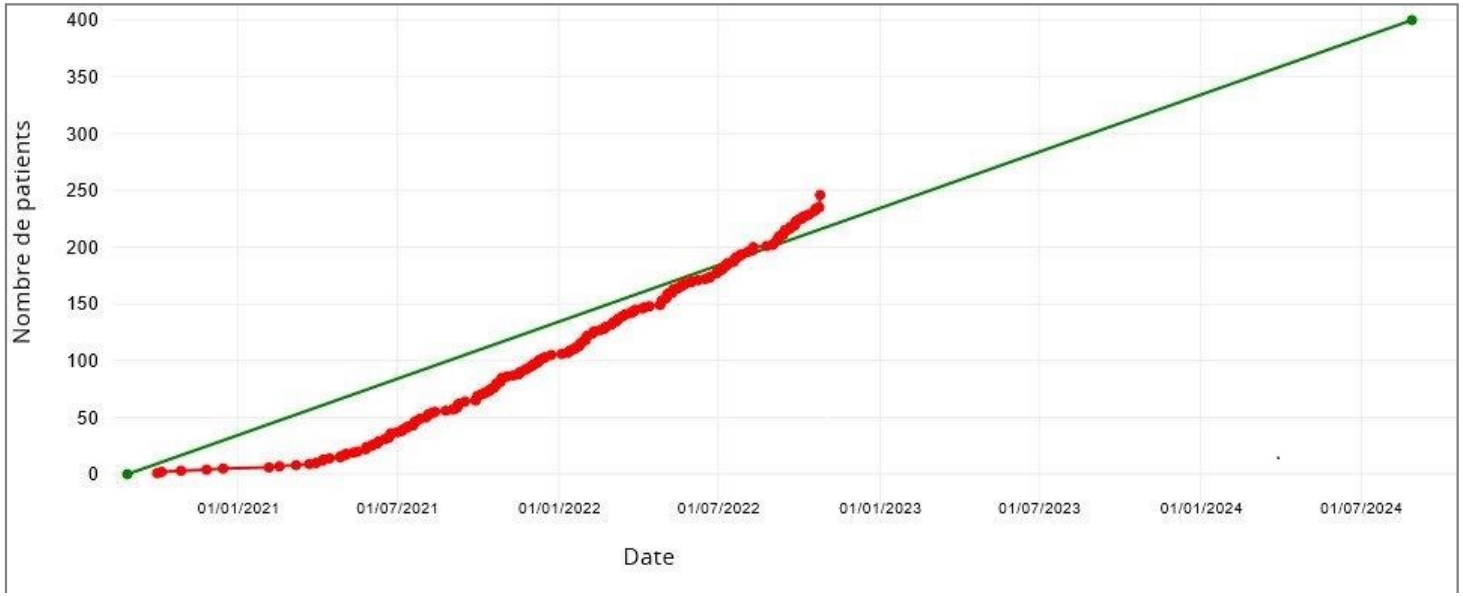
TT préemptif,
suivi PCR plasma hebdomadaire
cut-off pourTT 1500 UI/mL

Table 2
Virologic Features of CMV DNAemia Blips in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Parameter	Type of CMV DNAemia Blip			
	Isolated Blip	Blip Followed by a Prolonged Self-Resolving Episode of CMV DNAemia	Blip Followed by an Episode of Prolonged CMV DNAemia Requiring PET	Blip Occurring after an Initial Episode of Prolonged CMV DNAemia
Median CMV DNA load in IU/mL (range)	33.4 (15.2-463.6)	33.4 (15.2-132.2)	42.5 (15.2-389.1)	33.4 (15.2-1267.6)

Cohorte NaViRe

Courbe d'inclusions des 257 patients le 03/11/2022 sur 15 centres ouverts



	Nbre ♂	Nbre ♀	Age moyen		Statut sérologique	D+R-	D-R+	D+R+	Donneur manquant	Receveur manquant	Inclus à tort	
Synthèse démographique	144	112	56.8		CMV N (%)	25 (9,9%)	90 (35,6%)	106 (41,9%)	3	0	1	

INCLUS	GREFFES	J20 SAISIES	J100 SAISIES	J200 SAISIES	M12 SAISIES	M24 SAISIES	TERMINES
257	237	169	120	77	30	2	41

Letermovir

101 patients documentés ont eu au moins une dose de letermovir

•43 patients ont reçu environ 90 j de letermovir, 11 environ 150 j, 11 environ 180 j, 15 moins de 90 j et 61 sont en cours de traitement
•2 patients ont reçu du letermovir en prophylaxie secondaire

