



L'infection à CMV chez le transplanté : quelles options en cas de résistance ou situation réfractaire ?

Sophie Alain

CHU de Limoges



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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

- **Intervenant** : Alain Sophie
- **Titre** : L'infection à CMV chez le transplanté : quelles options en cas de résistance ou situation réfractaire ?

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

Le CMV en greffe d'organe

Principal facteur de risque :
Statut CMV D+/R-

La réactivation du CMV favorise
Le rejet de greffe
La dysfonction du greffon
Les infections opportunistes

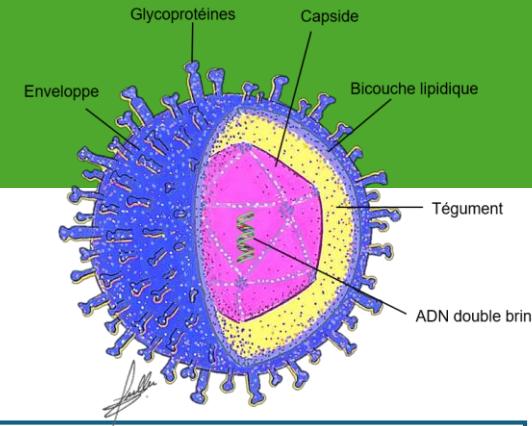


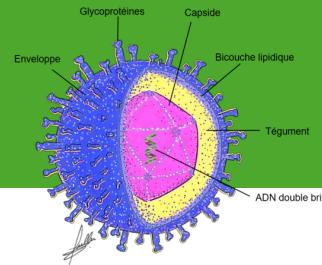
Table 1. Incidence of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation⁴

Organ	Infection	Disease
Kidney	8%–32%	8%
Heart	9%–35%	25%
Liver	22%–29%	29%
Lung or heart/lung	39%–41%	39%
Pancreas or kidney/pancreas	50%	50%

Adapted with permission from McDevitt LM. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:S3–S9.

Fréquence des manifestations cliniques selon l'
organe transplanté **hors prophylaxie** (Snydman et al.,

CMV et allogreffe de cellules souches



- ❖ **Le principal facteur de risque d'infection à CMV est le statut CMV positif du receveur**
- ❖ Prévalence d'infection à CMV : R+ 60%, 10% D+R-, et 1-4% R-D- (contexte de primo-infection)
- ❖ Facteurs de risque :
 - patient R+, greffe avec incompatibilité HLA, utilisation d'une T-déplétion (par sérum anti-lymphocytaire ou cyclophosphamide post greffe), survenue d'une GVH requérant une corticothérapie systémique.
- ❖ Conséquences :
 - maladie à CMV (en l'absence de traitement préventif, entre 45 et 60 j après la greffe) 16% des R+
 - Colite > pneumonie interstitielle hypoxémiant de mécanisme viral et immunologique > hépatite > atteintes rénales > rétinites > atteintes du système nerveux central
- ❖ Diagnostic difficile (GVH)



Original Clinical Science—General



The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation

Camille N. Kotton, MD,¹ Deepali Kumar, MD,² Angela M. Caliendo, MD, PhD,³ Shirish Huprikar, MD,⁴ Sunwen Chou, MD,⁵ Lara Danziger-Isakov, MD, MPH,⁶ and Atul Humar, MD,⁷ on behalf of The Transplantation Society International CMV Consensus Group

Clinical Infectious Diseases

INVITED ARTICLE

IMMUNOCOMPROMISED HOSTS: David R. Snydman, Section Editor

Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials

Per Ljungman,^{1,2} Michael Boeckh,^{3,4} Hans H. Hirsch,⁵ Filip Josephson,⁶ Jens Lundgren,⁷ Garrett Nichols,⁸ Andreas Piki,⁹ Raymond R. Razonable,¹⁰ Veronica Miller,¹¹ and Paul D. Griffiths,¹² for the Disease Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum^{*}

¹Departments of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Hematology, Karolinska University Hospital, Solna, ²Division of Hematology, Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institute, Stockholm, and ³Swedish Medical Products Agency, Uppsala, Sweden, ⁴Center for Infectious Diseases and Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, and ⁵Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, ⁶Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Lund University Hospital, Lund, Sweden, ⁷Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ⁸Merck, Inc, Durham, North Carolina, ⁹Division of Animal Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, ¹⁰Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, William J. von Leipzig Center for Transplantation and Clinical Regeneration, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, ¹¹Forum for Collaborative HIV Research, University of California, Berkeley, and ¹²Institute for Immunity and Transplantation, University College London Medical School, United Kingdom

^{*}Departments of Allogeneic Stem Cell Transplantation and Hematology, Karolinska University Hospital, Solna, ²Division of Hematology, Department of Medicine, Huddinge, Karolinska Institute, Stockholm, and ³Swedish Medical Products Agency, Uppsala, Sweden, ⁴Center for Infectious Diseases and Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, and ⁵Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, ⁶Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Lund University Hospital, Lund, Sweden, ⁷Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, ⁸Merck, Inc, Durham, North Carolina, ⁹Division of Animal Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, ¹⁰Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, William J. von Leipzig Center for Transplantation and Clinical Regeneration, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, ¹¹Forum for Collaborative HIV Research, University of California, Berkeley, and ¹²Institute for Immunity and Transplantation, University College London Medical School, United Kingdom

IDSAs

hivma

OXFORD

Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)

Per Ljungman, Rafael de la Camara, Christine Robin, Roberto Crocchiolo, Hermann Einsele, Joshua A Hill, Petr Hubacek, David Navarro, Catherine Cordonnier, Katherine N Ward, on behalf of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group^{*}

