



Gestion du risque CMV en post-greffe

Sophie Alain
CNR herpesvirus
CHU de Limoges

15 octobre 2024

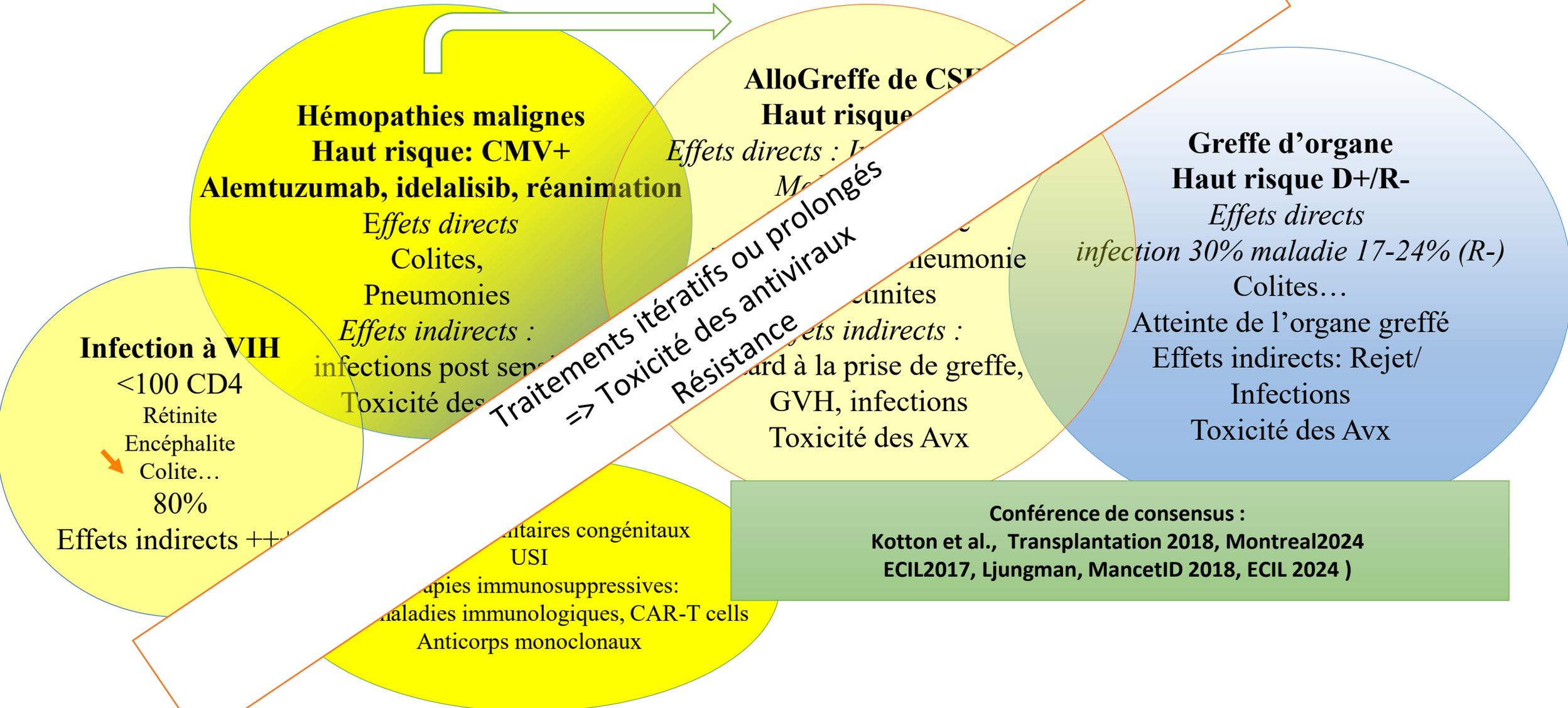


Conflits d'intérêt

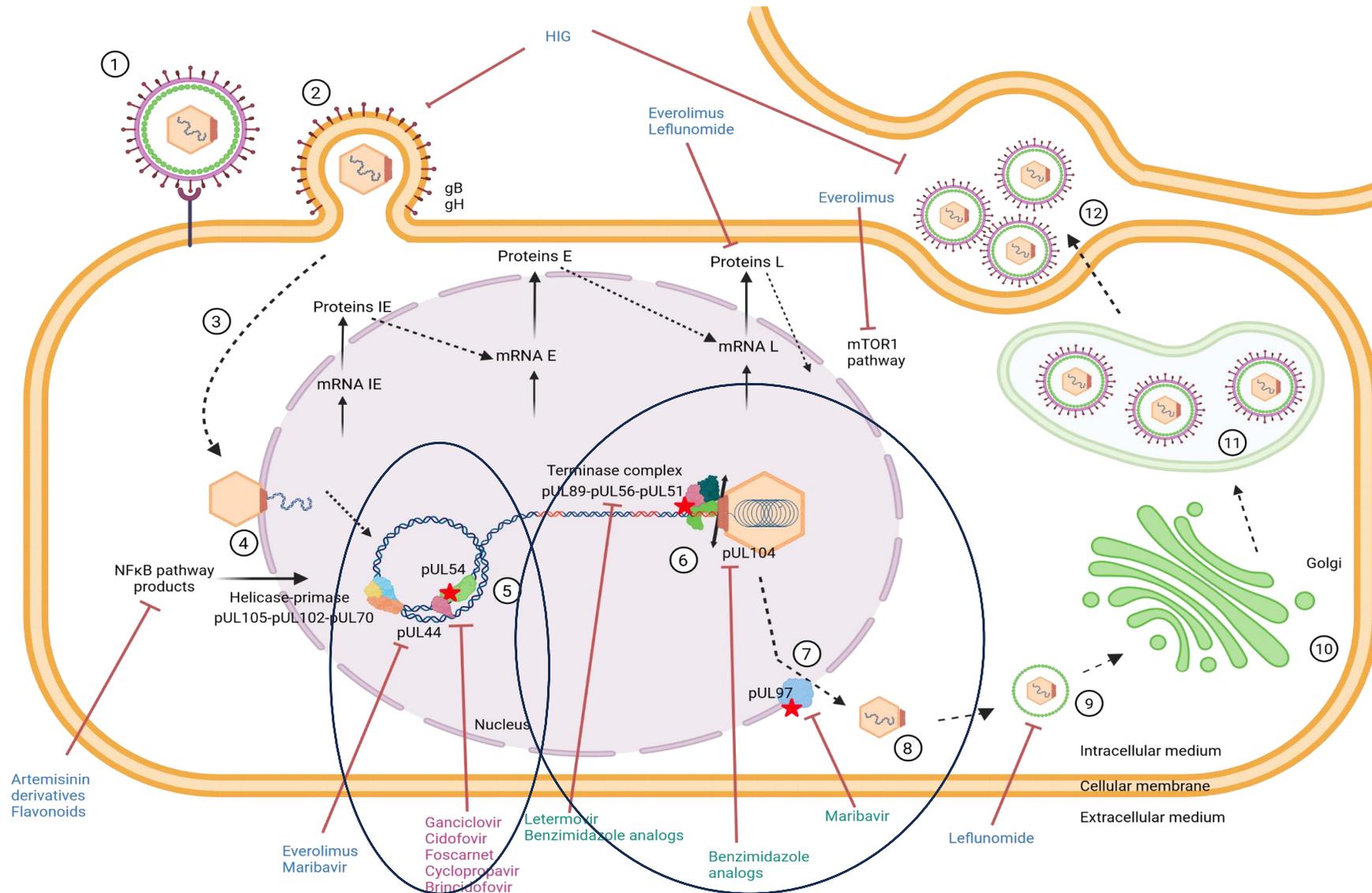
- Aucun lien ni financement personnel
- Expert scientifique ou partenariats de recherche:
 - Altona, BioMérieux, Qiagen, Hologic
 - GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur, Merck, MSD France, Biotest
 - Shire/Takeda (investigateur principal pour l'étude SHP 303 en France)
- Expert scientifique et membre du conseil consultatif pour le QCMD
- Expert sollicité ponctuellement par l'ANSM pour la délivrance d'anti-CMV pour une utilisation compassionnelle chez les patients réfractaires/résistants
- Expert sollicité ponctuellement par l'HAS (pour l'utilisation du foscarnet en greffe de CSH, du cidofovir en traitement des infections résistantes et du letermovir en prophylaxie en greffe d'organe)

- « Les présentations des orateurs au cours de cette réunion d'information à caractère exclusivement médical et scientifique organisée par MSD 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. »

CMV un pathogène majeur en cas d'immunodéficience :



Antiviraux directs et indirects disponibles en 2024:



Définitions maladie et infection revues en 2024

Infection à CMV

Test diagnostique positif (Antigénémie ou ADNémie, PCR CMV) quel que soit le prélèvement, en l'absence de symptôme

Maladie à CMV

Détection virale dans le compartiment sanguin (virémie, ADNémie) en présence de **symptômes**.