Statut sérologique	Nb patients sous letermovir en prophylaxie n=101
D+R-	7
D+R+	55
D-R+	39

10 recherches de résistance ont été réalisées

(dont 7 par le CNR) avec

- 3 patients résistants au letermovir : Mutations sur UL56 : 2 patients avec la mutation Cys325Tyr et 1 patient avec la mutation Leu254Phe

•45 patients ont eu au moins un changement de dose de letermovir pendant la prophylaxie

Blips et infections à CMV

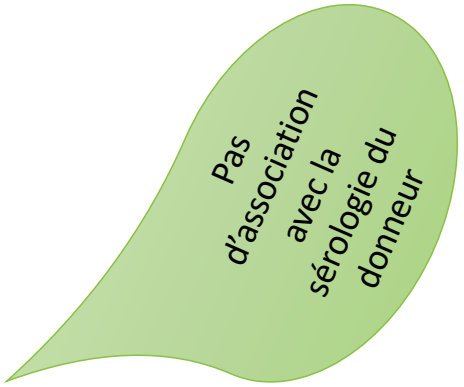
- **blip : 1 ou 2 CV faiblement positives, inférieures à 3 Log, suivies par des CV négatives sans avoir besoin d'un traitement**
- **Infections : charge virale en augmentation sur deux prélèvements consécutifs et devenant > ou = 1000UI/mL**

228 patients documentés

90 CV indétectables

81 Blips

49 infections dont 8 précédées de blips …



Nb de patients :	Charge virale Log UI/mL	AVEC LETERMOVIR sous prophylaxie	SANS LETERMOVIR
BLIPS	2,36+/-0.66	26	55
INFECTIONS	2,69+/-0,23		

D+R-	D+R+	D-R+	Sérologie manquante
6	34	34	7

*1 patient
avec une charge virale à 5 log
à la découverte de son infection…

Réponse au traitement par les nouveaux antiviraux impact de la charge virale et cinétique de réponse