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

IDSAs
Infectious Diseases Society of America

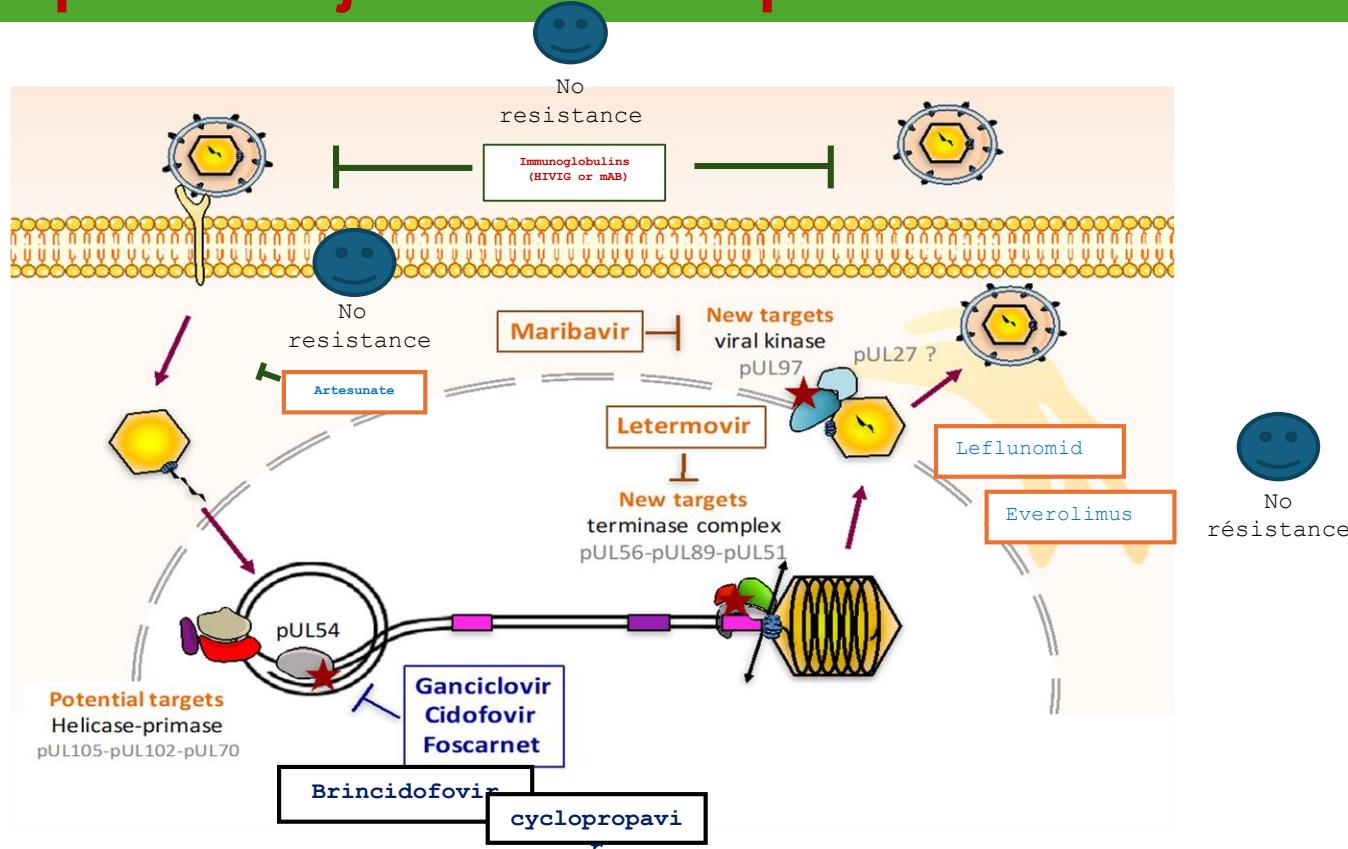
hivma
hiv medicine association



Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum

Per Ljungman,^{1,2,3} Roy F. Chemaly,² Fareed Khawaya,³ Sophie Alain,⁴ Robin Avery,⁵ Cyrus Badshah,⁶ Michael Boeckh,^{7,8} Martha Fournier,⁹ Aimee Hodowance,¹⁰ Takashi Komatsu,¹⁰ Ajit P. Limaye,¹¹ Orial Manuel,¹² Yoichiro Natori,¹³ David Navarro,^{14,15} Andreas Piki,¹⁶ Raymond R. Razonable,^{16,17} Gabriel Westman,^{18,19} Veronica Miller,²⁰ Paul D. Griffiths,²¹ and Camille N. Kotton,²² for the CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum

Antiviraux directs et indirects disponibles en 2025: nouvelles thérapeutiques et adjuvants de la réponse antivirale



2018-2024 : Développements cliniques des nouveaux antiviraux

Clinical trials for prophylaxis

Letermovir 100j HCT

Prophylaxis PH III study 350p
(Marty et al. NEJM2017)

AMM100J

Letermovir 200j HCT

Prophylaxis
(Russo et al. Lancet Haematol
2023)

Letermovir 200j KT

Prophylaxis PH III study
350p

AMM200J

AMM
prophylaxie
480 ou
240mg/j 200j
HCT R+, KT
D+/R-

Clinical trials for preemptive treatment

Aurora HCT

Maribavir Preemptive PH III study
(Papanicolaou et al., 2024, Chou et al., 2024)

ATU/NPP survey

Maribavir

Brincidofovir

Letermovir

CMV-IgG

Maribavir

Maribavir PUT

Novembre 2021 - 11 avril
2023

Clinical trials for refractory /resistant patients

Solstice (2017-20)

Maribavir PH III study 350p
(Avery, et al., CID 2021, Chou
et al. IIP 2022)

AMM 8

semaines

AMM chez les
refractaires
/
resistants
400mg x 2 8
sem

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

Poids de la résistance et facteurs de risque

Résistance aux antipolymérases

Des patients fragiles, une réponse immune souvent insuffisante pour contrôler la réPLICATION

La présence d'une souche résistante augmente la morbidité et la mortalité et la toxicité, notamment rénale des alternatives antivirales de première ligne cidofovir et foscarnet.

En cas d'infection à CMV traitée par antipolyméra

VIH <100CD4/mm³ : 7% après 3 mois 24% après 9 mois de tt
Transplantation d'organe solide :

5-12%

12-15% en cas de maladie à CMV

Jusqu'à 18% en greffe pulmonaire

Jusqu'à 31% en greffe d'intestin ou multiviscérale

Sous prophylaxie, Valaciclovir 4%, valganciclovir (en greffe rénale D+/R-)

Greffé de cellules souches hématopoïétiques :

0-10%

jusqu'à 14% chez les receveurs CMV positifs de greffes T déplétées



ORIGINAL RESEARCH
published: 22 June 2022
doi: 10.3389/hi.2022.103321

Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients: A Pre-COVID-19 Survey From the Working Group of the European Society for Organ Transplantation

Paolo Antonio Grossi^{1}, Nassim Kamar², Faouzi Saliba³, Fausto Baldanti^{4,5},
Jose M. Aguado⁶, Jens Gottlieb⁷, Bernhard Banas⁸ and Luciano Potena⁹*

Ganciclovir resistance was considered a relevant issue in current CMV management by only 57% of respondents (128 scored ≥ 5 on a 7-point scale; mean score 4.75). Conversely, when asked about relevant issues for future research, 169 (75%) respondents said that improvement of strategies to manage CMV resistance would be relevant (mean score, 5.29).

Lurain 2004, Environ 1% de résistance parmi les transplantés données francaises du réseau CNR 2021, Boivin 2010, Boivin 2012, Schubert BMJ 2013, Schmueli 2013, Kotton 2013, Campos 2016, Fisher 2017, Kotton 2017, Chou 2020, Piret and Boivin, 2019, Tamzali 2024, et données du CNR en cohortes et en vraie vie.

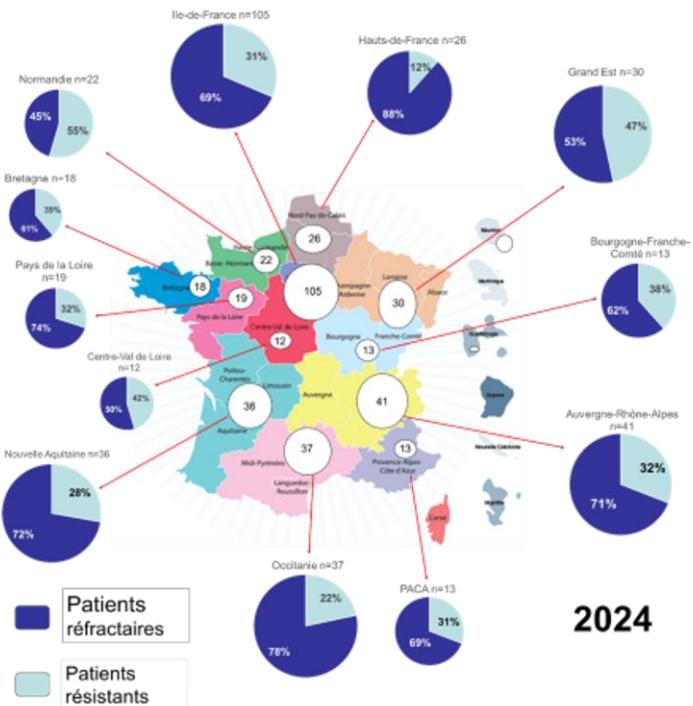
Données des cohortes françaises agrégées 2006-2018 : 1027 patients traités pour infection à CMV

- ❖ Lors d'une infection à CMV traitée :
- ❖ l'incidence des infections **réfractaires** est **8.67 /100 personne-an** avec un risqué cumulé à 2 ans de **15.91%**. L' Incidence de la **résistance** est de **3.96 /100 personne-an** et le risqué cumulé à 2 ans est de **7.62%**.
- ❖ L'incidence reste stable avant et après l'introduction du val/ganciclovir en prophylaxie universelle.
- ❖ Le traitement de l'infection à CMV ou de la maladie n'a pas changé pendant cette période :
1) ganciclovir, 2) foscarnet ou cidofovir
- ❖ **A la première recherche de résistance** : 80% étaient résistants au ganciclovir (mutations de UL97)
 - ❖ 6,5% au foscavir
 - ❖ 14,5 % au cidofovir



