



# Nouvelles thérapeutiques anti-CMV MARIBAVIR



Pr Sophie ALAIN  
CHU de Limoges  
CNR des Herpèsvirus

Necker, 22 mai 2024

Faculté de  
Médecine



# 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, et pour l'implémentation du vaccin recombinant VZV)

# De nouvelles stratégies thérapeutiques pour prévenir et gérer les résistances et limiter la toxicité des antiviraux

Clinical Infectious Diseases

SPECIAL SECTION/INVITED ARTICLE



Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients: A Systematic Review of Clinical Trials

Roy F. Chemaly,<sup>1</sup> Sumeen Choa,<sup>1</sup> Harshad E. Desai,<sup>1</sup> Paul Griffiths,<sup>1</sup> Robin Avery,<sup>2</sup> Raymond E. Razonable,<sup>3</sup> K. Camille Kotton,<sup>4</sup> Jose Lundgren,<sup>5</sup> Takashi E. Konatse,<sup>6</sup> Peter Lischke,<sup>7</sup> Filip Josephson,<sup>8</sup> Cameron M. Danziger-Schiffman,<sup>9</sup> and Por Ljunggren,<sup>10</sup> for the Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus

Updated 2024 (CID)

## Treatment Resistance

Molecular diagnostic approaches for detecting CMV resistance were employed by 102/224 (46%) of respondents, while 80 (36%) said that resistance testing was unavailable and 34 (15%) did not know whether testing was available in their institution. Ganciclovir resistance was quite rare, with annual incidence rates of <1% reported by 180 (80%), rates of 1%–5% reported by 39 (17%), and rates of 6%–10% reported by 5 (2%) of respondents.

Infections caused by ganciclovir-resistant CMV strains were treated with high-dose ganciclovir by 109 (49%) of respondents; most of these (157; 70%) used foscarnet, which was usually given following high-dose ganciclovir. A smaller rate of respondents used cidofovir (22%). CMV Ig was administered by 69 (31%) of respondents, in combination with antivirals, and 69 (31%) respondents switched patients with infections resultant from ganciclovir-resistant CMV strains to mTOR inhibitors.



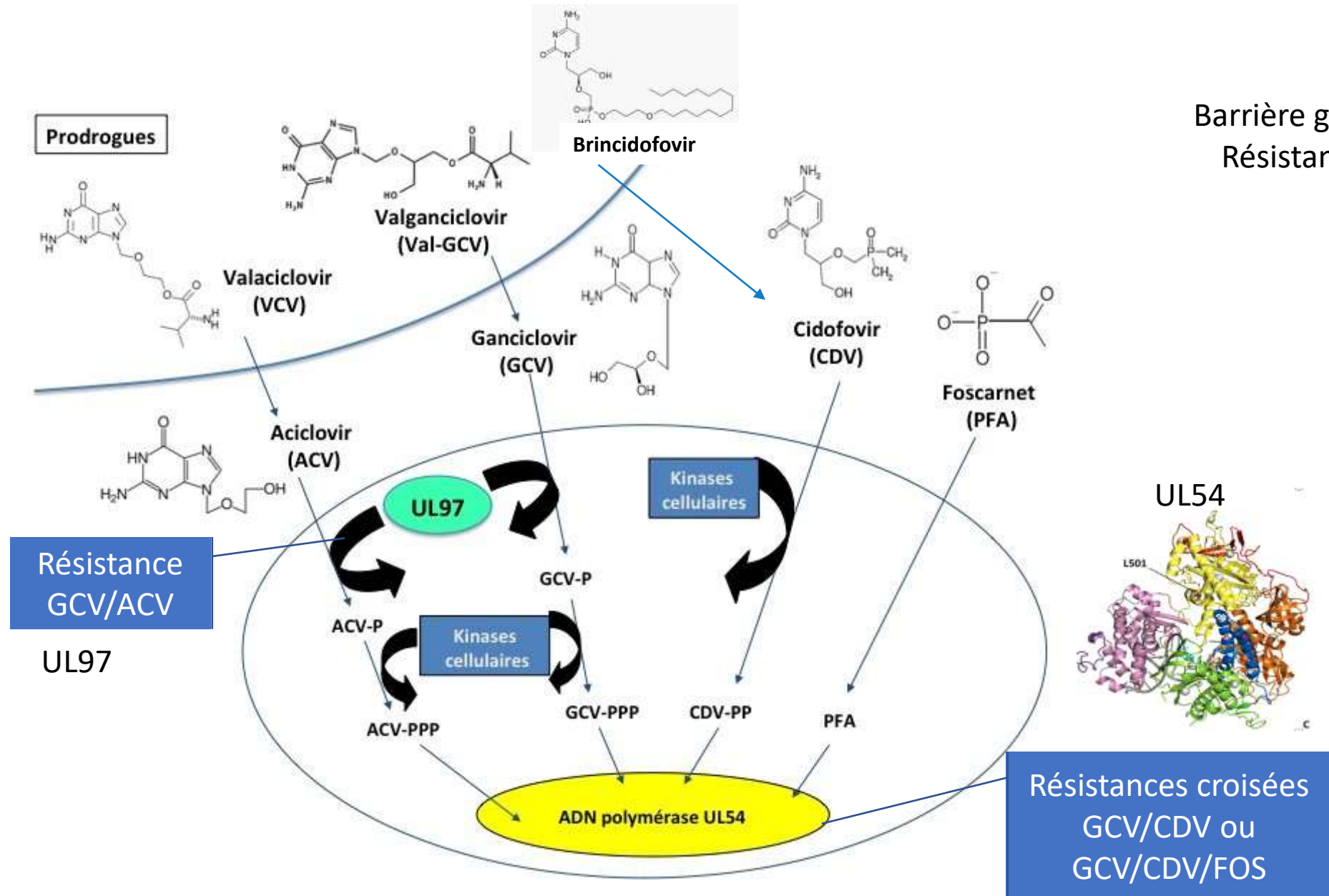
ORIGINAL RESEARCH  
published: 22 June 2022  
doi: 10.3389/fcimb.2022.10302

## Cytomegalovirus Management in Solid Organ Transplant Recipients: A Systematic Review of the Literature and a Pre-COVID-19 Survey From the Working Group of the European Society for Organ Transplantation

Antonio Grossi<sup>1\*</sup>, Nassim Kamar<sup>2</sup>, Faouzi Saliba<sup>3</sup>, Fausto Baldanti<sup>4,5</sup>, M. Aguado<sup>6</sup>, Jens Gottlieb<sup>7</sup>, Bernhard Banas<sup>8</sup> and Luciano Potena<sup>9</sup>

Ganciclovir resistance was considered a relevant issue in current CMV management by only 57% of respondents (128 scored  $\geq 5$  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).