LMV en curatif Hors AMM

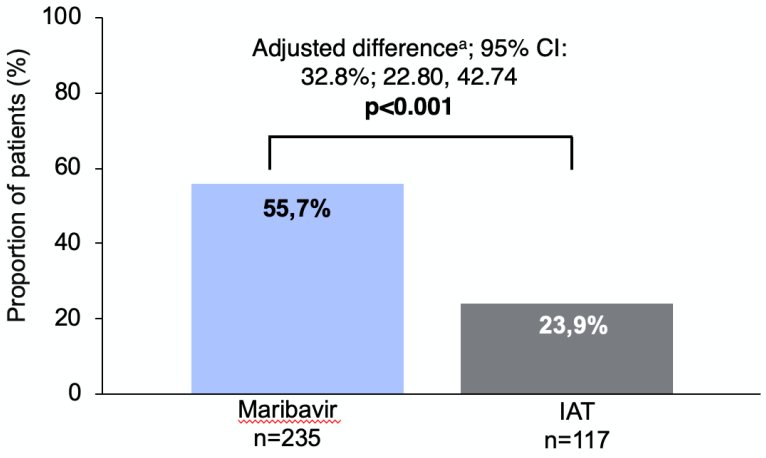
MBV Phase III

Letermovir **hors AMM** en traitement de sauvetage

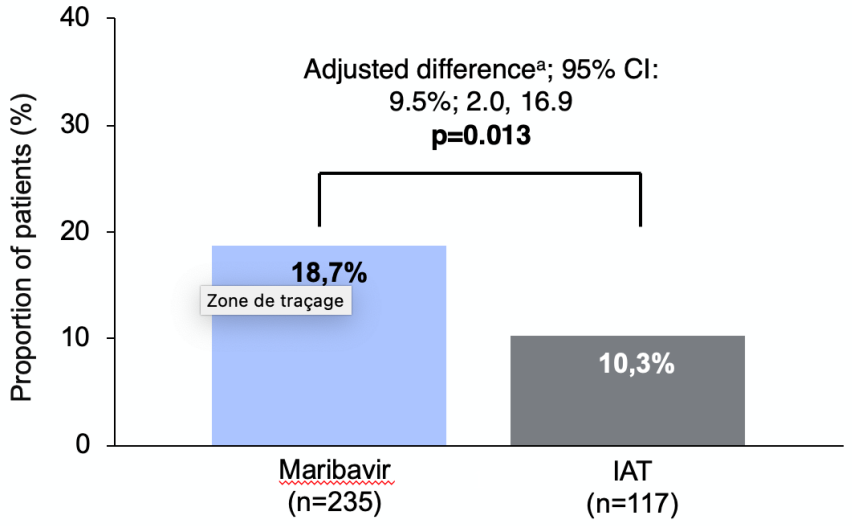
N /type patients	LMV	LMV+GCV or FOS	Endpoint	% success	Delay of response	Refractory Resistance	Toxicity	Reference
27 SOT 21 HCT 13 centers 37 VL<1000IU/mL 8 resistant 10 VL>1000IU/ml 7/10 resistant	480-960mgqd	/	VL< cut-off Or VL<1000 IU/mL	VL<1000IU/mL => undetectability : 71% VL>1000IU/mL => VL<1000IU/mL 60%	2-12w	None 1 C325W	Serious AE =2 Diarrhea Drug interaction with tacrolimus	Linder et al., Transpl. Infect. Dis. 2021
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., Transplatation 2020

Maribavir une efficacité prouvée en phase III avec une décroissance lente de la charge virale

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



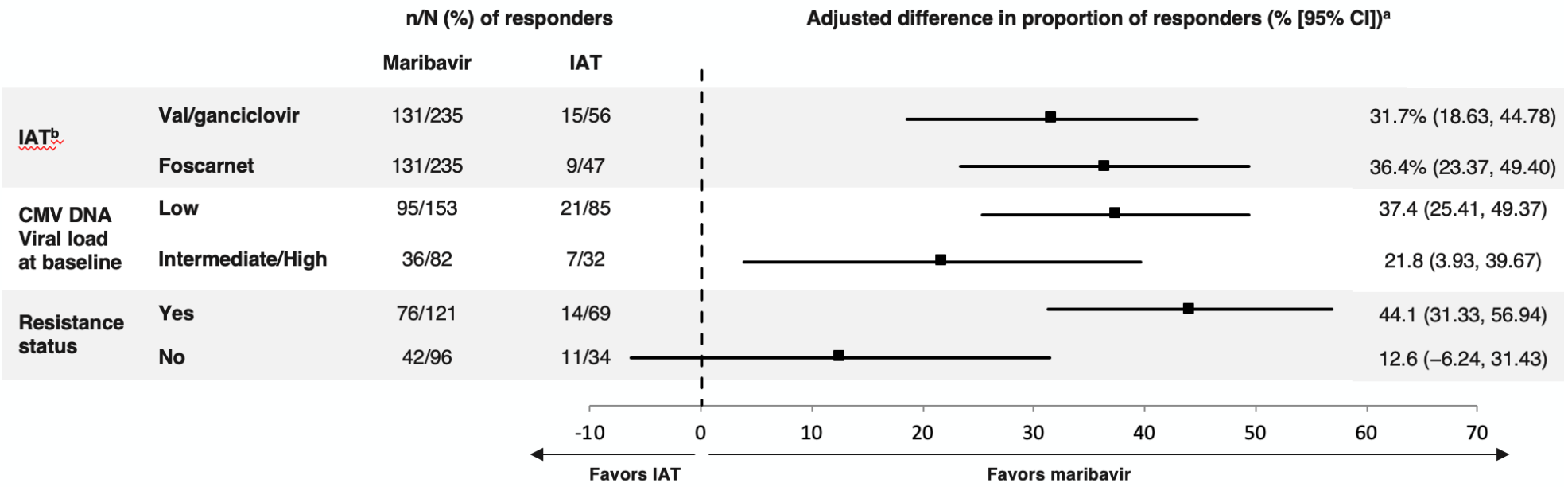
Key secondary endpoint
Achievement of CMV clearance and symptom control at end of Week 8 and maintained through Week 16



Median time to first CMV viremia clearance within study Week 8 occurred earlier in the maribavir arm than the IAT arm (22.0 vs 29.0 days)

Phase III Emery et al., 2021

Résultats par sous groupes rôle de la charge virale dans la réponse au mbv



[a]Cochran–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. [b]The 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.