(mutations de la polymerase UL54)

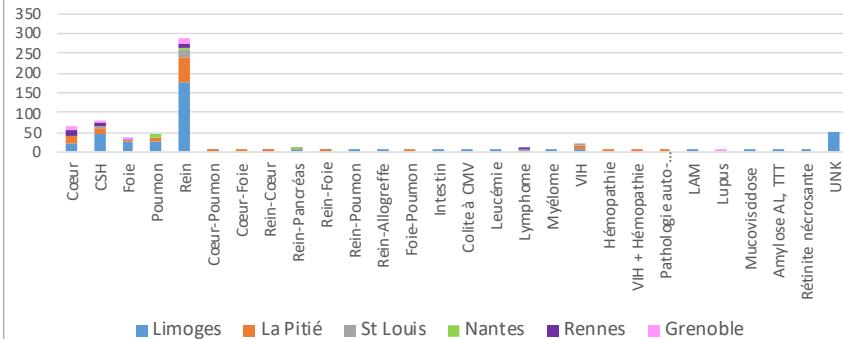
Infections réfractaires et résistantes en France en 2024 :



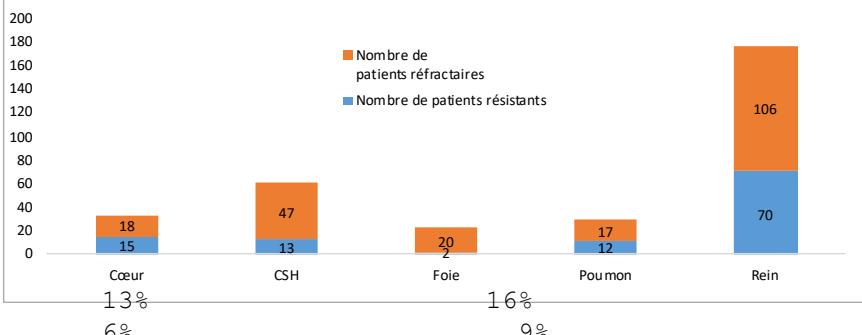
données du CNR sur 622 génotypes = 390 patients réfractaires

134 patients résistants (33%)

Recherches de résistance par SOT, CSH et pathologies, réalisées en 2024, tous centres cofondus



Proportion de patients résistants et réfractaires par type de greffe, tous centres confondus



Facteurs de risque d'émergence de résistance

- ❖ Risque élevé d'infection/maladie à CMV
- ❖ Exposition prolongée/inadéquate au traitement , changements itératifs de dose ou de traitement
- ❖ Immunodépression profonde : Apport des tests immunologiques?

Résistance aux antiviraux

Recommandations 2024 SOT/HSCT

- ❖ Définitions mises à jour CMV réfractaire au traitement ⁽¹⁾
 - Baisse de charge virale circulante $<1 \log_{10}$ après ≥ 2 semaines de traitement
 - Maladie à CMV apparaissant ou évoluant après plus de deux semaines de traitement
- ❖ L'infection/maladie résistante au traitement est une infection/maladie réfractaire avec un virus résistant identifié par un génotype de résistance
- ❖ L'antiviral doit être modifié sans attendre le résultat du génotype
- ❖ Le traitement est modifié avec baisse de l'immunosuppression et/ou ajout d'un immunosuppresseur anti-CMV puis adapté sur le genotype
- ❖ Maribavir est le traitement de première intention des infections réfractaires notamment en cas de résistance aux autres antiviraux. Surtout en cas de charge virale faible ou modérée.
- ❖ La résistance au maribavir est possible en cas de rechute ou de persistance de la charge virale et doit être recherchée par génotypage de résistance.

1. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, et al. CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. Clin Infect Dis. 2024 Sep 26;79(3):787-794.

Bien identifier les patients porteurs d'une résistance virologique

Indications du génotypage de résistance

Quand demander un génotypage?

Clinical Infectious Diseases

SPECIAL SECTION/INVITED ARTICLE



hivma
Infectious Diseases Society of America



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 Raymond R. Razonable,⁶ Kathleen M. Mullane,⁷ Camille Kotton,⁸ Jens Lundgren,⁹ Takashi E. Komatsu,¹⁰ Peter Lisczka,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
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 ababolism (eg, UL97-mediated phosphorylation of ganciclovir), the antiviral drug target (eg, UL54, UL97, UL56/69/51), or compensation for antiviral inhibition of biological function (eg, UL27).

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

Répéter le
génotypage si la
réPLICATION
persiste

❖ 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)

- **Revu 2023: augmentation ou persistance** de la charge virale plus de deux semaines si patient déjà exposé au traitement

(International consensus 2017 and IDSA recommendations revues 2023)

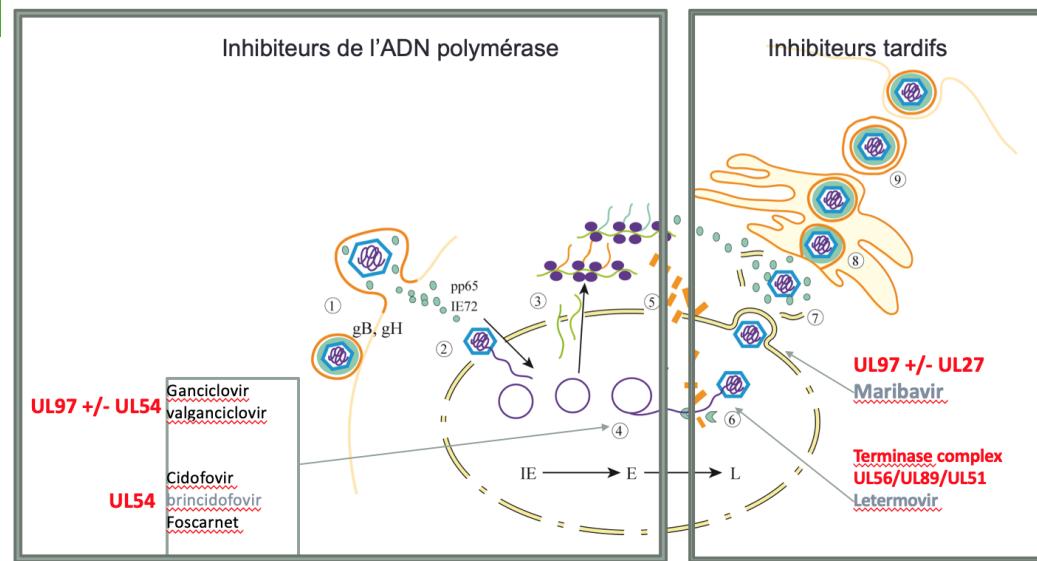
❖ Résistance : présence d'une mutation de résistance diminuant la sensibilité à un

Quelles méthodes pour détecter les résistances?

- ❖ **génotype de résistance:**
- ❖ Séquençage des gènes-cible **UL97/UL27+UL54 +/- UL56-89-51** dans leur totalité
- ❖ Applicable à tout prélèvement de charge virale suffisante (associer sang et localisation si maladie à CMV)
- ❖ Nécessité d'informations cliniques sur le traitement reçu et la charge virale (>1000 UI/mL)
- ❖ Sensibilité :
 - 17-20%, résultats dans les 3-5 jours.
 - 5-17% si NGS mais coût +/- temps d'analyse supérieur et standardisation nécessaire
 - Echecs liés à la fragmentation de l'ADN CMV dans plasma, LCR, Hu Aqueuse
- ❖ **SIGNALER les nouvelles mutations au CNR => phénotypage sur bacmides recombinants.**

=> alimentation de la base de référence internationale

(Kotton et al Transpl. 2025, Chou S. Antiviral res. 2020, Tilloy et al., Antiviral res; 2024, Truffot et al., JcV 2025)



Herpesvirus Antiviral Resistance Database

English

CNR Website Home Login Data Tools Contact Notice Last update : Thu 27 Jul 2023

All data

Click on the links below to go to the corresponding section. Access an element of the section to get detailed information. Search for a specific element in the section using the search bar.