Il faut distinguer:

Syndrome CMV associant une ADNémie CMV et au moins deux symptômes

1. Température $\geq 38^{\circ}\text{C}$ pendant au moins 2 jours
2. Malaise ou asthénie
3. Leucopénie ou neutropénie estimée à 24h d'intervalle
leucocytes $< 3\,500/\mu\text{l}$ (ou chute $> 20\%$ si taux initial $< 4\,000/\mu\text{l}$)
PN neutrophiles $< 1\,500/\mu\text{l}$ (ou chute $> 20\%$ si taux initial $< 1\,500/\mu\text{l}$)
4. $\geq 5\%$ de lymphocytes atypiques
5. Thrombocytopénie
plaquettes $< 100\,000/\mu\text{l}$ (ou chute $> 20\%$ si taux initial $< 115\,000/\mu\text{l}$)
6. Élévation des transaminases ≥ 2 fois la normale (sauf chez le patient greffé hépatique)

Maladie invasive à CMV : infection d'un ou de plusieurs organes (signes cliniques + diagnostic virologique orienté). Le plus souvent associée à une ADNémie

Maladie **prouvée** sur une biopsie à l'aide de l'histologie, l'immunohistochimie, l'hybridation in situ ou la culture positive. Dans les encéphalites ou les rétinites la PCR suffit à prouver la maladie car le virus est normalement absent.

Maladie **probable** seuls les signes cliniques sont présents la PCR CMV n'étant pas disponible. Ou seule la PCR est positive sans biopsie disponible. Intérêt de la quantification (Q PCR) dans le LBA en cas de pneumopathie (2024). **Cas particuliers : ADNémie parfois absente car réplication locale**

Rétinite à CMV : les signes retrouvés à l'examen ophtalmologique (ou à défaut, la PCR CMV dans le vitré) prouvent la maladie.

Colite à CMV : valeur de l'histopathologie, + PCR

2024 : Infection cliniquement significative (essais cliniques): maladie à CMV ou ADNémie ayant justifié une décision de traitement préemptif par le clinicien

Evaluer le risque lié au CMV pour mieux adapter le traitement curatif et prophylactique

Durée de prophylaxie primaire?

Nécessité de prophylaxie secondaire?

Greffe d'organe

Prophylaxie valganciclovir
ou letermovir
Ou tt preemptif

Infection à CMV

Récurrence/persistance
Infection à CMV

Infection à CMV résolutive
Sans récurrence

Pas d'infection à CMV

Résistance à un
ou plusieurs antiviraux

Absence de résistance

Durée de traitement?
Prophylaxie secondaire ?



Greffe de CSH

Prophylaxie Letermovir
100j, 200j ou plus ?
Ou traitement
preemptif

Pas d'infection à CMV

Infection à CMV résolutive
Sans récurrence

Infection à CMV

Récurrence/persistance
Infection à CMV

Durée de traitement?
Prophylaxie secondaire ?

Absence de résistance

Résistance à un
ou plusieurs antiviraux

Facteurs influant sur les conséquences de l'infection à CMV

- Charge virale initiale et augmentation de la charge virale

Emery, J exp.Med., 1999; J. clin. Virol, 2001

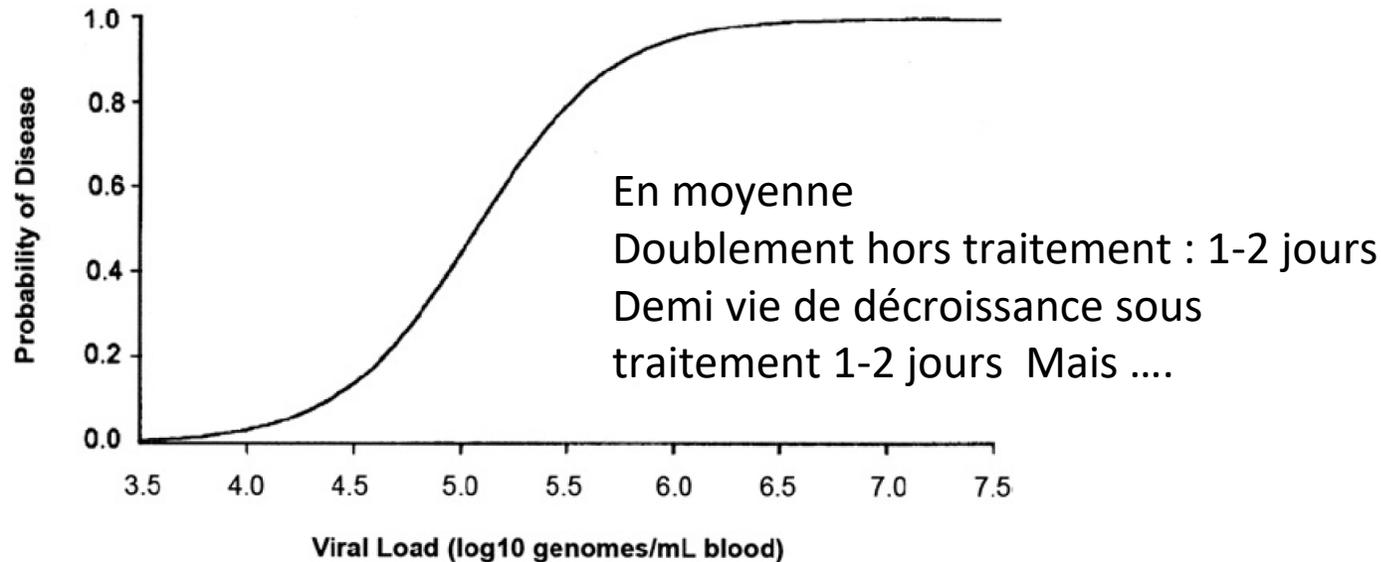
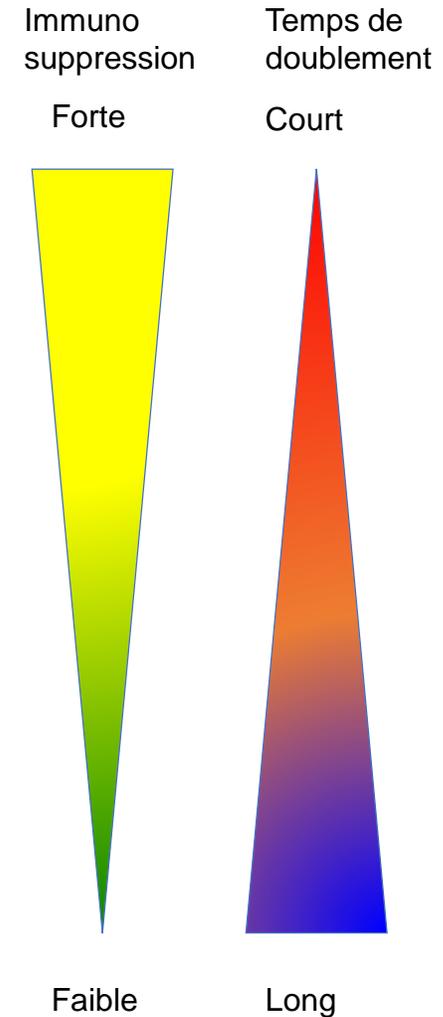


Fig 2. Association between cytomegalovirus viral load and disease probability.¹¹ (Adapted with permission from Cope AV et al. *J Infect Dis.* 1997;176:1484-1490.)

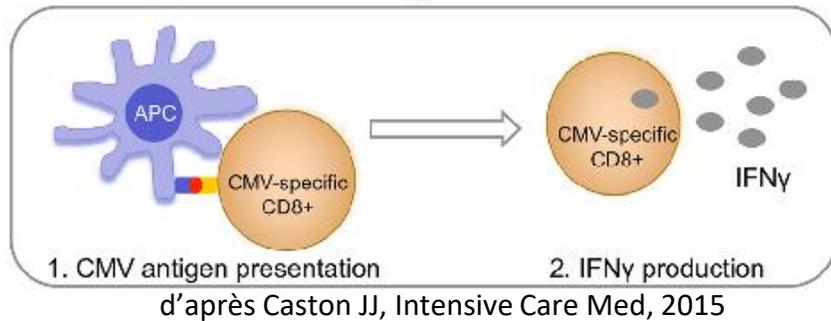
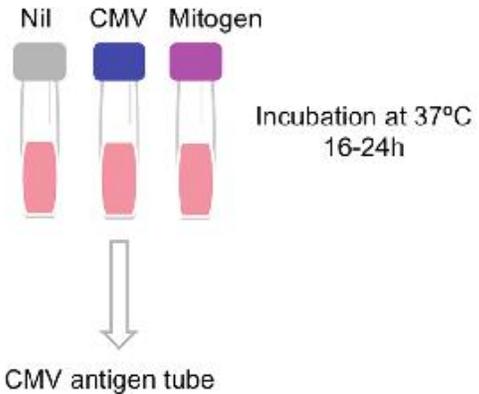
- Contrôle immunitaire

=> Ne pas laisser « exploser la charge virale »



Emery et al (2000) *Lancet* 355:2032-36
Boeckh et al., (2010)