Alain et al., ECCMID 2022

Surveiller la virémie pour identifier les résistances

Clinical Infectious Diseases
SPECIAL SECTION/INVITED ARTICLE

Demander un génotype de résistance en cas d'infection réfractaire

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

Roy F. Chemaly,[1] Sunwen Chou,[2] Hermann Einsele,[3] Paul Griffiths,[4] Robin Avery,[5] Raymund R. Razonable,[6] Kathleen M. Mullane,[7] Camille Kotton,[8] Jens Lundgren,[9] Takashi E. Komatsu,[10] Peter Lischka,[11] Filip Josephson,[12] Cameron M. Douglas,[13] Obi Umeh,[14] Veronica Miller,[15] and Per Ljungman[16,17]; for the Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum

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
Refractory CMV infection	Persistent viral load[b] after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Refractory CMV disease	Worsening in signs and symptoms or progression into end-organ disease after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral therapy
Refractory CMV end-organ disease	Lack of improvement in signs and symptoms after at least 2 wk of appropriately dosed antiviral drugs
	Viral genetic alteration that decreases susceptibility to one or more antiviral drugs[c]

[a] ...V DNA levels in blood or serum and determined by $\log_{10}$ change from the peak viral load within the first week to the peak viral load at ≥2 weeks as measured ...e same assay.

[b] ...ame level or higher than the peak viral load within 1 week but <1 $\log_{10}$ increase in CMV DNA titers done in the same laboratory and with the same assay.

[c] Known examples involve genes involved in antiviral drug anabolism (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).

Risque de faux négatif à deux semaines de TT

REPETER le test

La charge virale diminue généralement de 0,5 log /semaine.
Un rebond peut se produire à j 8-15 avec le ganciclovir
Sauf pour les charges virales initiales élevées, l'indétectabilité est atteinte à j21 en moyenne pour les inhiobiteurs de polymérase
Ceci doit être reconsidéré pour les nouveaux antiviraux ayant une action tardive due à l'accumulation d'ADN viral.

Identifier les patients à risque de résistance

Risque élevé d'infection/maladie à CMV

Exposition prolongée/inadéquate au traitement

Mêmes facteurs de risque résistance au CDV

Clinical Infectious Diseases

SPECIAL SECTION/INVITED ARTICLE

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

Roy F. Chemaly,[1] Sunwen Chou,[2] Hermann Einsele,[3] Paul Griffiths,[4] Robin Avery,[5] Raymund R. Razonable,[6] Kathleen M. Mullane,[7] Camille Kotton,[8] Jens Lundgren,[9] Takashi E. Komatsu,[10] Peter Lischka,[11] Filip Josephson,[12] Cameron M. Douglas,[13] Obi Umeh,[14] Veronica Miller,[15] and Per Ljungman[16,17]; for the Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum

Table 1. Risk Factors for Cytomegalovirus Resistance in Hematopoietic Cell Transplant Recipients[a,b]

Risk Factor
Host factors
Prolonged antiviral CMV drug exposure (>3 mo)
Previous antiviral CMV drug exposure
Recurrent CMV infection
Inadequate antiviral CMV [illegible]
Intermittent low-level CMV viremia
High CMV viral loads

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

[a]Modified with permission from El Chaer et al 1.

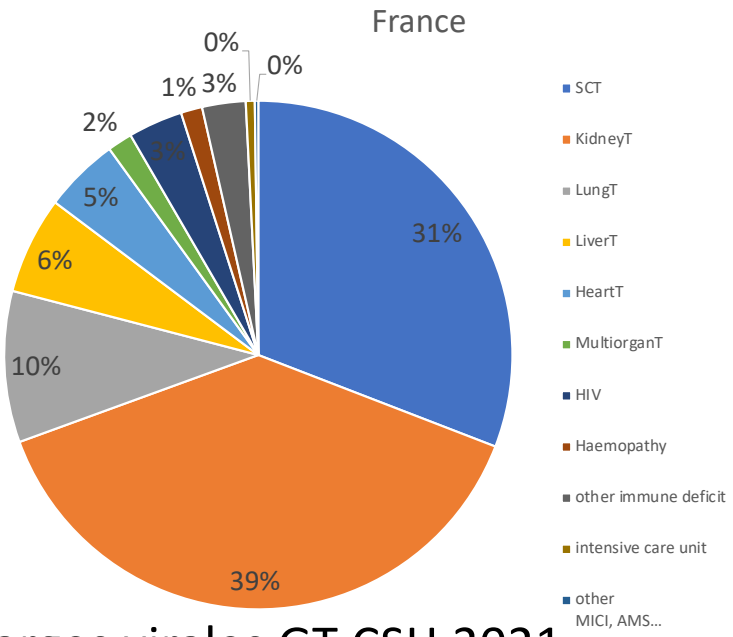
[b]Most of the risk factors for CMV resistance pertain to solid organ transplant recipients as well, in addition to graft rejection (instead of GVHD) and CMV-seropositive donor and CMV-seronegative recipient.