# Mécanisme d'action des anti-polymérase : une seule cible



# Forces et faiblesses des inhibiteurs de polymérase ganciclovir cidofovir et foscarnet

+

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

-

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

# Poids de la résistance aux antipolymérase

**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 antipolymérase :**

**VIH <100CD4/mm<sup>3</sup> : 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

0-3% sous prophylaxie, en greffe rénale D+/R

### **Greffe de cellules souches hématopoïétiques :**

0-10%

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

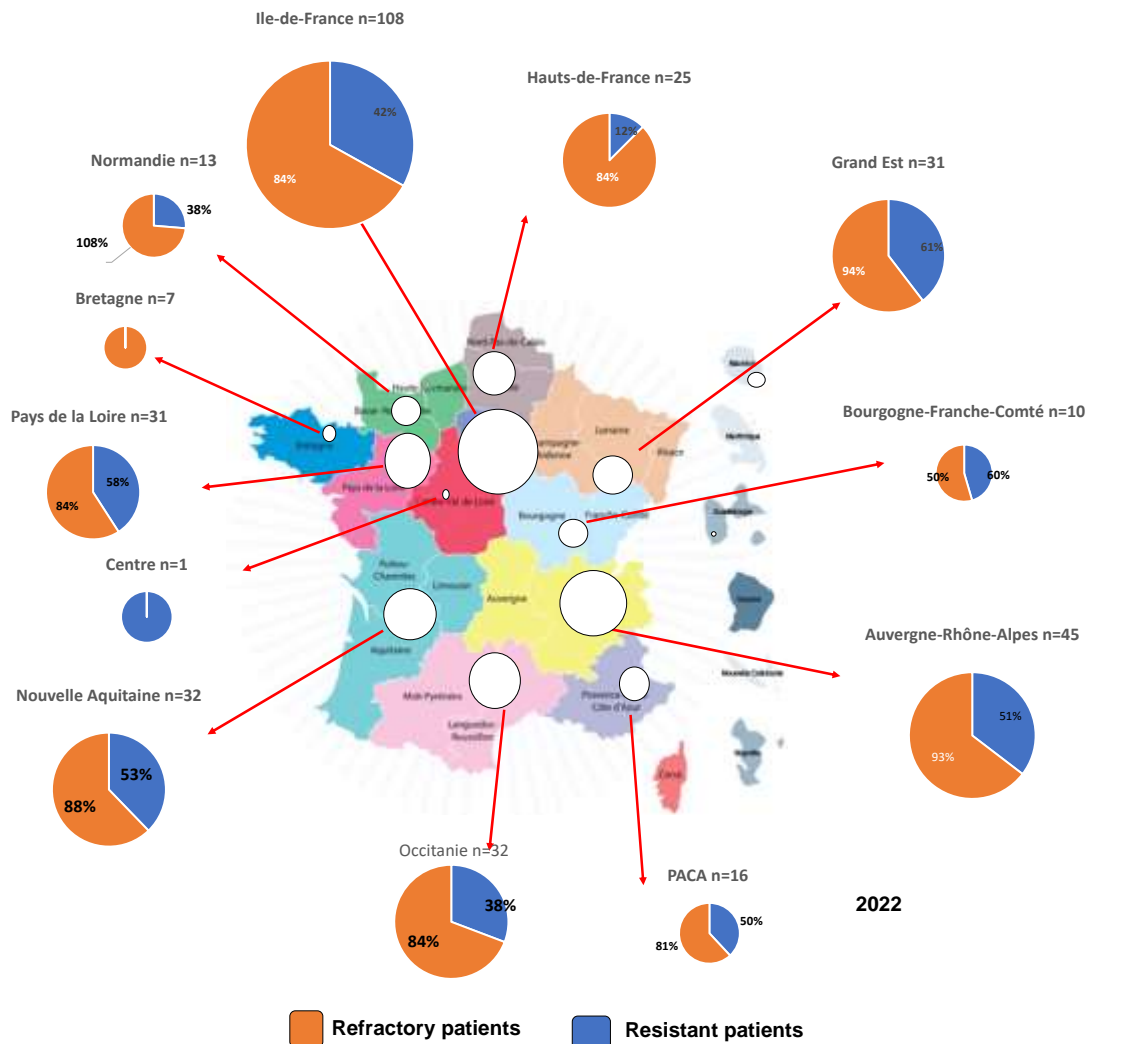
## FACTEURS de RISQUE

Risque élevé d'infection/maladie à CMV

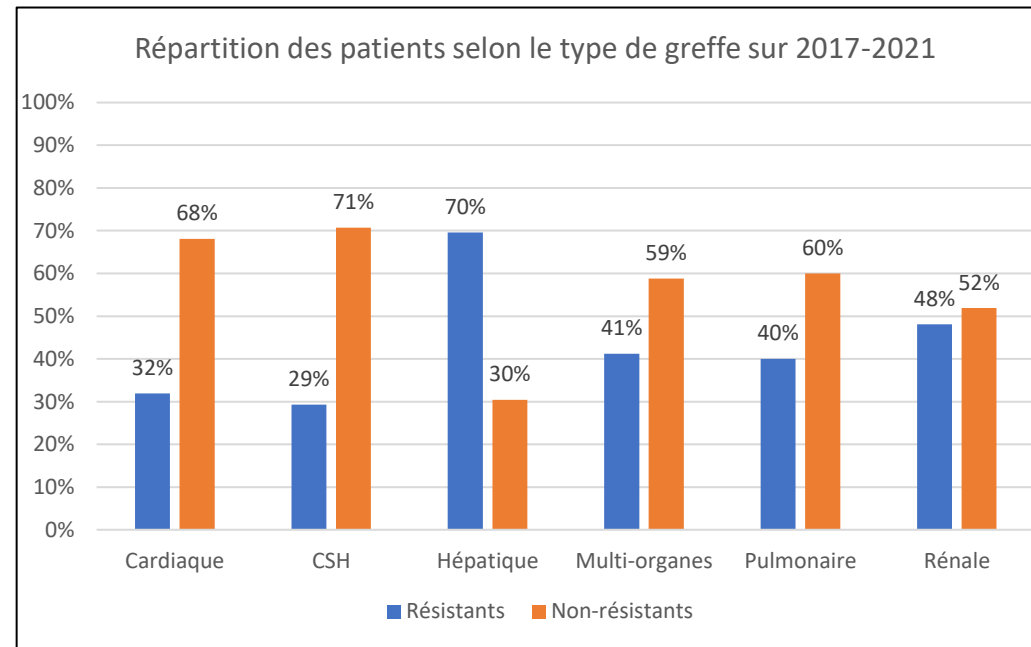
Exposition prolongée/inadéquate au traitement

Immunodépression profonde

# Les échappements thérapeutiques ne sont pas tous liés à la résistance



38% des infections réfractaires sont dues à un virus résistant



Facteurs de risque immunologiques, pharmacologiques...

Toxicité +++ de traitements prolongés chez ces patients avec risque d'interruption ou de changements itératifs de traitement

Intérêt de traitements peu toxiques en prévention comme en traitement des résistances

**Etude Européenne HORUS** : Caractérisation des patients non répondeurs au traitement en greffe d'organe solide (Rein++)

# Définitions

- **Infections réfractaires => génotype de résistance**
  - **Depuis 2018/revu 2023: augmentation ou persistance de la ... ou absence d'amélioration clinique après au moins deux semaines sous traitement approprié**

(International consensus 2017, Kotton et al., Transplantation 2018) et IDSA: recommandations en cours de révision à paraître dans CID )

- **Résistance : présence d'une mutation de résistance diminuant la sensibilité à un ou plusieurs antiviraux**

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

Roy F. Cherradi,<sup>1</sup> Siowun Choo,<sup>2</sup> Hermann Einsele,<sup>3</sup> Paul Griffiths,<sup>4</sup> Robin Avery,<sup>5</sup> Raymond R. Razonable,<sup>6</sup> Kathleen M. Mellan,<sup>7</sup> Cassile Kotton,<sup>8</sup> Jess Lundgren,<sup>9</sup> Takashi E. Konetski,<sup>10</sup> Peter Liclicka,<sup>11</sup> Filip Josephina,<sup>12</sup> Giuseppe M. Deaglio,<sup>13</sup> Dhi Ustah,<sup>14</sup> Vanessa Miller,<sup>15</sup> and裴 Liangren<sup>16,17</sup>, for the Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum

Updated 2024 (CID)