Mutants Antivirals Genes Proteins Viruses References Journals Authors

Traduction clinique des résultats du génotypage

Essentiellement applicable au Val/ganciclovir pour lequel les mutations de bas n

Interpretation of EC50 ratios (fold-increases) for GCV/vGCV/MBV

- **EC50 ratio <2.0:** Does not affect utility of drug.
MBV hypersensitivity of GCV mutations UL97 M460V/I may favor its use.
- **EC50 ratio 2.0 to 4.9:** Possible continued use of current drug, with careful monitoring for new resistance mutations. Ganciclovir dosage can be increased if tolerated.
MBV efficacy for UL97 F342Y (ratio 4.5) is not documented.
- **EC50 ratio 5.0 to 15:** Therapeutic efficacy of the drug is much decreased (response rate less than half of usual); strongly recommend an alternative therapy.
- **EC50 ratio >15:** Expect no therapeutic efficacy at this level of resistance.
Examples are GCV resistance mutations in both UL97 and UL54, and common MBV mutations UL97 T409M, H411Y and C480F.

 Herpesvirus Antiviral Resistance Database

English

CNR Website Home Login Data Tools Contact Notice Last update : Thu 21 Mar 2024

All data

Click on the links below to go to the corresponding section. Access an element of the section to get detailed information. Filter the elements in the section using the filter bar.

Mutants Antivirals Genes Proteins Viruses References Journals Authors

Résistance aux antiviraux

Recommendations 2024 SOT/HSCT

- ❖ Définitions mises à jour CMV réfractaire au traitement ⁽¹⁾
 - Baisse de charge virale circulante $<1 \log_{10}$ après ≥ 2 semaines de traitement
 - Maladie à CMV apparaissant ou évoluant après plus de deux semaines de traitement
- ❖ L'infection/maladie résistante au traitement est une infection/maladie réfractaire avec un virus résistant identifié par un génotype de résistance
- ❖ L'antiviral doit être modifié sans attendre le résultat du génotype
- ❖ Le traitement est modifié avec baisse de l'immunosuppression et/ou ajout d'un immunosupresseur anti-CMV puis adapté sur le génotype
- ❖ **Le maribavir est le traitement de première intention des infections réfractaires notamment en cas de résistance aux autres antiviraux. Surtout en cas de charge virale faible ou modérée.**
- ❖ **La résistance au maribavir est possible en cas de rechute ou de persistance de la charge virale et doit être recherchée par génotypage de résistance.**
- ❖ **Le letermovir n'est pas recommandé pour le traitement des infections résistantes en raison de l'émergence rapide de mutations de haut niveau de résistance dans UL56**

1. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, et al. CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. Clin Infect Dis. 2024 Sep 26;79(3):787-794.

Letermovir

- ❖ Une molécule spécifique du CMV
- ❖ 1000 x plus efficace que le ganciclovir *in vitro*
- ❖ IC50 $2,2 \pm 0,7$ nM (extrêmes : 0,14 à 6,1 nM) (mais concentrations cliniques efficaces 1mg/L-13mg/L)
- ❖ Administration 1x/J
- ❖ AMM prophylaxie primaire chez les greffés à haut risque
- ❖ La co-administration de ciclosporine, l'insuffisance hépatique sévère et l'insuffisance rénale modérée à sévère augmentent la concentration plasmatique du letermovir
- ❖ => diminuer les doses ...sans oublier de les réajuster... et ne pas oublier plus d'une prise
- ❖ **Blips sous letermovir** : ne sont pas associés à une résistance=> poursuivre le traitement
- ❖ Augmentation de charge virale >3 log OUI rechercher une résistance

Résistance au letermovir

- ❖ **Sous prophylaxie primaire** par letermovir les résistances sont rares: **0-0,8%**
 - Cohorte Française NaViRe Prevalence globale 3/389 (0,7%) tous hors prophylaxie primaire et CV>3logU/mL
 - 2018-2022 : 20 patients recensés résistants au LTV en prophylaxie primaire en France
 - 0% en prophylaxie en SOT versus 12% ValGCV (modifications de doses et arrêt de tt) .
- ❖ **Prophylaxie secondaire** (ATU France HSCT) : (n=4/80) **5%**
- ❖ **Traitemen curatif** : **>7%** multiples case reports émergence rapide de résistance, toujours avec des CV >3 logs => non recommandé en traitement curatif des infections résistantes.

Maribavir

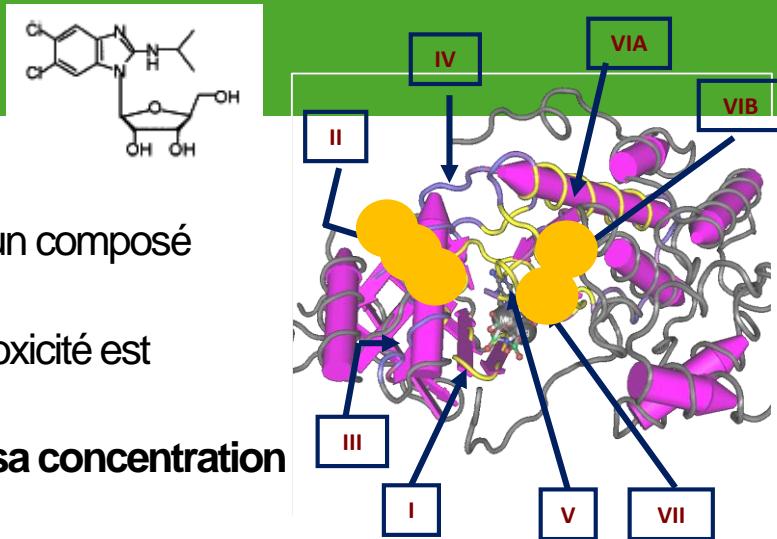
Spécifique du CMV et faible toxicité

- Demi-vie courte (2x par jour) rapidement métabolisée en un composé moins actif et non cytotoxique
- Pas besoin d'adaptation de la fonction rénale, et la myélotoxicité est exceptionnelle.

Mais il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et sa concentration ophthalmique est faible.

Simple d'utilisation

- Biodisponibilité orale (pas d'IV), peut être écrasé pour la sonde gastrique.
- Pas d'interaction/compétition avec d'autres médicaments (sauf le ganciclovir) mais interaction possible avec les taux sanguins de tacrolimus
- effet synergique ou additif (foscarnet, inhibiteurs de terminase, HIVIG, artésunate)