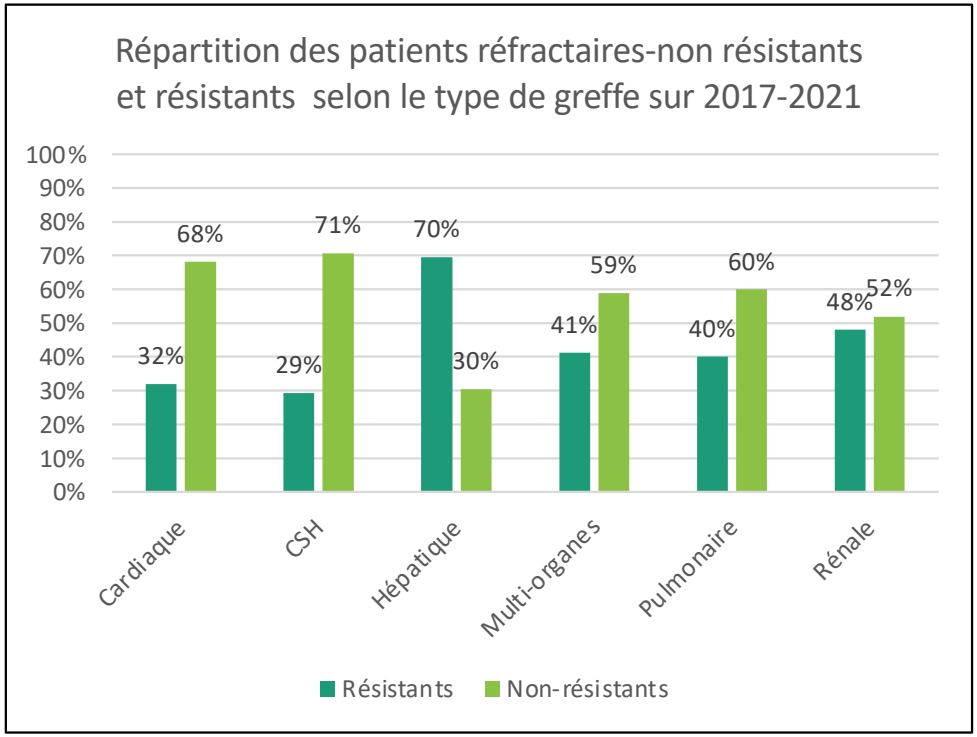
Evaluation Immune (QF, Elispot….TTV?)

dosage GCV, LTV, MBV

Le niveau de charge virale lors de l'échappement ne permet pas de différencier les patients non résistants et résistants

2257 Demandes de génotypage



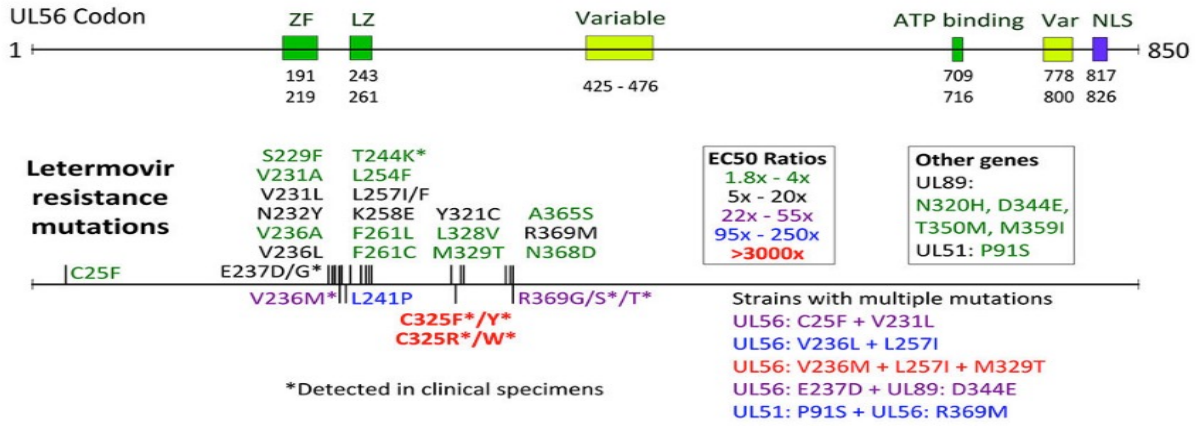


Charges virales GT CSH 2021 :