Herpesvirus Antiviral Resistance Database

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

**Le CNR collige annuellement les cas du réseau français : Chiffres stables depuis 2017**

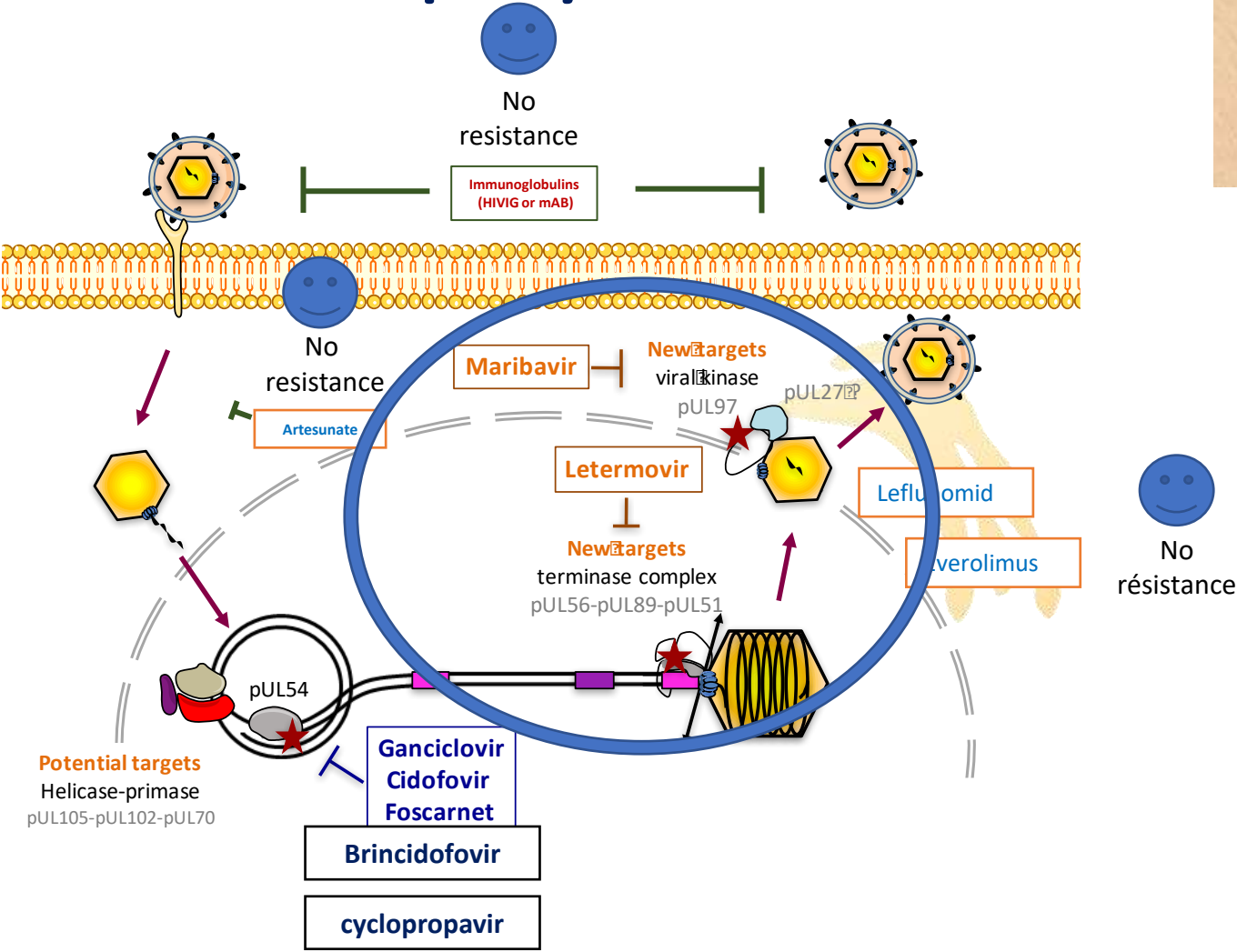
1% de résistance parmi les transplantés

1,78% en greffe rénale en 2021 (données Françaises colligées CNR)

Laboratoire CNR Herpèsvirus Limoges + Laboratoires partenaires du réseau

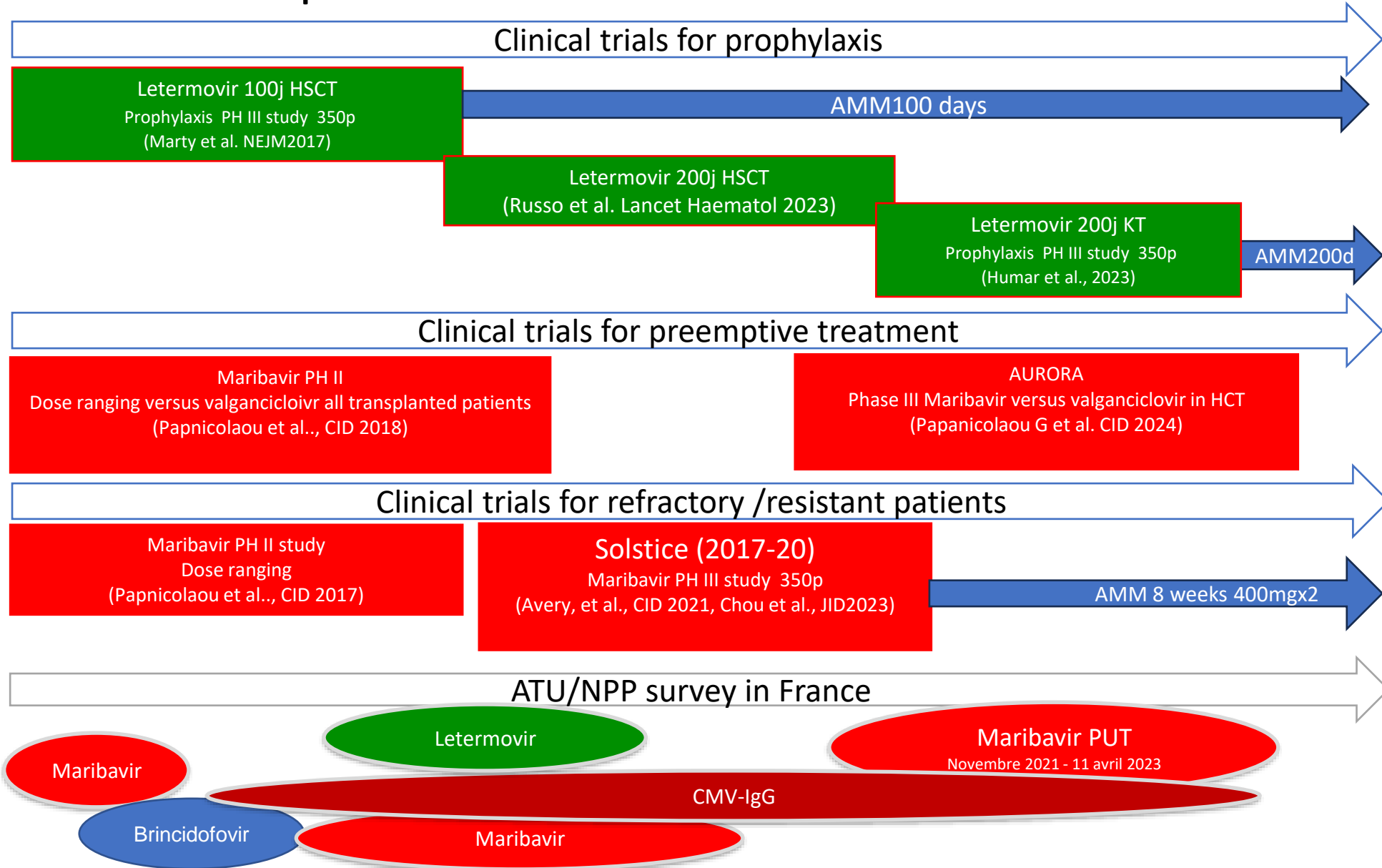


# Alternatives aux anti polymérase :



Adapted from Ligat et al, FEMS Microbiology reviews, 2018

# Validation cliniques de nouvelles molécules



# Letermovir une quinazoline inhibiteur du complexe terminase

- Le premier inhibiteur de terminases à montrer une très bonne biodisponibilité orale et iv
- => Une molécule 1000 x plus efficace que le ganciclovir *in vitro*
- IC50  $2,2 \pm 0,7$  nM (extrêmes : 0,14 à 6,1 nM) 1000 fois moins que GCV