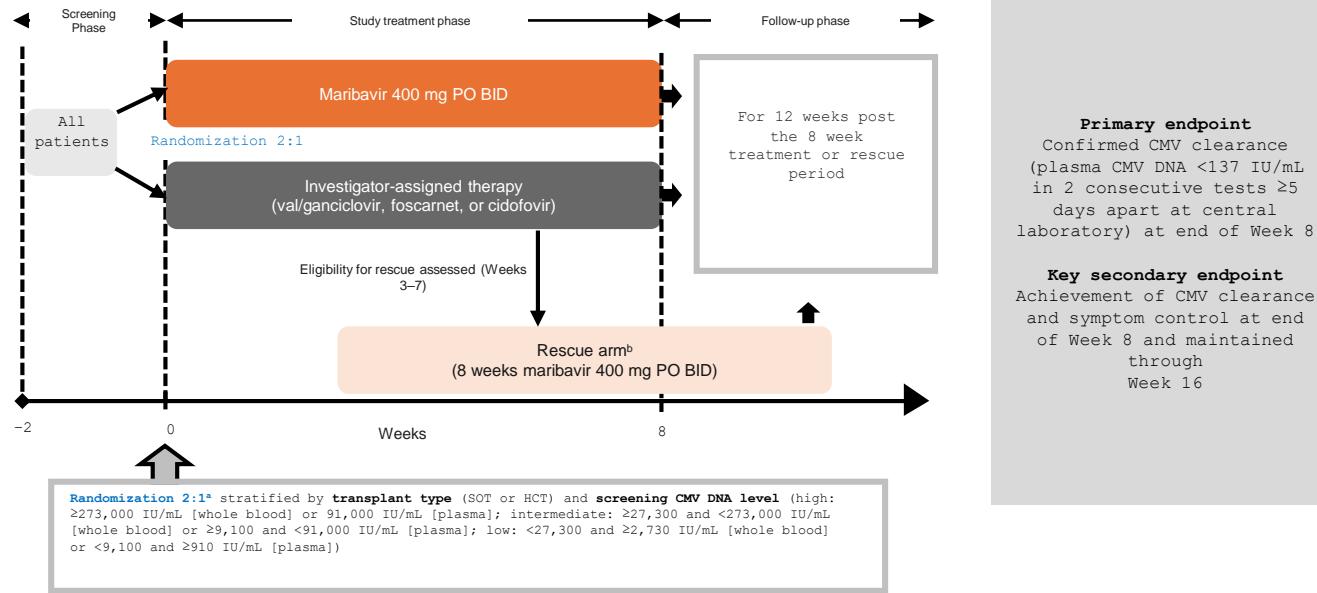


(Illustration originale CNI)

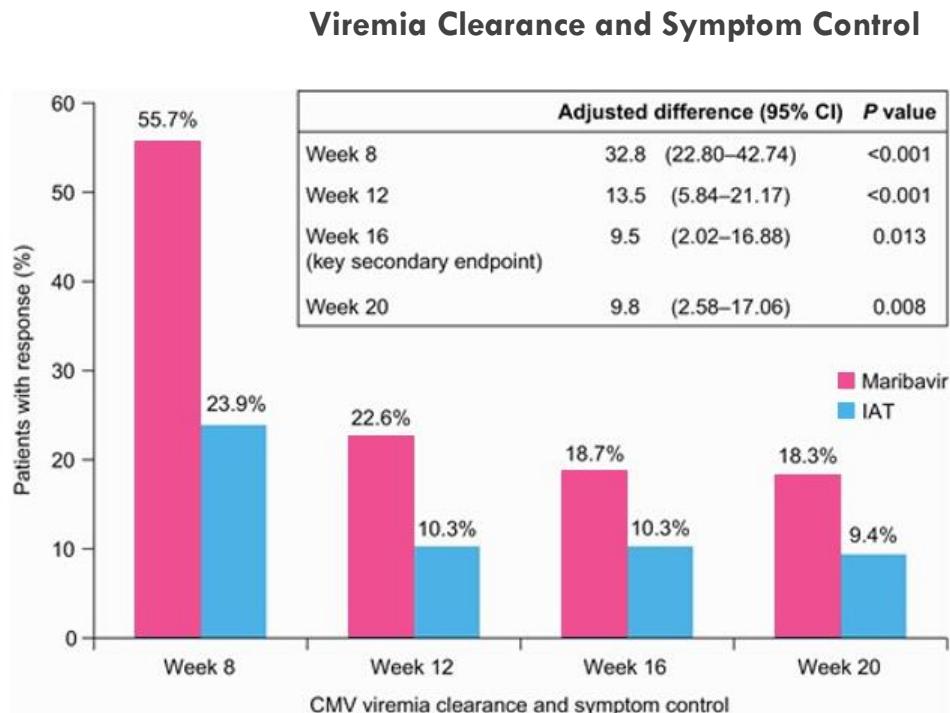
Chou et al. *Antiviral res.* 2020

Santos Bravo et al., *JID* 2021

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



Maribavir Phase 3 : Resultats



Supériorité du maribavir sur les critères secondaires (toxicité hématologique et rénale)

Résistance 26-28% (non réponse ou de rechute),

Rares mutations de résistance émergeant sous GCV, à rechercher avant traitement par genotype de résistance

Effets secondaires : aucun EIG

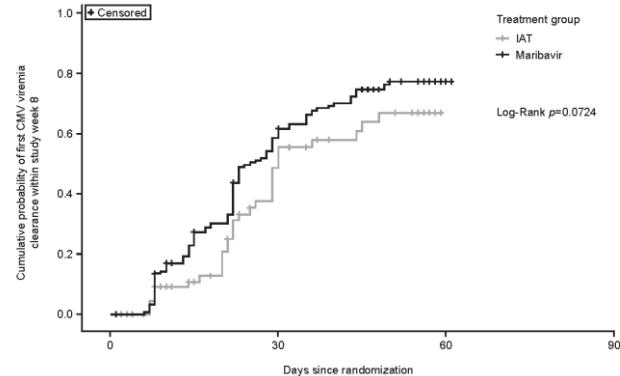
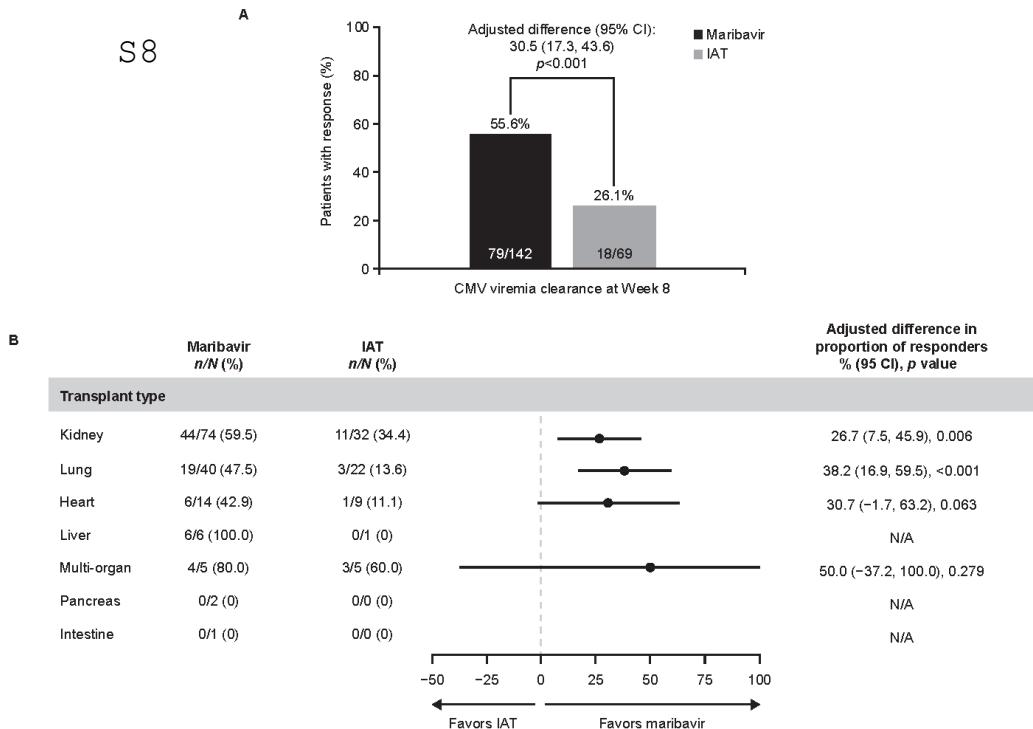
Preferred term, n (%) of patients	Maribavir (n=234)	IAT (n=116)	By drug (IAT arm) ^a		
			Val/ganciclovir (n=56)	Foscarnet (n=47)	Cidofovir (n=6)
Dysgeusia	84 (35.9)	1 (0.9)	1 (1.8)	0	0
Nausea	20 (8.5)	11 (9.5)	1 (1.8)	8 (17.0)	1 (16.7)
Vomiting	18 (7.7)	5 (4.3)	0	4 (8.5)	1 (16.7)
Diarrhea	9 (3.8)	6 (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.