Génotype	Non résistants	Résistants UL97et/ouUL54	Résistants UL56	multidrug UL97+UL54
Cv moy+/-ET log UI/mL	4+/- 0,8	3,89+/-1,5	3,88+/-0,8	4,89+/-1,4
n patients	35	9	6	0

Données CNR

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.
Utiliser la forme IV en cas de malabsorption

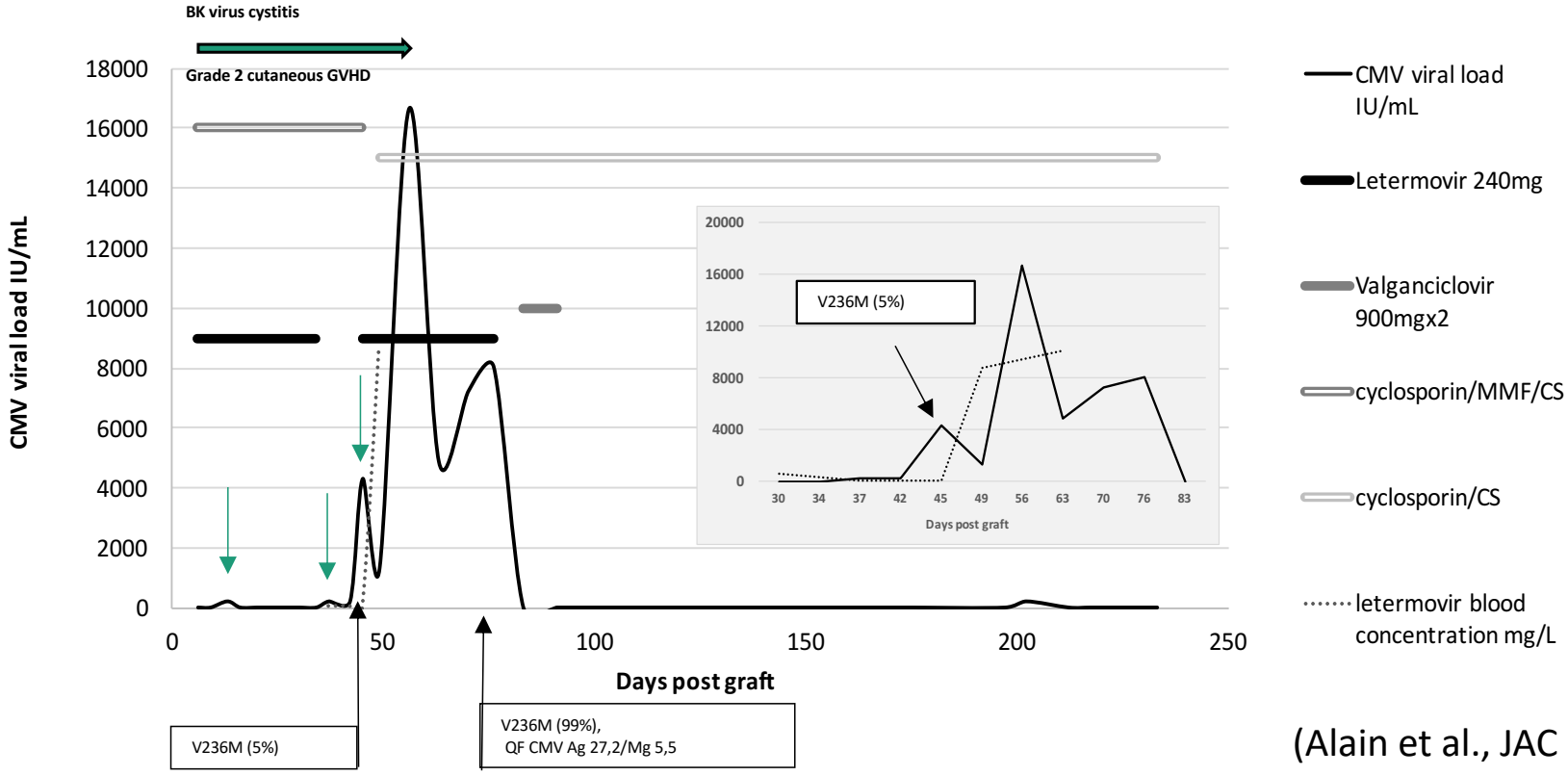
- Resistance : 7-8% des **non réponses**
  - Phase II : 1/12 pUL56 V236M (60mg) 8,3%
  - Phase III : 2/28 pUL56 V236M and 1 C325W
  - **Overall France 2018-2020 : 13/181 7,18%**
  - Rescue ttt : Case R C325Y, within 10 weeks of tt
  - Rescue tt: 4 retinitis 3 tested 2/3 C325F and C325Y
  - Prophylaxis : Case R. J142 450mg/d C325F
- Prevalence en prophylaxie : rare en Px1, 5% en Px2
  - Secondary prophylaxis 4/80 5,5%
  - Primary Prophylaxis: 0/123
  - Phase III greffe rénale : 0 /292 (0/52)