QuantiFERON^R CMV (Qiagen)



d'après Caston JJ, Intensive Care Med, 2015

Marqué CEIVD

Sur sang total

CD8+

Pool de peptides pp65, IE1, IE2, pp50

Peu d'impact du HLA

Impact du nombre de leucocytes totaux

=> Nombreux tests indéterminés notamment après allogreffe de CSH



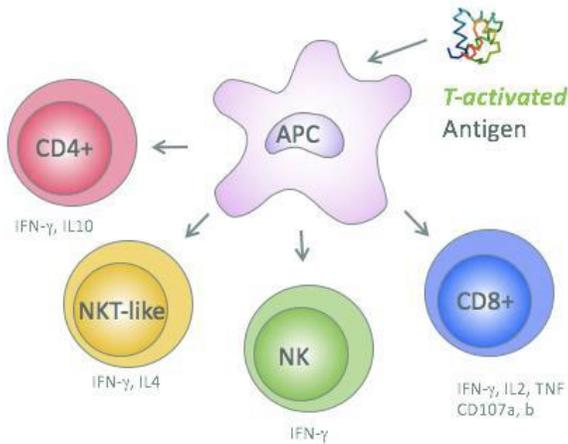
Automatisation
sur Liaison XL
(Hantz et al, RICAI 2021)

ELISA=> U INF/mL

ANTIGENE (UI/ml d'IFN)	MITOGENE (UI/ml d'IFN)	RESULTAT	INTERPRETATION
< 0,2	$\geq 0,5$	Non réactif	Réponse immunitaire aux antigènes de CMV non détectée
$\geq 0,2$	Tous	Réactif	Réponse immunitaire aux antigènes de CMV détectée
< 0,2	< 0,5	Indéterminé	Impossibilité de détection de réponse immunitaire aux antigènes de CMV et au mitogène

ELISpot CMV

lophius
biosciences

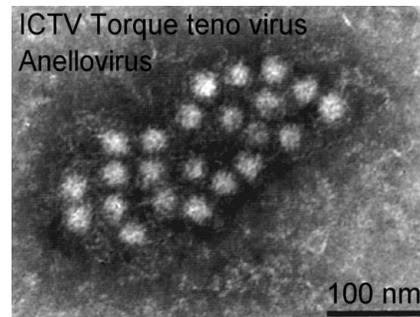
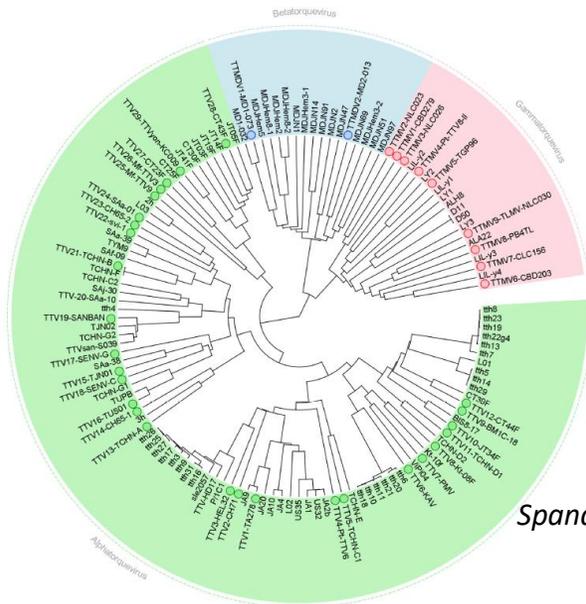


- Deux tests désormais standardisés (CEIVD) à partir de cellules mononucléées du sang (PBMC), fraîches
- Nécessite une séparation de PBMC (Ficoll) en laboratoire spécialisé et $> 10^6$ lymphocytes par antigène
- Pas d'impact du HLA
- Ne distingue pas les différents types cellulaires
- Peu d'ininterprétables car calibrage des leucocytes
- Utilisation de culots congelés en cours de validation
- Seuils à définir pour chaque population de patient sur courbes ROC

Evaluation de la Réponse immune globale

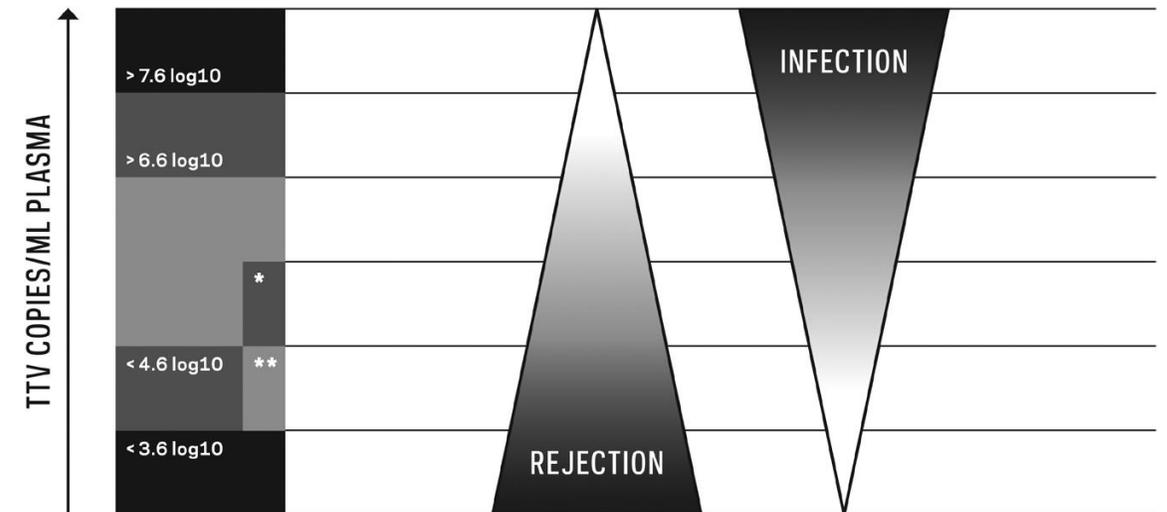
- **TTV** : Quantification de la charge virale dans le sang ou le plasma
 - qPCR TTV R-GENE® : 2-10 log cp/ml
 - 12 TTV HUMAINS
 - Prédiction de rejet +/-infection

- Rien de concret en HCT
- SOT :



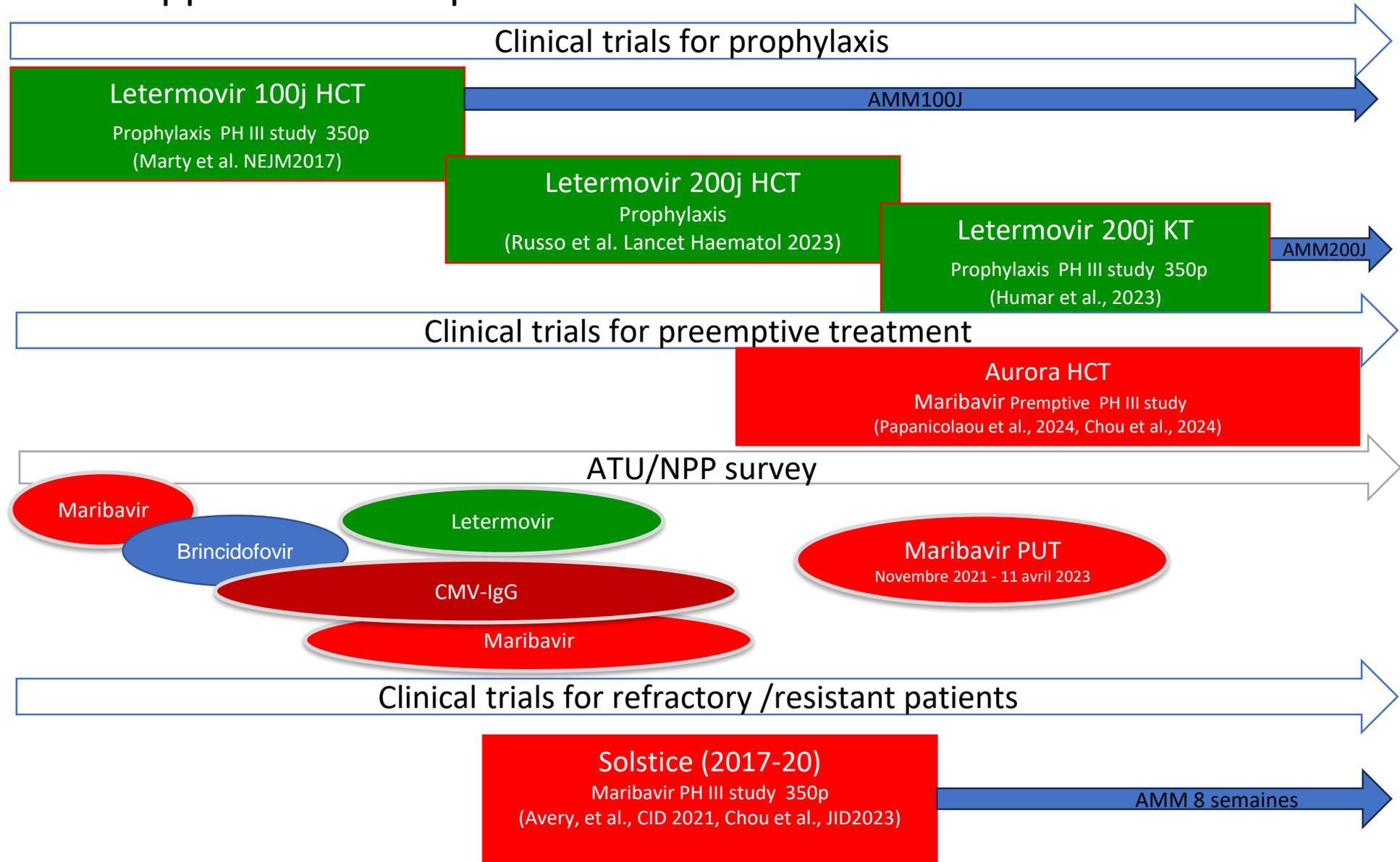
TTV (Ytoh, BBRC, 2001)

Spandole et al, 2015, Kulifaje et al., JCV 2018



TTVGuide programme européen en cours
 JACKSH et al., Transplantation 2022 (revue)

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

Comment gérer le risque CMV en 2024 ?