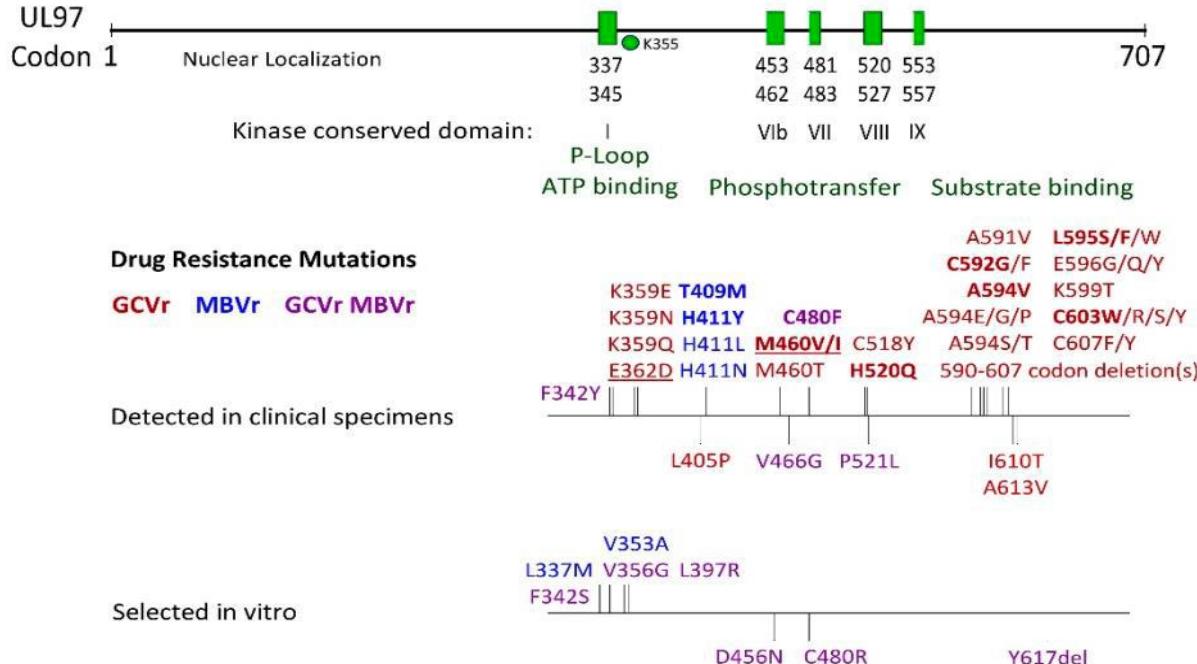
^aData for patients who received >1 investigator-assigned therapy (n=7) are not presented. IAT, investigator-assigned therapy; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Sous-population des receveurs d'organe



Chez les transplantés pulmonaires
Une négativation plus rapide de la virémie
Mais des résistances ou des rechutes et à S16 : 13,4% vs 11,6%
Et 28% d'émergence de résistances

Mutations pouvant impacter l'utilisation du maribavir



Fréquence des résistances au maribavir ?

Etude Aurora en ***traitement préemptif 8 semaines double aveugle*** : 10% versus 2,5% pour le valGCV

Etude Phase III en ***traitement des infections réfractaires 8 semaines*** : 26% (Phase II 16%) et jusqu'à 11,7 % si rechute

Traitement des infections réfractaires en vraie vie (PUT, et Etude retrospective France) données en cours de publication :

PUT : 79 patients traités par MBV: 84,8% SOT; 15,2% SCT

Efficacité 53% durée moyenne avant clearance 59 j

Emergence de résistance 13,9%

Données rétrospectives France en transplantation rénale : 19,3%, 21,4% en cas de récurrences

SUSPICION OF REFRACTORY OR RESISTANT CMV

Switch drug class

Ask for resistance genotyping

Reduce immunosuppression, if possible

Refractory CMV
without known
resistant mutations

Optimization of
VGCV/GCV³ dosage

Switch to MBV^{3,4} as
next option

Investigative agents,
including CMV T-cells

UL97 mutations

High level¹
resistance to GCV

Low level¹
resistance to GCV

Resistance
to MBV⁵

MBV⁴ as first line if risk of toxicity except
neurologic or ophthalmic disease
And in combination if life-threatening
disease or high CMV viral loads

FOS or CDV³ as next option

High dose GCV²

GCV,⁷ FOS
or CDV
as next
option

UL54 mutations

Resistance to
GCV and FOS³

Resistance to
GCV and/or
CDV

Resistance to
FOS

Resistance to GCV,
FOS, and CDV

MBV⁴ if risk of toxicity except
neurologic or ophthalmic disease
and in combination if life
threatening disease or high CMV
viral loads

Seek special access or trial
participation for investigative
agents, including CMV T-cells

Stop FOS &
start GCV dose
5mg/kg q12h
or Maribavir

MBV⁴
Consider adding
alternative agents
such as CMV T Cells
when available

Investigative
agents,
including
CMV T-cells.

Investigative
agents including
CMV T-cells.

1. Low-level resistance to GCV: mutations that increase IC50 more than 2-fold and less than 5-fold. High level resistance is more than 5-fold.

2. High dose GCV: 7.5mg-10mg/kg q12h as tolerated, if CMV disease not present.

3. GCV: Ganciclovir, VGCV: Valganciclovir, FOS: Foscarnet, CID: cidofovir, MBV: Maribavir.

4. Maribavir: check for pre-existing resistance mutations by resistance genotyping. Combination of maribavir and (val)ganciclovir is not recommended.

5. If given as first line treatment

6. Alternative agents: leflunomide or artesunate, donor lymphocytes (under evaluation or other CMV-activated T-cells...).

7. Check for infrequent but possible cross-resistance.

Que peut on proposer au delà des AMM et des recommandations ?

❖ Prévenir l'échappement thérapeutique :

- Everolimus: diminue les infections à CMV en greffe rénale (étude everCMV) et cardiaque
- Cytotect ? Peu de données, traitement au long cours, CV<4log, adjuvant
- Associations de molécules: maribavir + foscarnet en cas de charge virale élevée

❖ Prévenir les rechutes :

- Prolonger l'administration du maribavir jusqu'à clearance complète de la viremie
- Prophylaxie secondaire en cas de non réponse cellulaire anti-CMV (pas d'étude randomisée)
- Place du letermovir
- Avec dose de charge letermovir si relai thérapeutique post foscarnet pour toxicité
- Vaccin?

Améliorer l'efficacité du Maribavir intérêt des dosages plasmatiques?