Lischka J I D 2016
(www.accessdata.fda.gov, Reference ID 4179078).
Alain et al. CNR data
Cherrier et al., Am J Transpl. 2018
Turner et al., AAC 2019
Knoll, BMT 2018

Alain et al. JAC 2019, Robin et al., BBMT 2020
Sassine et al., CID 2021

ASN Kidney week

Attention aux blips répétés… le NGS montre une sélection progressive des souches mutées dans UL56



(Alain et al., JAC 2019)

Modes de sélection des souches résistantes au letermovir

The Journal of Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Letermovir Resistance Analysis in a Clinical Trial of Cytomegalovirus Prophylaxis for Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients

Cameron M. Douglas,[1] Richard Barnard,[1] Daniel Holder,[2] Randi Leavitt,[3] Diane Levitan,[4] Maureen Maguire,[4] David Nickle,[5] Valerie Teal,[2] Hong Wan,[2] Dirk C. J. G. van Alewijk,[6] Leen-Jan van Doorn,[6] Sunwen Chou,[7] and Julie Strizki[1]

Penser à utiliser la forme IV du LTV
en cas de malabsorption !

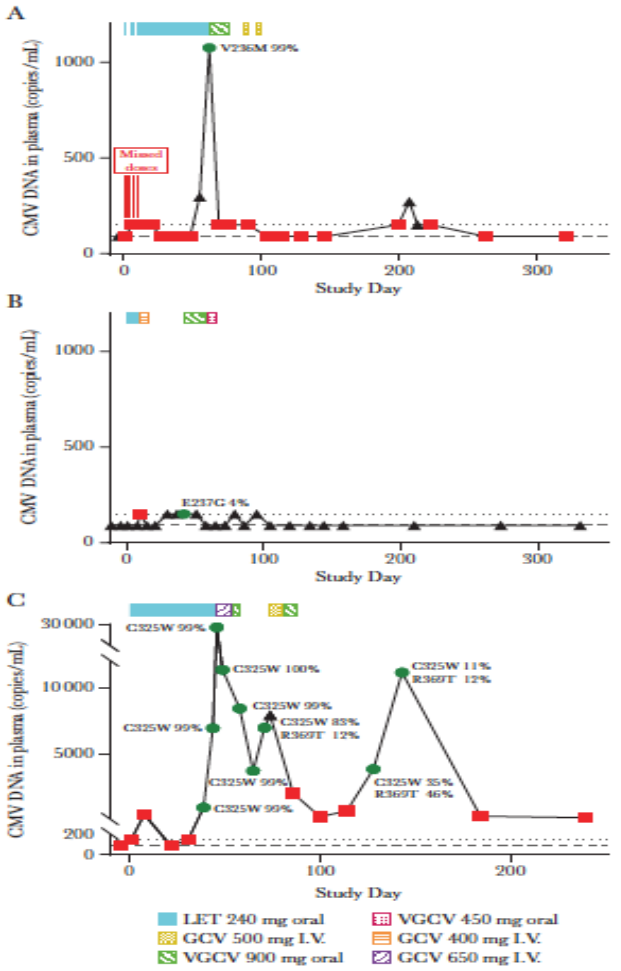


Figure 3. Profile of 3 subjects with letermovir (LET) resistance-associated variants (RAVs). (A) Subject 1; (B) Subject 2; (C) Subject 3. Bars along the top represent anti-cytomegalovirus (CMV) medications (■ = LET, 240 mg oral; ▨ = ganciclovir, 650 mg intravenous (I.V.); ▩ = ganciclovir, 500 mg I.V.; ▤ = ganciclovir, 400 mg I.V.; ▧ = valganciclovir, 900 mg oral; ▦ = valganciclovir, 450 mg oral). The length of each bar indicates the duration of therapy; gaps reflect periods when no anti-CMV medication was administered. Horizontal lines indicate the limit of CMV deoxyribonucleic acid (DNA) detection (dashed line, 91 copies/mL) and quantitation (dotted line, 151 copies/mL). Symbols reflect the outcome from CMV UL56 genotypic analysis: genotyping was either attempted and successful (●); attempted and unsuccessful ■; or not attempted (▲). Text labels adjacent to selected symbols indicate specific