Recommandations internationales de la conférence de consensus, Montréal 2024 et ECIL 2024

- Statut sérologique
- Prophylaxie
- Intégration de la Réponse immune dans la prise en charge
- Surveillance de la charge virale
- Prise en charge des infections réfractaires ou résistantes

Statut sérologique avant greffe

SOT (haut risque D+/R-)

- Sérologie IgG donneur et receveur
- Ne pas utiliser de test comportant la détection des IgM
- Répéter la sérologie au plus près de la greffe si négative avant greffe
- Test équivoque : Considérer le risque maximum
 - donneur considéré comme positif
 - receveur considéré comme négatif

Kotton C et al., Third IntL consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation, Transplantation 2018, [Montreal 2024](#)

HCT (haut risque R+)

- Serologie IgG donneur et receveur
 - Sérologie du receveur x2
 - Au diagnostic de la maladie ou à défaut avant toute transfusion (rechercher sérums antérieurs)
 - Juste avant la greffe
 - Associer une PCR CMV dans le sang (augmente sensibilité et FDR de réactivation)
- Statut positif** si positif sérologique ou PCR hors transfusion
- Statut négatif** sérologie x2 et PCR négative
- Test équivoque : Considérer le risque maximum
 - Receveur considéré comme CMV positif
 - Discuter une prophylaxie anti CMV en fonction des autres facteurs de risque

Ljungman et al., lancet ID 2018; [ECIL 2024](#)

Prophylaxie

SOT

§ D+/R- : tt préemptif ou prophylaxie

§ For D+/R- kidney we recommend the use of either prophylaxis (**6 months**) (**strong, high**) or pre-emptive therapy (strong, moderate)

§ **We recommend that either valganciclovir or letermovir can be used for primary prophylaxis in D+/R-kidney transplant recipients (strong, high)**

§ We suggest prophylaxis may be preferred in D+/R- liver and kidney at greater risk - i.e. higher immunosuppression exposure (weak, moderate). 3-6 mois

§ For D+/R- heart and lung transplant recipients we suggest the use of prophylaxis over pre-emptive therapy (weak, low). **For lung 12 months**

§ If prophylaxis is used, if there is intolerance to (val)ganciclovir, we suggest switching to PET or to letermovir prophylaxis (weak, low)

§ R+ : préemptif ou prophylaxie

§ **Prophylaxie recommandée en cas de risque CMV élevé** (poumon >6mois, Coeur ou rein haut risque 3-6 mois)

§ **Letermovir recommandé en cas d'intolérance au valganciclovir**

Kotton C et al., Third IntL consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation, Transplantation 2018, [Montreal 2024](#),

HCT

- **Letermovir** is recommended as the strategy of choice for preventing CMV for CMV primary prophylaxis for **CMV seropositive** adult allo-HCT recipients (**AI**).
- It is recommended to start as early after allo-HCT as feasible to reduce the risk of early reactivations (**BII**) but no later than day 28 post-transplantation (**AI**) Prophylaxis should be continued through at least 100 days post-HCT(**AI**)
- **Extended prophylaxis** should be considered in patients at high risk for CMV disease and can continue to at least 200 days after transplantation (**BI**).
- For some individuals, **prophylaxis for longer than 200 days** after transplantation can be considered if in the treating physician's judgment, the benefit is stronger than the risk (**CII**).
- Drug-drug interactions should be considered when giving letermovir prophylaxis (**BIIt**)

- **Recommandations identiques pour la pédiatrie**
- **dosage adulte à partir de 12 ans et >=35kg**

Ljungman et al., lancet ID 2018; [ECIL 2024](#)

Prophylaxie secondaire et HCT

- After discontinuation of prophylaxis, “secondary” prophylaxis with letermovir can be considered in the following situations:
 - After successful treatment (neg qNAT test) of a CMV reactivation (**BII**) in patients perceived to be at increased risk for CMV disease.
 - In patients, who for some reason have not received primary prophylaxis and who have reactivated CMV that has been successfully treated (**BII**)
- Letermovir is not indicated for treatment of CMV reactivations or disease due to the high risk for resistance development and possible underdosing since a treatment dose has not been determined (**DII**).

L'immunomonitoring est recommandé pour préciser la durée de la prophylaxie

SOT

- If available, we recommend performing a CMV-CMI test **in R+ kidney transplant recipients** with (strong, moderate) or without (weak, very low) lymphocyte-depleting antibodies **and discontinuing antiviral prophylaxis in case of a positive test.**
- Although a precise timepoint for performing the CMV-CMI test cannot be recommended, we suggest a single timepoint at 1-month post-transplant or once a month during prophylaxis. A preemptive approach after stopping prophylaxis is suggested (weak, moderate).
- **We suggest not routinely using CMV-CMI tests in D+/R- for any organ type.** Immune monitoring appears to be less predictive given the large number of patients in whom CMV-CMI remains undetectable or who have indeterminate responses (weak, low).

HCT

- Sequential monitoring of IFN- γ -producing CMV-specific T cells may provide potentially useful information for the management of CMV infection after allo-HCT, that may be used to personalize PET (CIIt).
- The main applications of these assays may include **extending or shortening the duration of primary LMV prophylaxis (IIt), withholding therapy for low level viral loads (CII), and to identify patients that may benefit from secondary LMV prophylaxis (CII).**
- For future non-interventional or randomized studies assessing the clinical value of monitoring IFN- γ -producing CMV-specific T-cell responses in the management of CMV infection, the **use of commercially-available CMV IGRA** that were investigated in clinical settings are preferable over laboratory-developed flow cytometry-based immunoassays (CII).

Graphical Abstract

Immune monitoring-guided vs fixed duration of antiviral prophylaxis against cytomegalovirus in solid-organ transplant recipients. A Multicenter, Randomized Clinical Trial

Manuel et al., 2023 | *Clinical Infectious Diseases*



BACKGROUND: Can assays detecting cytomegalovirus (CMV)-cell-mediated immunity individualize the duration of antiviral prophylaxis ?

Randomized Controlled Trial



- Kidney or Liver Transplant Recipients
- Duration of antiviral prophylaxis based on immune-monitoring vs. fixed duration
- T-Track-CMV monthly and stop if positive



- 6 transplant centers in Switzerland

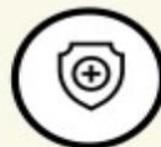
✓ Kidney / liver transplantation

✓ CMV D+/R- or CMV R+ and ATG

Clinically significant CMV infection

Duration of antiviral prophylaxis (days)

n = 87



Immune monitoring group

30.9%

113.7

n = 98



Control group

31.1%

145.5

p = 0.064 for non-inferiority

p < 0.001 for superiority

Immune monitoring resulted in a significant reduction of antiviral prophylaxis, but we were unable to establish noninferiority of this approach on the co-primary endpoint of CMV infection.

Clinical Infectious Diseases

<https://doi.org/10.1093/cid/ciad575>



This graphical abstract is also available at Tidbit: <https://tidbitapp.io/tidbits/immune-monitoring-guided-vs-fixed-duration-of-antiviral-prophylaxis-against-cytomegalovirus-in-solid-organ-transplant-recipients-a-multicenter-randomized-clinical-trial-1cd729ef-d7a6-4dca-a470-d73a1f6a3b41>

surveillance de la charge virale CMV en 2024

SOT

- **POUR DECISION DE TRAITEMENT**
 - **Non recommandée sous prophylaxie**
 - Recommandée en l'absence de prophylaxie => traitement préemptif
 - En fin de prophylaxie selon le risque (D+/R-...)
- **Surveiller l'augmentation de la charge virale en général hebdomadaire (temps de doublement 24h => au moins 3 jours d'écart)**
 - **Même matrice, même trousse même laboratoire**
 - **A travailler conjointement avec le laboratoire de virologie de votre centre**
 - **Rendre les résultats en log UI/mL**
 - **Augmentation significative > 0,5log UI/ml**
 - **Pas de cut-off**

Kotton C et al., Third IntL consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation, Transplantation 2018, [Montreal 2024](#),

HCT

- **POUR DECISION DE TRAITEMENT**
 - 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)
 - **Recommandée chez tous les patients sauf D-/R-**
 - **Recommandée sous prophylaxie (10-30% d'infections)**
 - **Au moins jusqu'à J100**
 - **Pour trois mois supplémentaires si facteurs de risque CMV** Mismatch, greffe de sang de cordon, haploidentique, patients sous corticoïdes, GVHD ou ayant déjà eu des épisodes d'infection à CMV`
 - Ou plus si GVHD chronique, immunodéficience persistante, à évaluer cliniquement
- **Surveiller l'augmentation de la charge virale au moins une fois par semaine (temps de doublement 24h=> au moins 3 jours d'écart)**
- **Pas de cut-off mais prendre en compte la technique la matrice le risque CMV et la présence ou absence de prophylaxie antivirale**
- **Les blips ne doivent pas faire interrompre le traitement**

Ljungman et al., lancet ID 2018; [ECIL 2024](#)

Surveillance des charges virales sous prophylaxie: blips

- **ECIL 2024**
- “So called letermovir blips (single test low level DNA positivity in plasma or whole blood samples occurring especially early during letermovir prophylaxis) are common and it is not recommended to interrupt letermovir prophylaxis unless there are repeated positive samples showing increased viral load (BII).”