**Spécificité pour le CMV :**

**PAS DE TOXICITE** Quelques interactions métaboliques  
**AUCUNE RÉSISTANCE CROISÉE**

**inactif sur HSV VZV HHV6 ou EBV :**

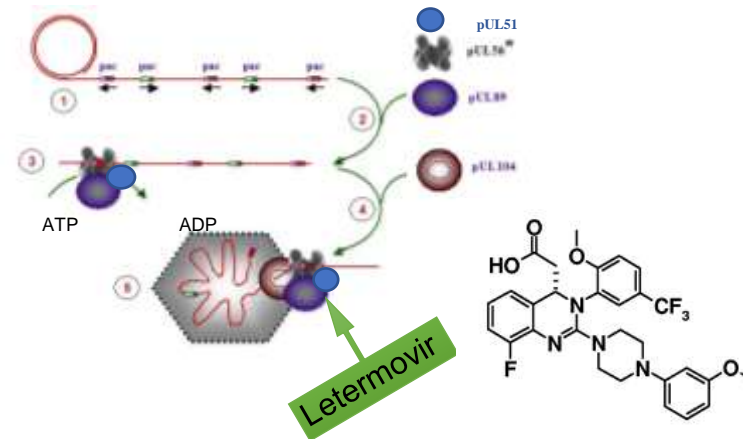
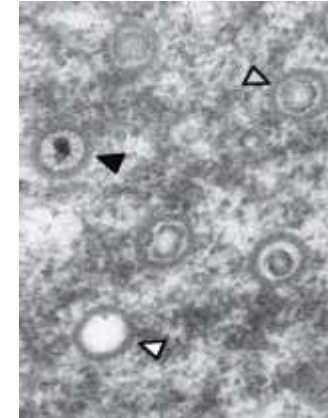
**NE PAS ARRETER LE VALACICLOVIR**

**Synergie ou effet additif avec les autres antiviraux**

Cibles

U56, UL89, UL51.

Sans équivalent en cellules humaines => pas de toxicité



AMM en prophylaxie des infections à CMV chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques à haut risque CMV (R+) phase III (Marty et al. NEJM 2017). Résistance <1%.

Non validé en traitement des infections à CMV (series de cas, haut niveau d'émergence de resistance)

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

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

## POPULATION

422 Men  
167 Women



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

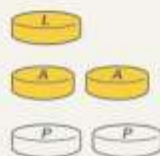
Mean age: 50 years

## LOCATIONS

94  
Hospitals  
worldwide



## INTERVENTION

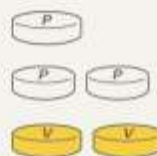


301

### Letermovir

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

601 Patients randomized  
586 Patients analyzed



300

### Valganciclovir

900 mg of valganciclovir orally daily with letermovir and acyclovir placebos

## PRIMARY OUTCOME

CMV disease through 52 weeks after transplant

## FINDINGS

Patients with committee-confirmed CMV through week 52

### Letermovir

**10.4%** (30 of 289 patients)

### Valganciclovir

**11.8%** (35 of 297 patients)

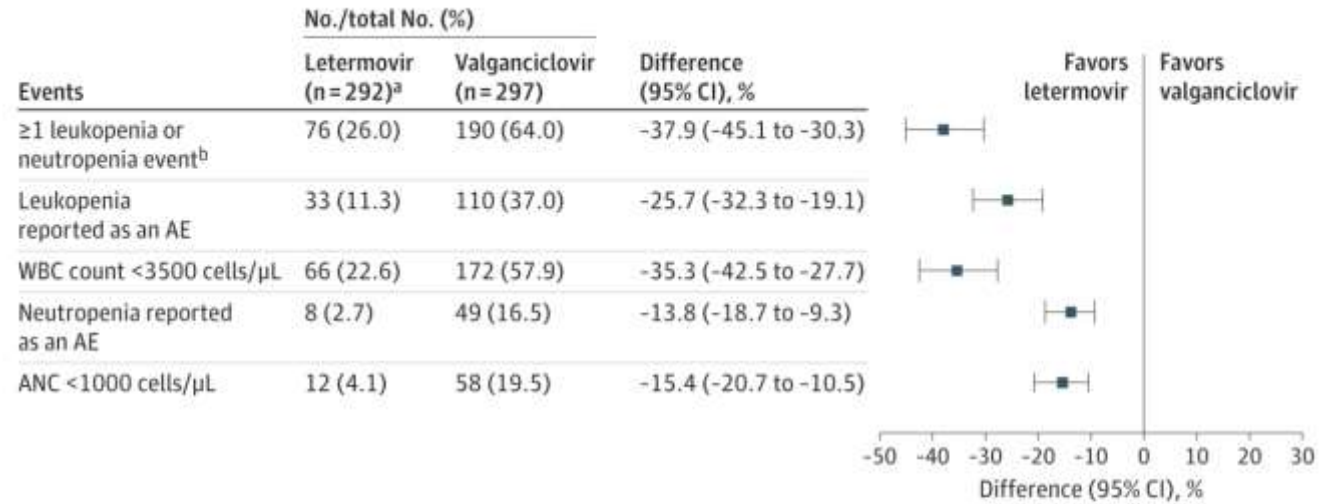
Letermovir was noninferior to valganciclovir:

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

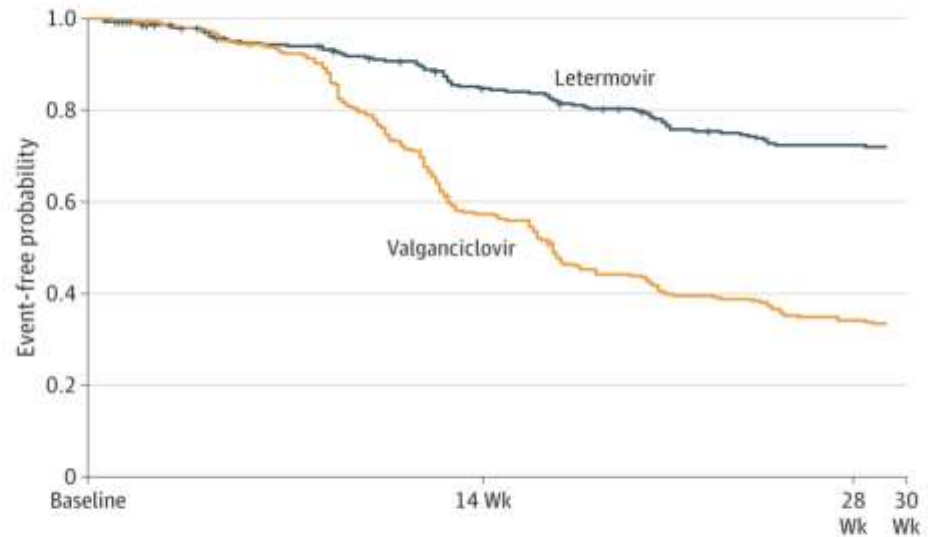
© AMA

# Improvement of haematotoxicity

## A Adverse events (AEs)



## B Probability of no events of neutropenia or leukopenia



No. of participants at risk

Letermovir 292

Valganciclovir 297

Follow-up

231

163

191

96

No. of events<sup>c</sup>

Letermovir 41

Valganciclovir 120

34

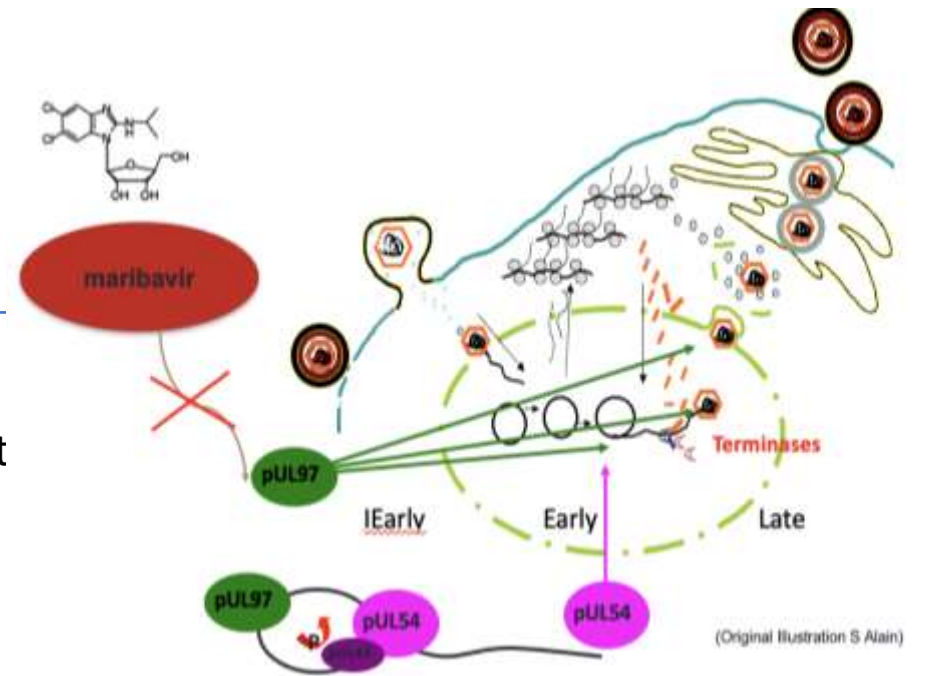
66

1

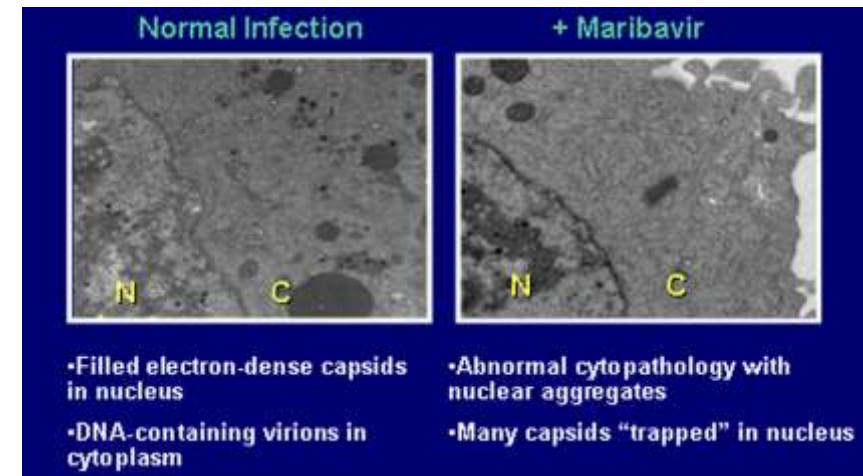
4

# Maribavir un inhibiteur de la kinase virale UL97

- le mode d'action unique du maribavir lui confère une spécificité contre le CMV et donc une faible toxicité limitée à une dysgueusie dose-dépendante
- **Spécifique du CMV** : Pas d'efficacité sur HSV ou VZV
- Concentrations efficaces in vitro :  $1\mu\text{M}$  ( $< \text{GCV}$ )
- **Ne passe pas la BHE** => **Ne pas associer au ganciclovir** en traitement des rétinites  
Car inhibe son activation par la kinase UL97
- Effet synergique ou antagonisme avec d'autres antiviraux (artésunate, foscarnet, terminase) => *association possible*
- Synergie forte avec inhibiteurs de kinases, sirolimus (rapamycine) *in vitro* => *possibilité d'options thérapeutiques*