Conclusion (1): utiliser la virémie de façon optimale

Même matrice et si possible même technique

Conserver une surveillance de la virémie même sous prophylaxie et à l'arrêt de la prophylaxie pour détecter les rebonds

En cas de charge virale faible isolée sous prophylaxie

Ne pas arrêter le traitement mais rechercher une augmentation de la charge virale et doser le letermovir

Pas de facteur clair permettant de trier les patients à risque : tt DNASe? Plutôt surveiller la charge virale et évaluer l'immunité du patient

Si la virémie persiste ou augmente : penser à rechercher une résistance => envoi prélèvements au CNR

Conclusion (2) prévenir et gérer les résistances au letermovir

Au cours de la prophylaxie :

La résistance est rare en prophylaxie primaire (<1%) moins rare en prophylaxie secondaire (<5%)

Au cours des traitements curatifs Hors AMM jusqu'à 7% en cas d'échappement thérapeutique

⇒Diminuer le plus possible la charge virale avant traitement

⇒Eventuellement associer un antipolymerase les premiers jours

⇒dose de charge (reco CNR)

Pour prévenir les résistances

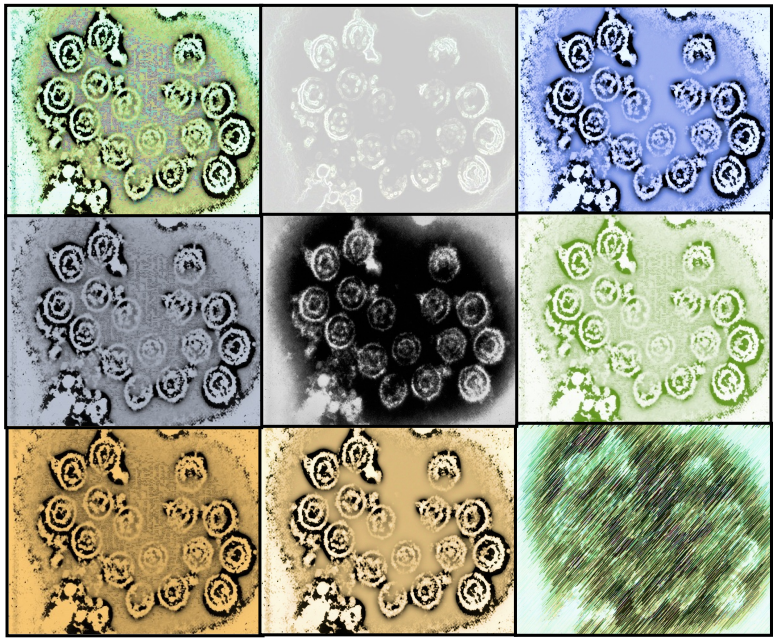
=>ne pas interrompre le traitement et ne pas sous doser

⇒Passer sous forme IV si pb d'absorption

⇒Demander des dosages plasmatiques

En cas de résistance isolée au letermovir tous les autres antiviraux peuvent être utilisés

Remerciements

- SFGM -TC
- Centres NaViRe
- CNR CMV

Besançon
Saint Etienne
Poitiers
Bordeaux
Grenoble
Clermont Ferrand
Angers
Lyon
Nancy
St Antoine Paris
Montpellier
Rouen
Amiens
Limoges