Les blips un phénomène initialement observé près allo HCT hors prophylaxie

Kinetics of Double-Stranded DNA Viremia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation

Joshua A. Hill,^{1,2a} Bryan T. Mayer,^{2,4} Hu Xie,² Wendy M. Leisenring,³ Meei-Li Huang,⁴ Terry Stevens-Ayers,² Filippo Milano,³ Colleen Delaney,^{2,5} Keith R. Jerome,^{2,4} Danielle M. Zerr,^{2,5} Garrett Nichols,⁶ Michael Boeckh,^{1,2,3} and Joshua T. Schiffer^{1,2,3}

¹Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, ²Vaccine and Infectious Disease Division and ³Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, ⁴Department of Laboratory Medicine, University of Washington, and ⁵Seattle Children's Research Institute, Washington; and ⁶Chimerix, Inc, Durham, North Carolina

Les blips ne concernent pas que le CMV

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Study Cohort Compared to Excluded Hematopoietic Cell Transplantation Recipients During the Study Period

Characteristic	All HCT Recipients During Study Period (n = 1926)	Study Cohort (n = 404)	Excluded Patients (n = 1522 ^a)
Age >21 y	1591 (83)	358 (89)	1233 (81)
Female sex	809 (42)	179 (44)	630 (41)
White	1430 (74)	277 (69)	1153 (76)
CMV donor negative, recipient negative	563 (29)	57 (14)	506 (33)
HCT comorbidity index ^b			
Low (0)	223 (18)	70 (17)	153 (18)
Intermediate (1–2)	391 (31)	133 (33)	258 (30)
High (≥3)	658 (52)	201 (50)	457 (53)
Underlying disease			
Acute leukemia	928 (48)	195 (48)	733 (48)
Chronic leukemia	186 (10)	58 (14)	128 (8)
Lymphoma	232 (12)	41 (10)	191 (13)
Nonmalignant	158 (8)	24 (6)	134 (9)
Other	422 (22)	86 (21)	336 (22)
Higher-risk disease ^c	394 (20)	75 (19)	319 (21)
Myeloablative conditioning regimen ^d	683 (35)	155 (38)	528 (35)
HCT type ^e			
HLA-matched	1392 (72)	154 (38)	1238 (81)
HLA-mismatched	302 (16)	125 (31)	177 (12)
Cord blood	232 (12)	125 (31)	107 (7)
Donor related	703 (37)	131 (32)	572 (38)
Acute GVHD, grade 3–4 ^f	246 (13)	46 (11)	200 (13)
Steroids ≥ 1 mg/kg ^g	NA	252 (62)	NA

ADNémie plasmatique
Analyse rétrospective



Blips <1 semaine
Infection persistante
>1semaine

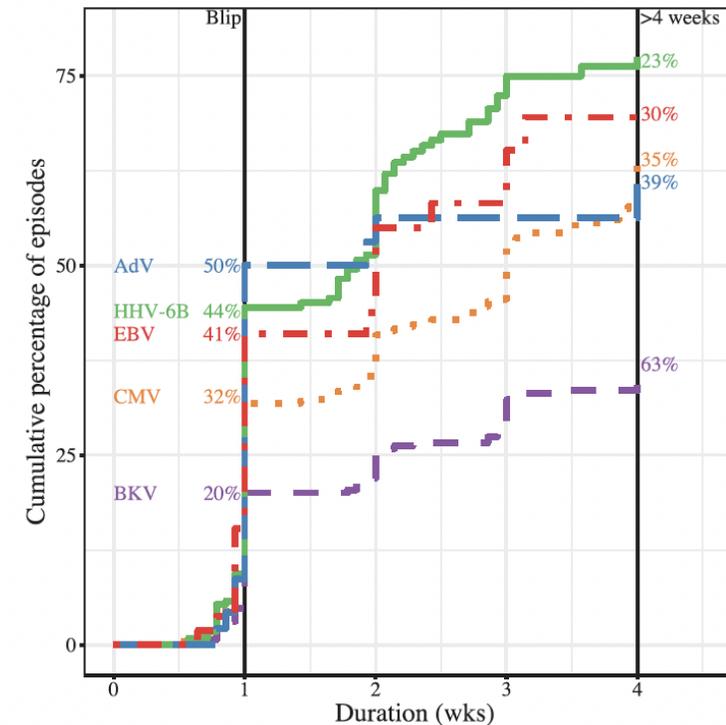
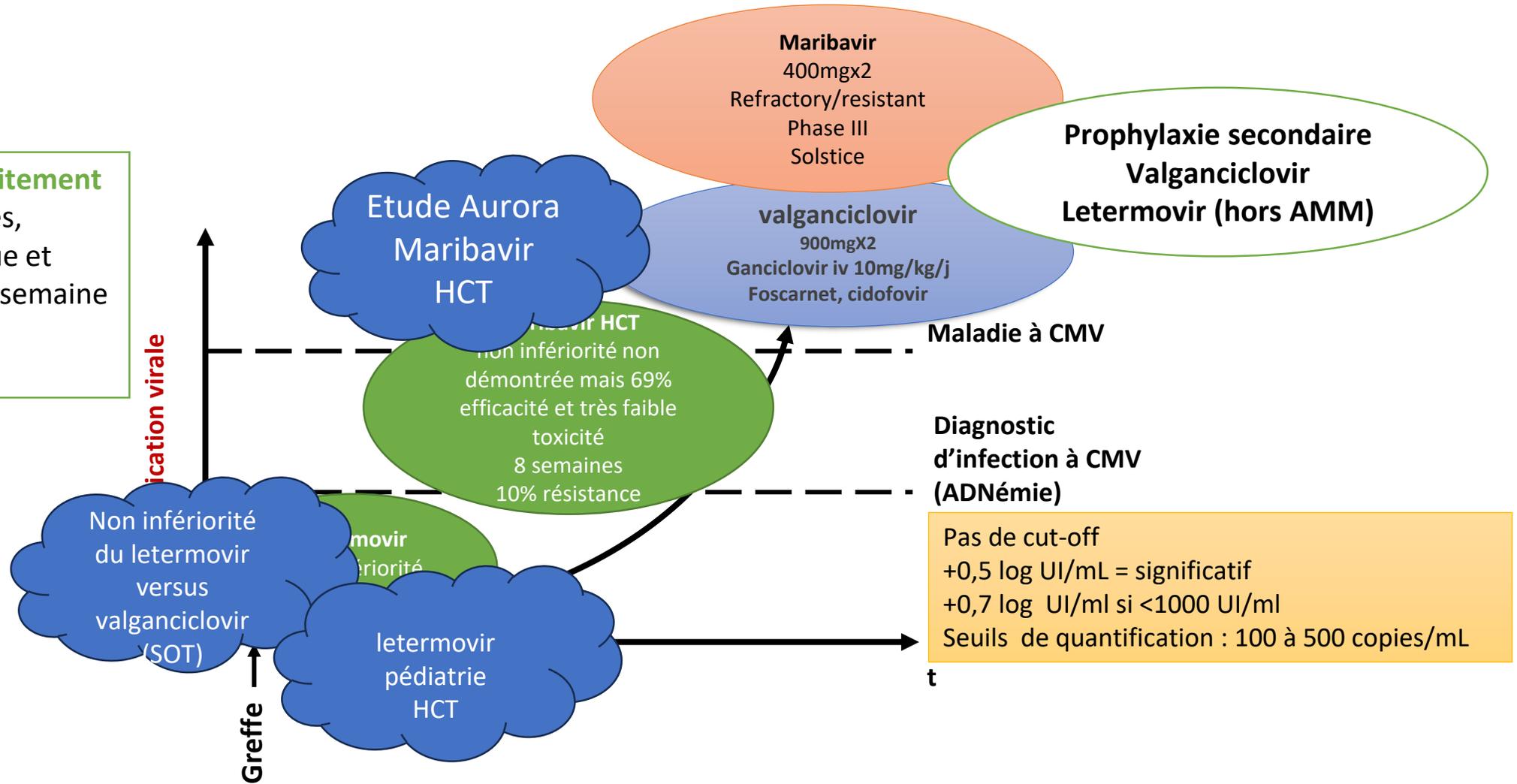


Figure 1. Kaplan-Meier estimated cumulative distribution of episode duration for each virus. Blip episodes had a duration ≤1 week. The vertical line at 1 week denotes the cutoff for blips; the percentage of blips is listed to the left. Estimated median episode duration occurs where the curves cross 50%. All episodes >4 weeks (vertical line at 4 weeks) were categorized together; the percentage is listed to the right. Curves are color coded by virus type. Using cytomegalovirus as an example, 32% of episodes were blips (therefore, 68% were persistent), the estimated median episode duration was 3 weeks, and 35% of episodes lasted >4 weeks. Abbreviations: AdV, adenovirus; BKV, BK polyomavirus; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; HHV-6B, human herpesvirus 6B.