- ❖ Administration orale => 2 xJ
- ❖ Concentrations plasmatiques proportionnelles à la dose administrée jusqu'à 600mg => dose max 600mg x 2
- ❖ Pas d'influence de la clairance virale,
- ❖ Pas d'effets secondaires hormis dysgueusie proportionnelle à la dose

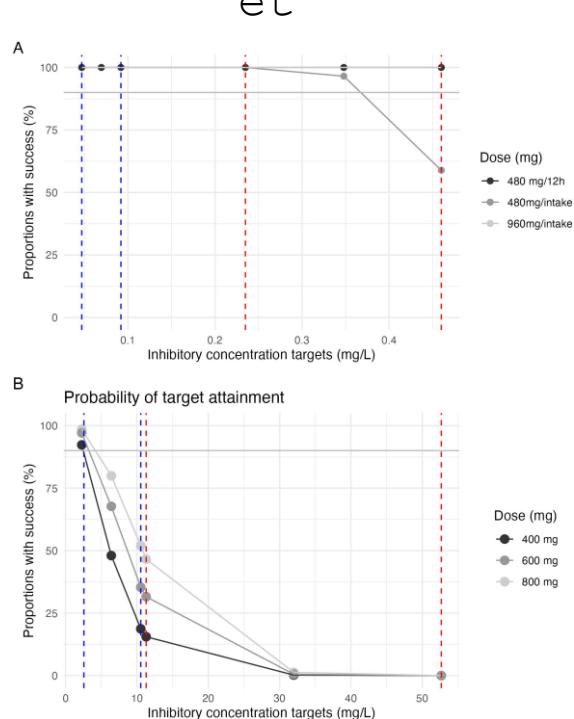
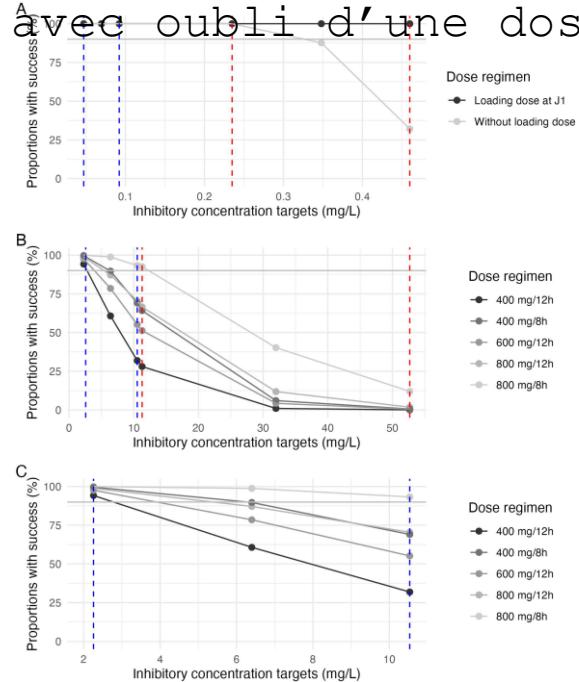
Marge thérapeutique plasmatique: après 400 mg x2/j par voie orale, à l'état d'équilibre

$$C_{min}(C12h) = 3,0 \text{ mg/L} \quad C_{max}(C1-3h) = 16,7 \text{ mg/L}$$

Objectif de C_{min} pour CMV résistants : $\sim 28 \mu\text{M}$ (EC50 maxi) soit **10,5 mg/L**

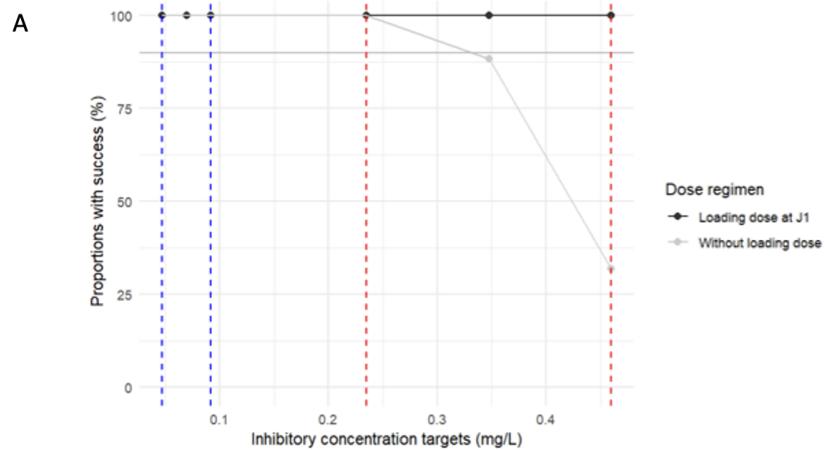
Modélisation maribavir

10 000 simulations sans oubli
avec oubli d'une dose



Intérêt théorique d'une dose de charge pour le letermovir notamment si relai en prophylaxie secondaire?

Probabilité d'atteindre la cible avec et sans dose de charge



Modélisation à partir des données de la littérature sur 1000 dosages

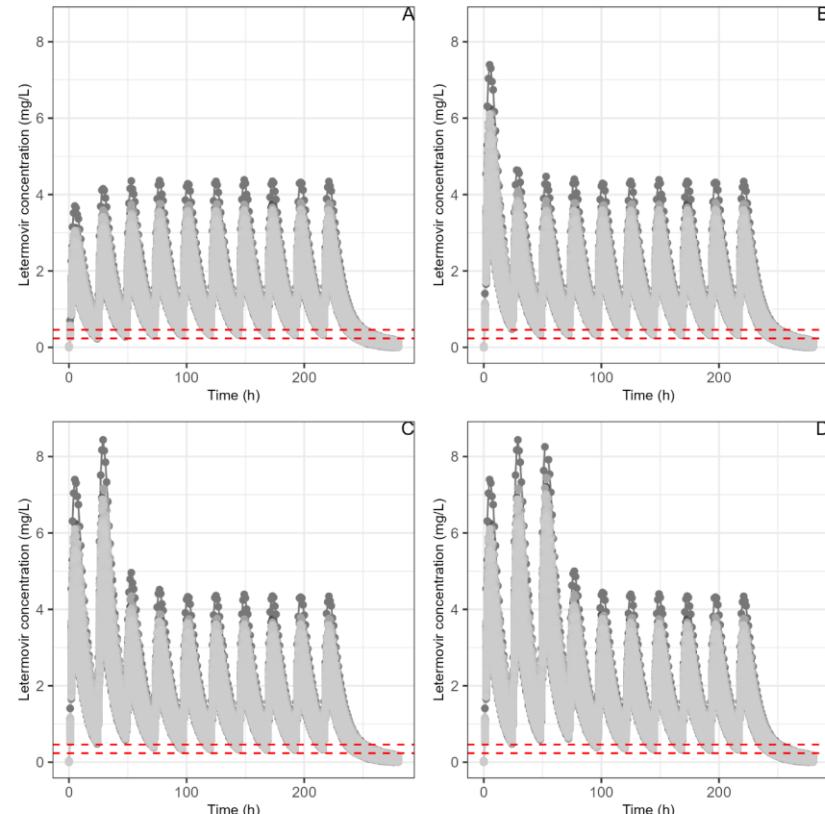
A: without loading dose;

B : loading dose on day 1 of initiation treatment,

C : loading dose on day 1- day 2 of initiation treatment,

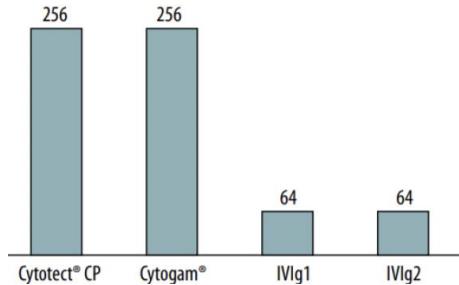
D : loading dose from day1 to day 3 of initiation treatment;

The red dashed lines represent the $5 \times IC50$ range.