Principal effet observé sous maribavir: absence de capsides dans le cytoplasme



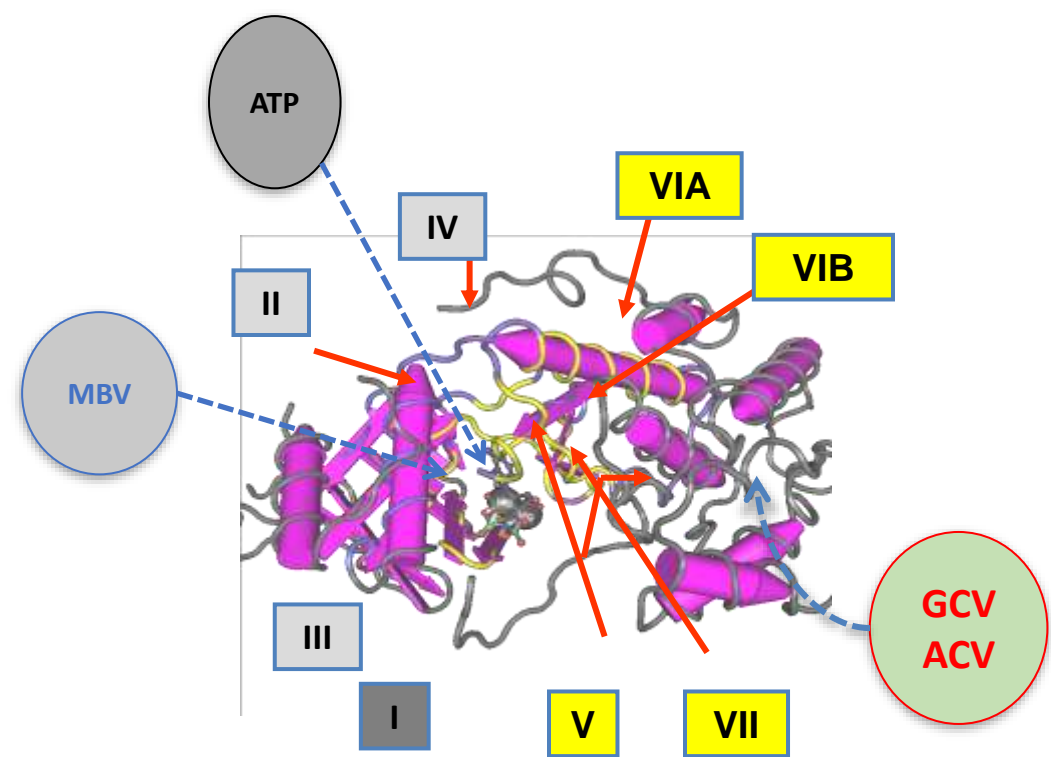
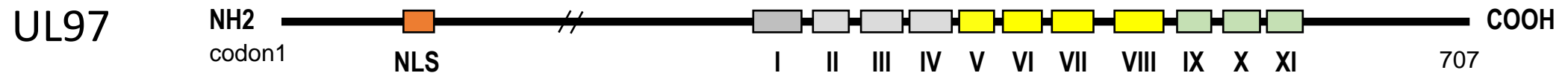
# Maribavir caractéristiques

- Administration par voie orale
- Absorption rapide biodisponibilité 30-40% forte liaison aux protéines (97%) Diminuée de 30% par un repas riche en graisse
- Pharmacocinétique linéaire avec Cmax 1-3 heures, demi-vie plasmatique courte 3-5 heures => 2 prises par jour
- Métabolisé au niveau du foie en un composé moins actif et non cytotoxique avec une élimination biliaire
- Pas d'impact de la fonction rénale (<3% d'élimination rénale) => pas d'ajustement de dose
- interaction possible avec augmentation des taux de sirolimus et de tacrolimus, à surveiller
- Interactions médicamenteuses avec les inducteurs puissants du cyP450 3a (voir RCP pour augmenter le dose de MBV)
- Antagonisme avec le ganciclovir

# Résistance au maribavir UL97/UL27 :

**Cibles différentes : pas de résistance croisée avec FOS ou CDV, LTV**  
**Résistances croisées avec GCV rares mais à rechercher**

**mutations UL97 kinase virale** : apparition >1mois haut niveau de résistance (>5xCI50)  
**mutations UL27 protéine nucléaire de régulation du cycle cellulaire (G0/G1**: bas niveau de résistance (<3xCI50) uniquement *in vitro*



- L337M\*\*
- F342Y
- V353A\*\*
- V356G\*\*
- L397R\*\*
- T409M
- H411Y
- H411N
- H411L\*\*
- V345i \*\*\*
- E362D \*
- V466G
- P521L
- C480F
- N510S
- P536T

- ATP binding
- Autophosphorylation
- Catalytic domain
- Substrate binding site

**Polymorphisms**  
 MBV >5  
 GCV/MBV>5  
 MBV 2-5  
 \* hypersensitivity to MBV  
 \*\*\*Increased fitness  
 \*\*only in cell culture

**M460I** : résistance GCV, hypersensibilité MBV *in vitro*  
 (Chou.S et al.. 2020, 2021, 2023, Champier G. pHD manuscript d'après Romakker 2006, CNR Data)



# Maribavir : développement clinique préemptif

## \*Phase II 3 doses 200-400-800mg/j

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

## \*Phase III en CSH (Etude Aurora): étude de non-infériorité 400mgx2 vs valganciclovir 1:1, 8 semaines ; 273 MBV-274 VGCV

- \* légèrement inférieur dans l'indélectabilité du CMV à W8 (résistance), 69,6 % MBV contre 77,7 % VGCV (- 7,7 %)
- \* équivalent à W16 52,7 % contre 48,5 %.
- Plus d'échecs dus à l'hématotoxicité dans le groupe VGCV: Neutropénie sous traitement : 21,2% Maribavir versus 63,5% valganciclovir
- Arrêt premature pour neutropénie 4% maribavir vs 17.5% valganciclovir.