Surveillance de la charge virale sanguine et décisions thérapeutiques

SOT 2024 : Arrêt de traitement
 Au moins deux semaines,
 Jusqu'à guérison clinique et
 deux PCR négatives à 1 semaine
 d'intervalle ou une PCR
 ultrasensible négative



Kotton C et al., Third IntL consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation, Transplantation 2018, **revues 2024; ECIL2024**
 Avery RK, et al., Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2022.
 Marty FM et al., *Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation NEJMed* 2017, Humar et al., *non infériorité valganciclovir*, Groll et al., *PIDJ* 2024 *pédiatrie phase IIb*

Recommandations pour la surveillance de la charge virale CMV en 2024 (2)

• SOUS TRAITEMENT CURATIF

- Chez les SOT on observe des charges virales persistantes détectées par les techniques à seuil de quantification bas (200UI/ml ou moins) dites PCR hypersensibles
- Compliquent la décision d'arrêt du tt
- Font suspecter une résistance à tort ou à raison (cf critères de recherche de résistance)

Recos de surveillance cv et critères d'arrêt du TT

- **SOT 2024 : Arrêt de traitement** Au moins deux semaines, Jusqu'à guérison clinique et deux PCR négatives à 1 semaine d'intervalle ou une PCR ultrasensible négative

Traitement : intégration du maribavir en HCT

- Either IV ganciclovir or foscarnet can be used for first line preemptive therapy (AI)
- Valganciclovir can be used in place of IV ganciclovir or foscarnet (except in patients with severe GI GVHD); (AII).
- Maribavir can be considered in patients with neutropenia or renal function impairment not appropriate for therapy with valganciclovir (BI) or foscarnet (BII).
- Maribavir can be used for second/third line preemptive therapy for **pediatric patients ≥ 12 years old with a BW of >35 kg*** (BIIt). Maribavir is not recommended when encephalitis, meningitis, or retinitis is of concern, since it has poor penetration into the eye and central nervous system (DIIt).
- The choice of drug depends on time after HSCT, risk of toxicity, and previous antiviral drug exposure **but is not influenced whether a patient has received letermovir prophylaxis** (BII).
- **Letermovir is not indicated** for treatment of CMV reactivations or disease for different reasons including high risk for resistance development and underdosing since a treatment dose has not been determined (DIIt)
- Papanicolaou et al., CID 2024 Aurora Clinical trial.

Etude Aurora

Treatment for First Cytomegalovirus Infection Post-Hematopoietic Cell Transplant in the AURORA Trial: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial Comparing Maribavir with Valganciclovir

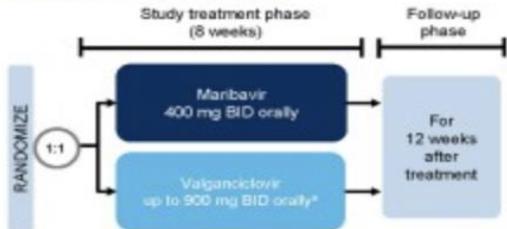
Genovefa A. Papanicolaou, Robin K. Avery, Catherine Cordonnier, Rafael F. Duarte, Shariq Haider, Johan Maertens, Karl S. Peggs, Carlos Solano, Jo-Anne H. Young, Martha Fournier, Rose Ann Murray, Jingyang Wu, and Drew J. Winston, for the AURORA Trial Investigators

maribavir, 69.6%; valganciclovir, 77.4%

OBJECTIVE

This was a phase 3, randomized, multicenter, double-blind, double-dummy, active-controlled study to compare the efficacy and safety of maribavir with valganciclovir for pre-emptive treatment of first documented asymptomatic CMV infection following HCT.

STUDY DESIGN



Randomization stratified by screening plasma (or equivalent whole blood) CMV DNA concentration (high, ≥9100 IU/mL to 991 000 IU/mL; low, 3910 IU/mL to <9100 IU/mL; very low, 3455 IU/mL to <910 IU/mL) and presence or absence of acute GVHD.

STUDY ENDPOINTS

- Primary endpoint:** Confirmed CMV viremia clearance at week 8 (prespecified non-inferiority margin of 7.0%).
- Key secondary endpoint:** Achievement of CMV viremia clearance with no clinical findings of CMV tissue-invasive disease at week 8, maintained through week 16.

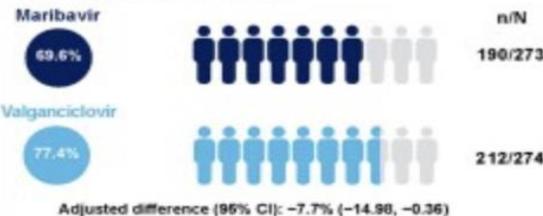
*Dose adjustments were allowed for moderate renal impairment.

Abbreviations: BID, twice-daily; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; GVHD, graft-versus-host disease; HCT, hematopoietic cell transplant; TEAE, treatment-emergent adverse event. Funding: Takeda Development Center Americas, Inc., Lexington, MA.

RESULTS

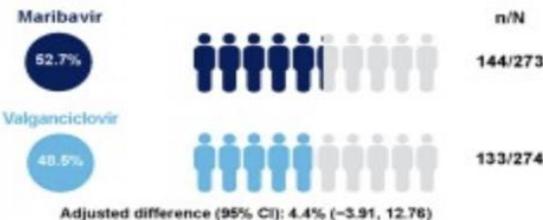
553 patients randomized; analyses were performed in patients who received treatment (maribavir, n=273; valganciclovir, n=274)

Primary endpoint (week 8)



Non-inferiority of maribavir to valganciclovir for the primary endpoint was not met based on the prespecified margin of 7.0%.

Key secondary endpoint (week 16)



In both arms, a similar proportion of patients achieved CMV viremia clearance with no clinical findings of CMV tissue-invasive disease at week 8, maintained through week 16.

SAFETY

- In both arms, 98.2% of patients had ≥1 TEAE.
 - Treatment-related TEAEs were more common with valganciclovir than maribavir (61.3% vs 54.2%).
- Neutropenia was less common with maribavir than valganciclovir (16.1% vs 52.9%).
- Fewer patients discontinued maribavir than valganciclovir due to a TEAE (27.8% vs 41.2%).
- Neutropenia was the most common reason for discontinuation with maribavir (4.0%) and valganciclovir (17.5%).

CONCLUSIONS

- At week 8, maribavir did not demonstrate non-inferiority to valganciclovir for achievement of CMV viremia clearance based on a prespecified margin of 7.0%.
- Maribavir demonstrated a comparable treatment effect to valganciclovir post-therapy.
- Maribavir was associated with a lower rate of treatment discontinuation due to neutropenia than valganciclovir.

Résistances

Poids de la résistance aux antipolymérasés

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

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

En cas d'infection à CMV traitée par antipolymérasés :

VIH <100CD4/mm³ : 7% après 3mois 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 valganciclovir 0-3%

38% des infections réfractaires sont dues à un virus résistant, et environ 1% de résistance parmi les transplantés données françaises du réseau CNR

Lurain, 2001 ; Alain 2004, Limaye, 2000 ; Boivin, 2004, 2009 ; Humar, 2005 ; Gruber, 2005, Hantz, 2009, Hantz 2010, Boivin 2010, Boivin 2012, Schubert BMJ 2013, Schmueli 2013, Kotton 2013, Campos 2016, Fisher 2017, Kotton 2017, Chou 2020, Piret and Boivin, 2019, Tamzali et al., 2023, Chou et al?., JID 2024, Aurora study, et données du CNR en cohortes et en vraie vie.

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).

FACTEURS de RISQUE

- Risque élevé d'infection/maladie à CMV
- Exposition prolongée/inadéquate au traitement avec changements itératifs de thérapeutique ou de dose
- Immunodépression profonde

Résistance au letermovir et au maribavir hors infections réfractaires

Letermovir

- **Sous prophylaxie primaire** par letermovir les résistances sont rares:
 - Sassine et al., CID 2021 : monocentrique rétrospectif 0/123
 - Perchetti et al, BMT 2023 : monocentrique rétrospectif 2018-21: 1/226 (0,44%) 95(42%), 43 (19%), and 15 (7%) patients avec CMV ≥ 150 IU/mL, et ≥ 500 IU/mL.
- **Prophylaxie secondaire** (ATU France CSH) : (n=4/80) 5% (Robin et al., bBMT 2020)
- **Traitement curatif** : >7% multiples case reports émergence rapide de résistance
- **GLOBALE** Dans la cohorte Nationale **NaVire (HSCT)** : 0,78% 2020 – 2023 399 patients inclus et 277 sous letermovir, 3 résistants (letermovir uniquement) / 383 patients greffés CSH

Maribavir

Etude Aurora en **traitement préemptif** : 10%

Etude Solstice en **traitement des infections réfractaires** : 26%

Traitement des infections réfractaires en vraie vie (PUT, données CNR) 16-20%

Résistance aux antiviraux

Recommandations 2024 SOT/HCT

- 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 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

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.