Les immunoglobulines hyperimmunes anti-CMV (HIVIG)

Pool de plasma enrichi
En immunoglobulines polyclonales anti CMV



Fort pouvoir
neutralisant



- Active la lyse des virions par le complément
- Active la cytotoxicité Complément dépendante
- Active la cytotoxicité anticorps dépendantes (ADCC)

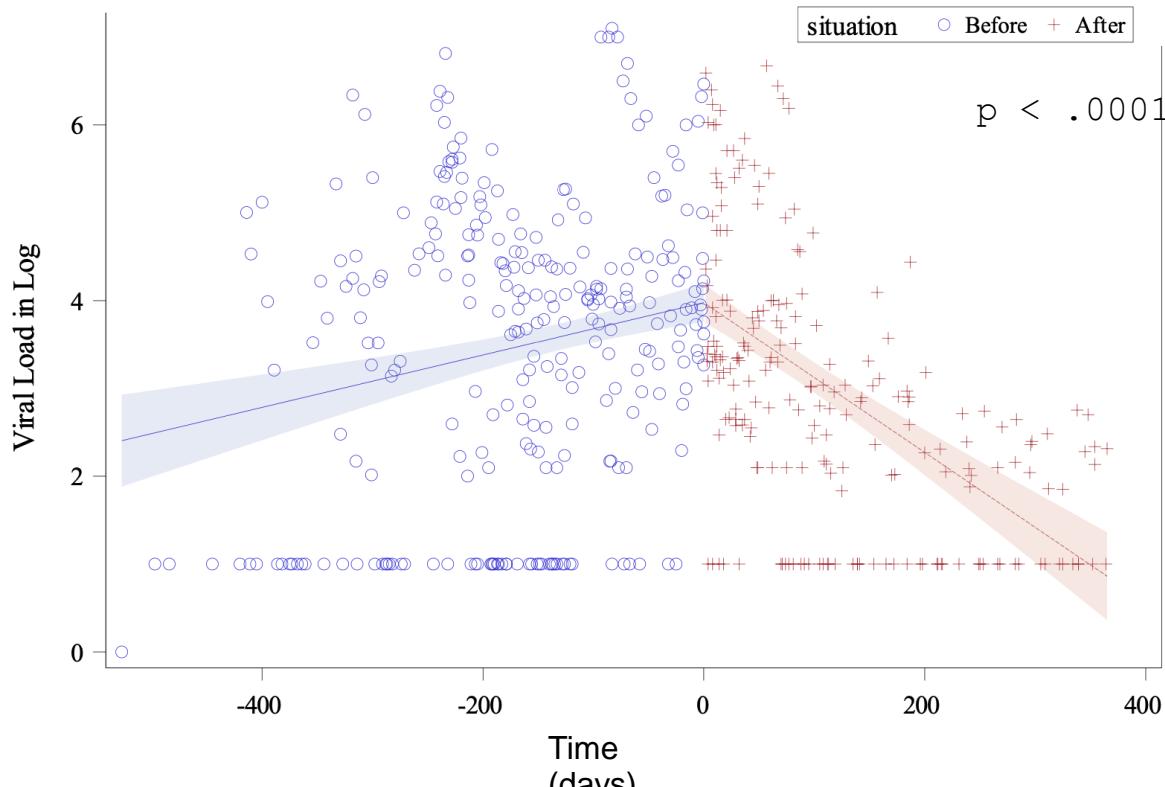
ETC...

(Germeer et al. 2016)

(Kazatchkine MD et al. *N Engl J Med.* 2001 Carbone et al., *TID* 2016)

Effet des HIVIG sur la charge virale a long terme

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**

Conclusion : gérer la résistance aux antiviraux

- ❖ L'infection/maladie résistante au traitement est une infection/maladie réfractaire avec un virus résistant identifié par un génotype de résistance
- ❖ L'antiviral doit être modifié sans attendre le résultat du génotype mais le génotype doit être immédiatement demandé
- ❖ Le traitement est modifié avec baisse de l'immunosuppression et/ou ajout d'un immunosupresseur anti-CMV puis adapté sur le génotype
- ❖ Maribavir est le traitement de première intention des infections réfractaires notamment en cas de résistance aux autres antiviraux. Surtout en cas de charge virale faible ou modérée.
- ❖ La résistance au maribavir est possible en cas de rechute ou de persistance de la charge virale et doit être recherchée par génotypage de résistance
- ❖ Pour consolider le traitement antiviral une prophylaxie secondaire peut être proposée

1. Ljungman P, Chemaly RF, Khawaya F, Alain S, Avery R, et al. CMV Definitions Working Group of the Transplant Associated Virus Infections Forum. Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clin Infect Dis*. 2024 Sep 26;79(3):787-794.

Les adaptations des doses et des rythmes d'administration sont à évaluer pour le maribavir

A vaccine against cytomegalovirus: how close are we?

Sallie R. Permar,¹ Mark R. Schleiss,² and Stanley A. Plotkin^{3,4}

¹Department of Pediatrics, Weill Cornell Medical Center, New York, New York, USA. ²Division of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.

³Department of Pediatrics, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA. ⁴Vaxconsult, Doylestown, Pennsylvania, USA.

Table 1. HCMV vaccines undergoing clinical trials

Vaccine candidate	Platform/expression strategy	Developer	Phase	Results	Clinical trial identifier
mRNA-1647	gB + PC	Moderna	III	Evaluating the efficacy, safety, and immunogenicity in healthy participants (16–40 yrs old); enrollment completed and data analysis underway with anticipated release in 2025	NCT05085366
			I/IIa	Evaluating the efficacy, safety, and immunogenicity in CMV ⁺ participants (9–15 yrs old); actively recruiting with anticipated results in 2025	NCT05575492
			II	Evaluating the efficacy, safety, and immunogenicity in patients with allogeneic HCT; actively recruiting with anticipated results in 2025	NCT05683457
Triplex	MVA vector expressing three CMV genes	City of Hope Medical Center	II	Reduction in CMV viremia and/or evidence of disease through day 100 after HCT	NCT02506933
			I/II	Analysis underway on CMV ⁺ pediatric patients after HSCT receiving MVA-Triplex CMV vaccine	NCT03354728
			II	Recruiting patients to assess the prevention of CMV during HCT; results anticipated in 2028	NCT06059391
		NIAID	I	Recruiting patients to assess the feasibility of CMV-specific CD19-CAR T cells + Triplex vaccine in patients with non-Hodgkin lymphoma; results anticipated in 2028	NCT05801913
			II	Recruiting participants to assess the effect of pretransplant vaccination on CMV antiviral therapy; results anticipated in 2028	NCT06075745
gB/pentamer	gH/gL/UL128/UL130/UL131a adjuvanted with AS01	GSK	I/II	Evaluating the immunogenicity in dual infection (HIV and CMV); results anticipated in 2025	NCT05099965
			II	Evaluating the safety, reactogenicity, and immunogenicity in healthy adults (18–50 yrs old); enrollment completed and data analysis underway with anticipated release in 2029	NCT05089630
gB/VLP	VSV with or without APA	VBI	I	Elicited both fibroblast and epithelial cell neutralization, with the highest titers in the Alum-adjuvanted 2.0 µg dose recipients.	NCT02826798
VBI-1901	VLP expression of CMV gB-pp65 + GM-CSF		I/II	Assessing the safety and tolerability in participants with recurrent malignant gliomas (glioblastoma multiforme); recruiting patients and results expected in late 2025.	NCT03382977
SPVLP01/VLP	Hepatitis B SPYTag/SPYCatcher (HCMV pentamer) with or without alhydrogel or Matrix-M	SpyBiotech Inc.	I	Recruiting participants to assess the safety and immunogenicity with and without adjuvants in healthy adult volunteers	NCT06145178
V160	DISC AD169 strain	Merck	II	42.4% efficacy (95% CI, -13.5 to 71.1)	NCT03486834

PC, pentameric complex; MVA, modified vaccinia Ankara; HCT, hematopoietic cell transplantation; CAR, chimeric antigen receptor; NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; gB, glycoprotein B; VBI, Variations Biotech Incorporated; VLP, virus-like particles; VSV, VLP expression of gB (HCMV)-G protein; pp65, phosphoprotein 65; GM-CSF, granulocyte macrophage colony-stimulating factor; DISC, disabled infectious single cycle; APA, aluminum phosphate adjuvant.

Remerciements!

A tous les cliniciens, virologues et collègues de pharmacologie qui nous soutiennent depuis longtemps!
et à tous ceux qui participent aux efforts pour développer de nouveaux antiviraux et des vaccins CMV