Recommendation - Diagnostics

Quality of Evidence**Strength of Recommendation**

We recommend that a CMV genotypic assay should be used to diagnose drug resistance after extended antiviral drug exposure and suboptimal (treatment-refractory) viral load response

High

Strong

We recommend that resistance genotyping should be done on specimens with viral loads higher than 1000 IU/mL for increased reliability of mutation readouts

High

Strong

We recommend that inferred phenotypes of CMV drug resistance mutations can be used to estimate the level of drug resistance conferred and residual utility of the affected drug

High

Strong

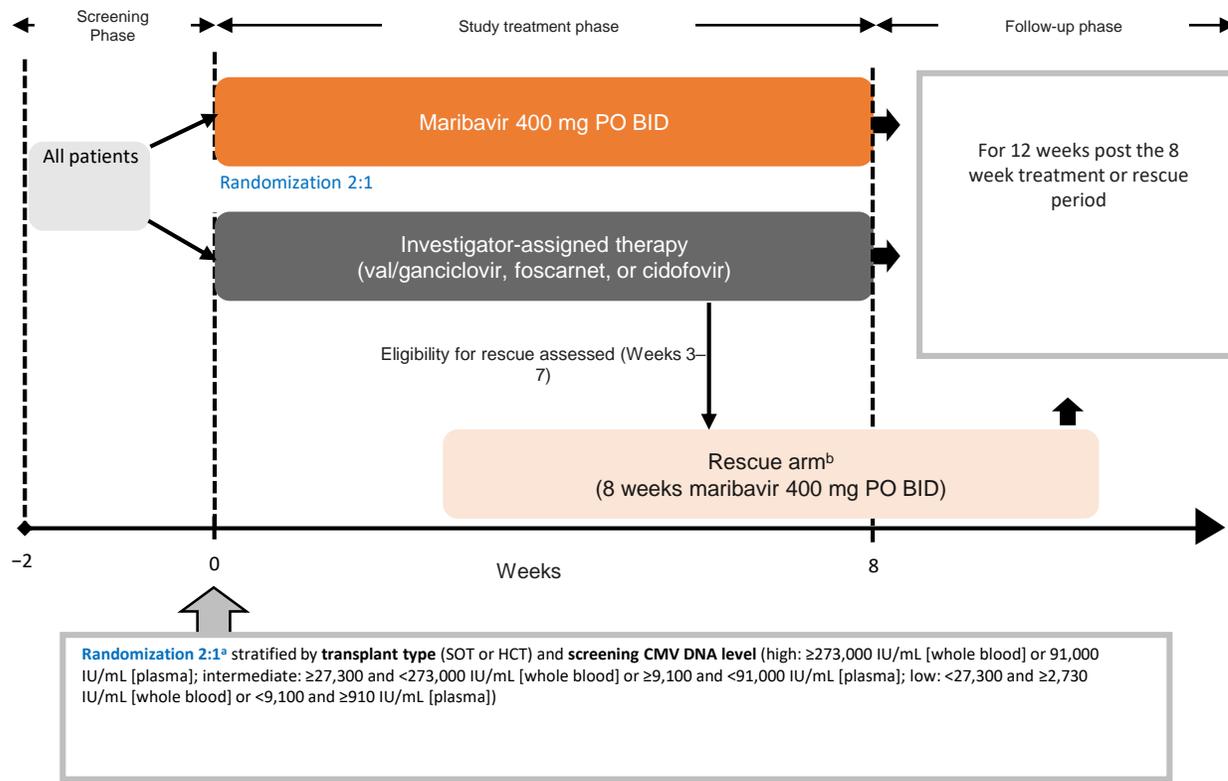
Treatment guidance based on level of resistance

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.

The screenshot shows the top section of the Herpesvirus Antiviral Resistance Database website. At the top left is the logo for CNR HERPESVIRUS. To the right of the logo is the title "Herpesvirus Antiviral Resistance Database" and a language dropdown menu set to "English". Below the title is a navigation bar with links for "CNR Website", "Home", "Login", "Data", "Tools", "Contact", and "Notice". On the far right of the navigation bar, it says "Last update : Thu 21 Mar 2024". Below the navigation bar is a section titled "All data" with a sub-header: "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." Below this sub-header is a horizontal bar with seven colored buttons: "Mutants" (green), "Antivirals" (light blue), "Genes" (yellow), "Proteins" (pink), "Viruses" (purple), "References" (blue), and "Authors" (orange).

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

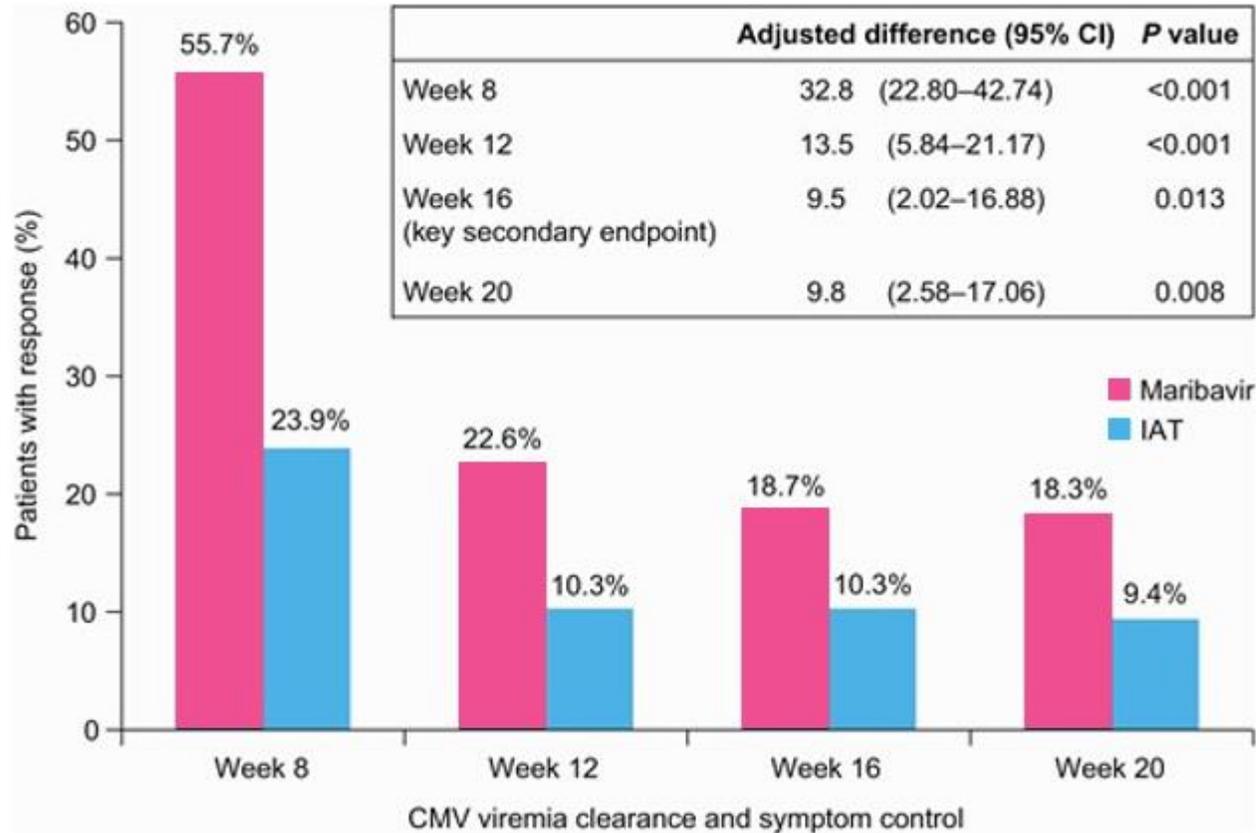


Primary endpoint
Confirmed CMV clearance (plasma CMV DNA < 137 IU/mL in 2 consecutive tests ≥ 5 days apart at central laboratory) at end of Week 8

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

Maribavir Phase 3 : SOLSTICE

Secondary Endpoint: Confirmed Viremia Clearance and Symptom Control

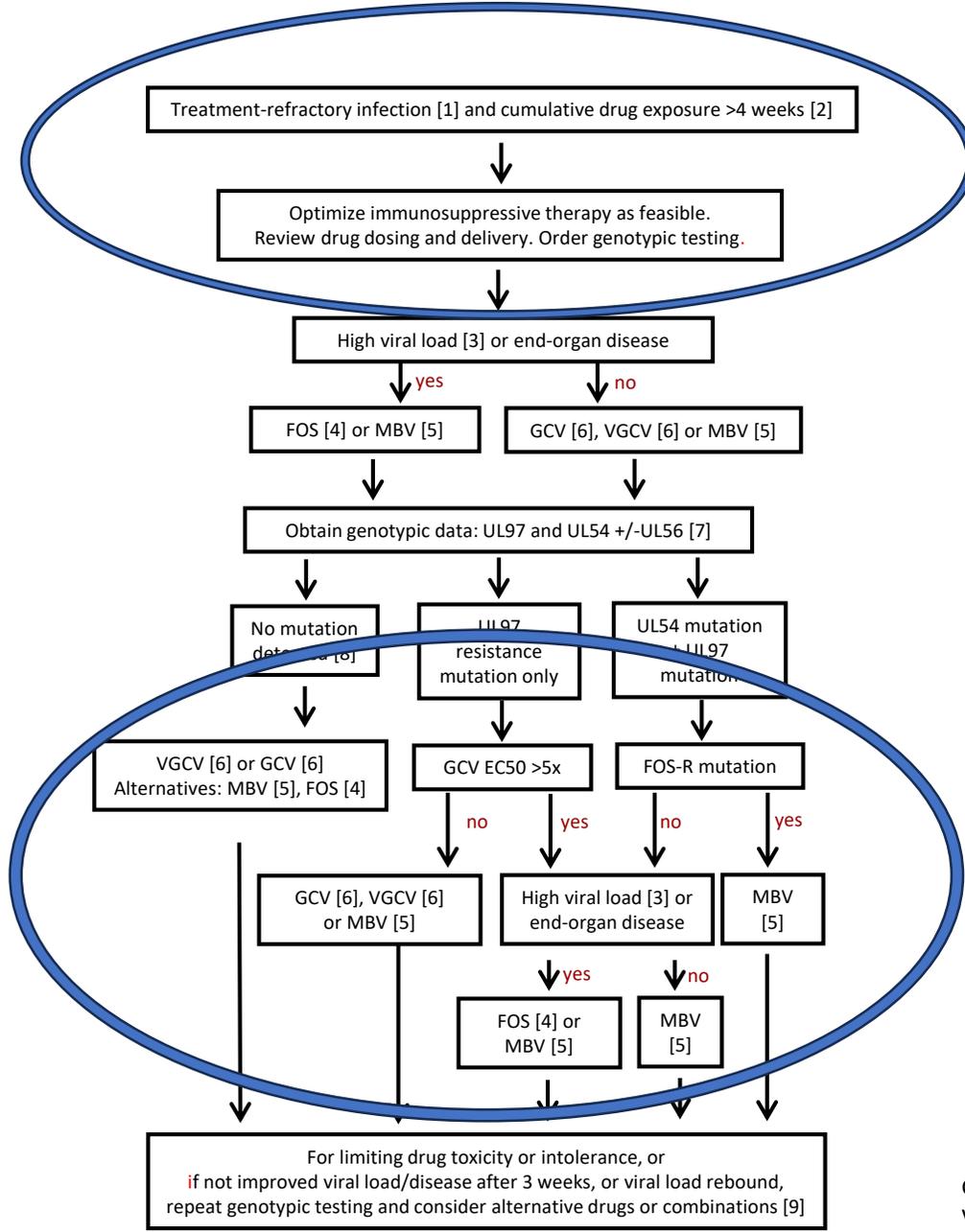


Supériorité du maribavir sur les critères secondaires (toxicité hématologique et rénale)

Mais rechutes à l'arrêt du traitement

Résistance 26% (non réponse ou de rechute), 16-22% en vie réelle
Rares mutations de résistance émergent sous GCV, à rechercher avant traitement

Algorithm SOT

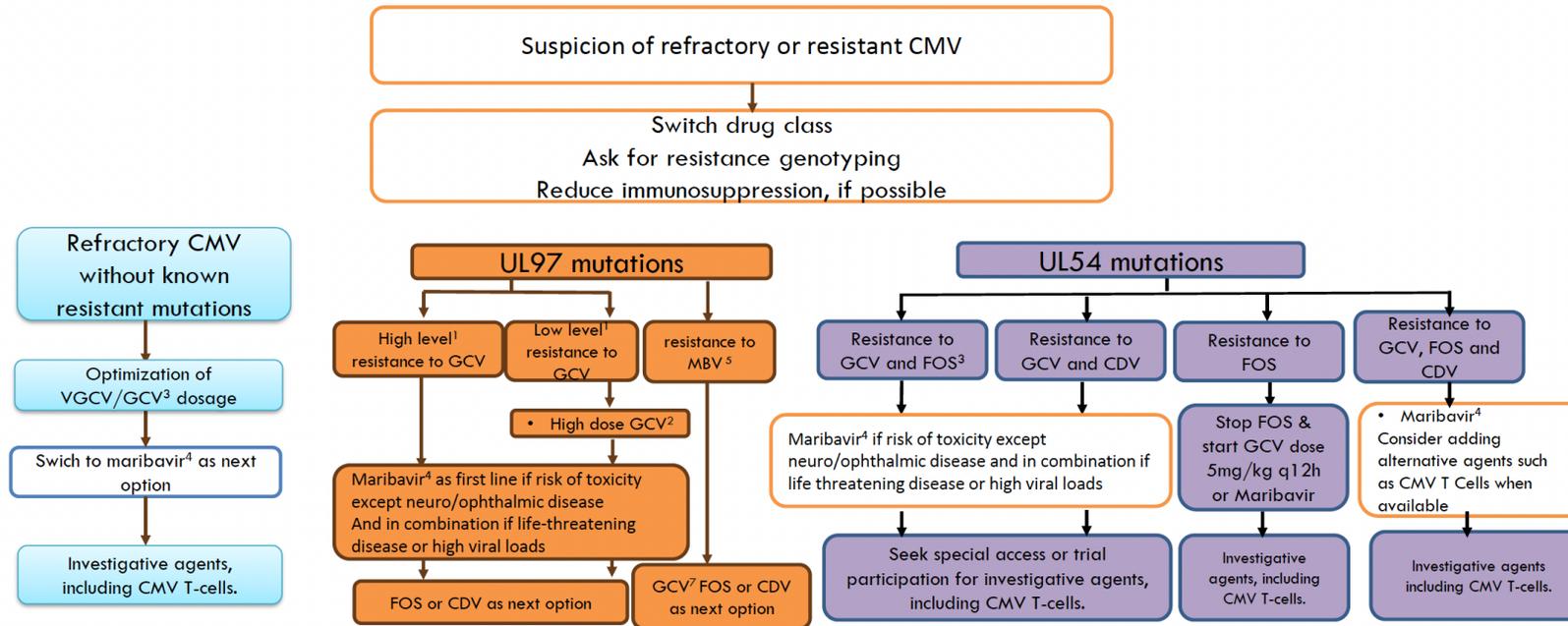


Annotations:

- [1] Treatment-refractory = < 1 log₁₀ decrease in **blood** viral load after ≥2wk of therapy, new or worsening CMV disease.
- [2] GCV resistance is rare with drug exposure <6 wk.
- [3] High viral load: ≥50,000 IU/mL.
- [4] Avoid FOS if renal dysfunction or metabolic intolerance. FOS is suggested for high viral loads in clinically unwell patients.
- [5] Avoid MBV for CNS disease or retinitis. Treatment-emergent resistance may limit efficacy. Do not use if any MBV resistance mutations are detected. MBV works better with lower viral loads, see text. UL97 M460I/V if present favors use of MBV.
- [6] GCV dose 5 mg/kg 2x/day i.v., optionally 10 mg/kg VGCV dose 900 mg 2x/day, optionally 1800 mg (adult dose) (adjusted for renal function) .
- [7] UL56 genotyping If previous exposure to LMV.
- [8] Includes sequence variants conferring <2-fold EC50 change. Repeat genotyping with tissue-specific sample for end-organ disease, if available.
- [9] Consider combination therapy as tolerated. MBV-GCV combination is antagonistic, do not use. MBV may be suitable as step-down treatment after initial response to FOS. CDV performed poorly in a clinical trial, see text. LMV has no clinical trial evidence for efficacy in treating refractory/resistant infection, see text. Emergent MBV and LMV resistance is often high grade and requires genotypic monitoring. Other unapproved therapies (weak evidence):
 - mTor inhibitors
 - Augmentation of host immunity using:
 - Adoptive T-cell transfers
 - CMV immunoglobulins

GCV = ganciclovir; FOS = foscarnet; CDV = cidofovir
 VGCV = valganciclovir; MBV = maribavir; LMV = letermovir
R: resistance

Refractory and resistant CMV algorithm



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 preexisting resistance mutations by resistance genotyping
5. If given as first line treatment
6. Alternative agents: leflunomid or artesunate, donor lymphocytes (under evaluation or other CMV-activated T-cells...)
7. Check for infrequent but possible cross-resistance

En conclusion : A l'issue des nouvelles recommandations

- Le poids de l'infection à cytomégalo virus reste important, par ses conséquences directes ou indirectes justifiant un traitement prophylactique dès la greffe. Le développement du letermovir en prophylaxie et son implémentation dans les recommandations est un point essentiel et devrait simplifier le suivi des patients également en SOT
- Les tests immunologiques commerciaux ELISPOT et Quantiferon sont désormais utilisés pour évaluer le risque CMV et raccourcir la prophylaxie en SOT. Leur place reste à évaluer en HCT
- La surveillance et le traitement des infections/maladies à CMV restent basés sur la surveillance de l'augmentation ou de la baisse de la charge virale et la demande d'un génotype de résistance dans un laboratoire expert au moindre doute. La base de données internationale des résistances permet d'évaluer le poids clinique des mutations.
- La place du maribavir dans le traitement des infections réfractaires à CMV est désormais bien définie. En traitement préemptif il peut limiter les risques de toxicité médullaire liée au ganciclovir

Merci de votre attention.