# Utiliser des doses suffisamment élevées pendant un temps suffisamment long

Echec en prophylaxie à 100mgx2/j

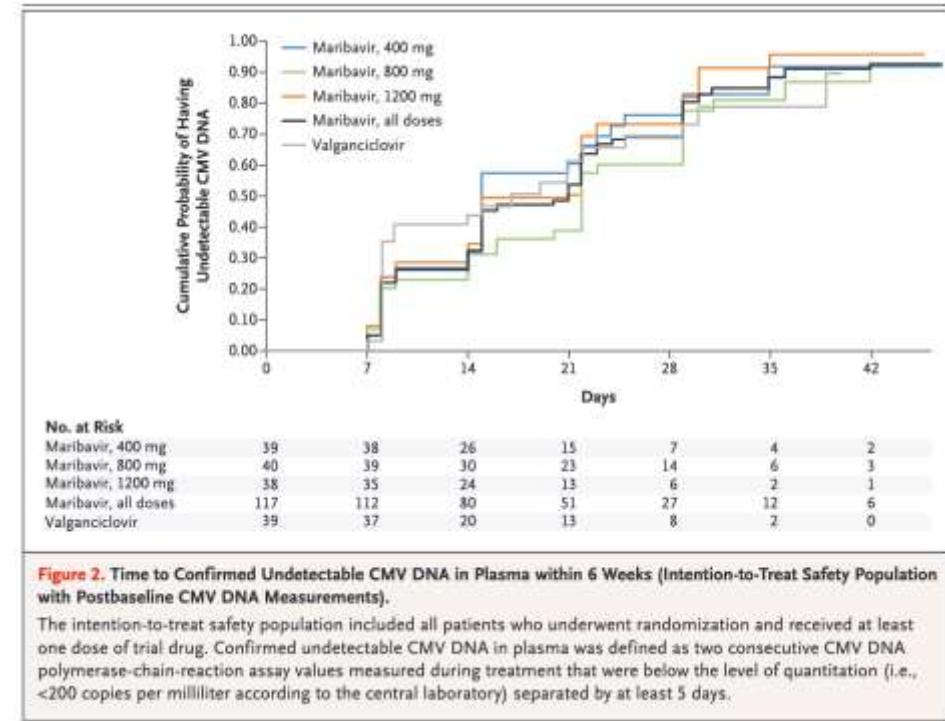


Etude de Phase II Préemptif dose ranging

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

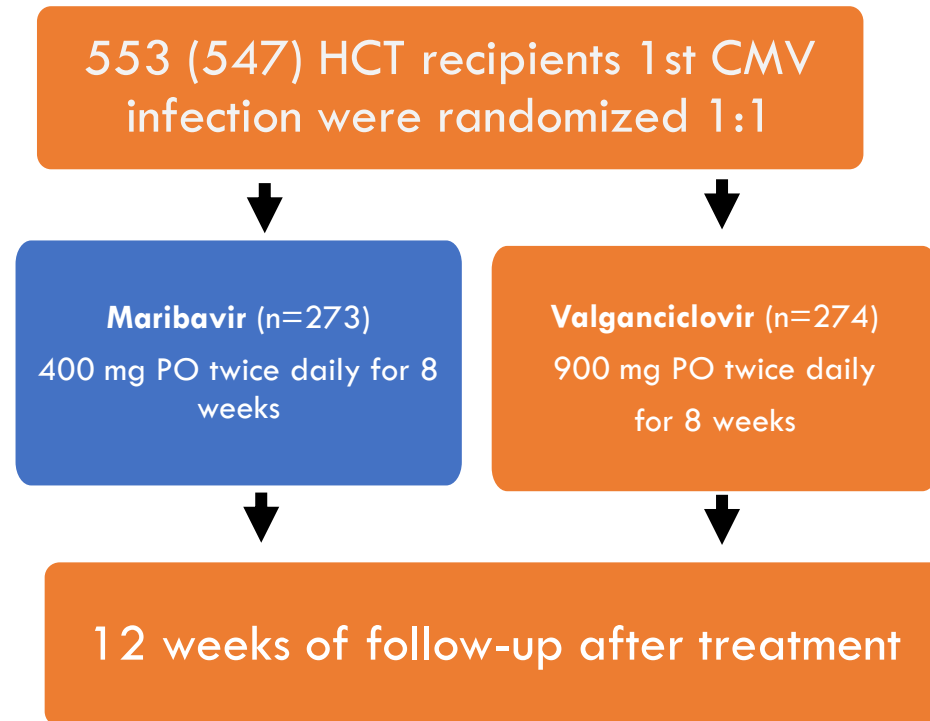
=> Intérêt des dosages plasmatiques qui pourraient guider des augmentations de dose

(Wang et al., AAC 2003)



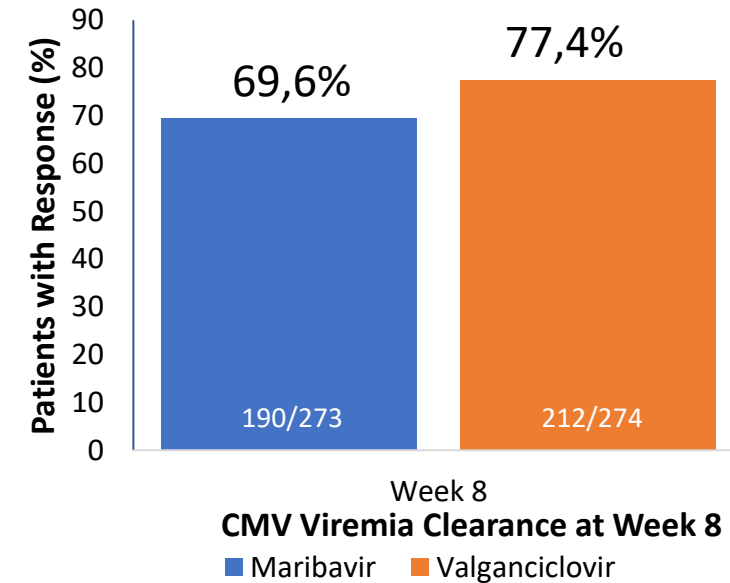
(Marty et al, 2019)

# AURORA Phase 3 Etude randomisée double aveugle preemptif

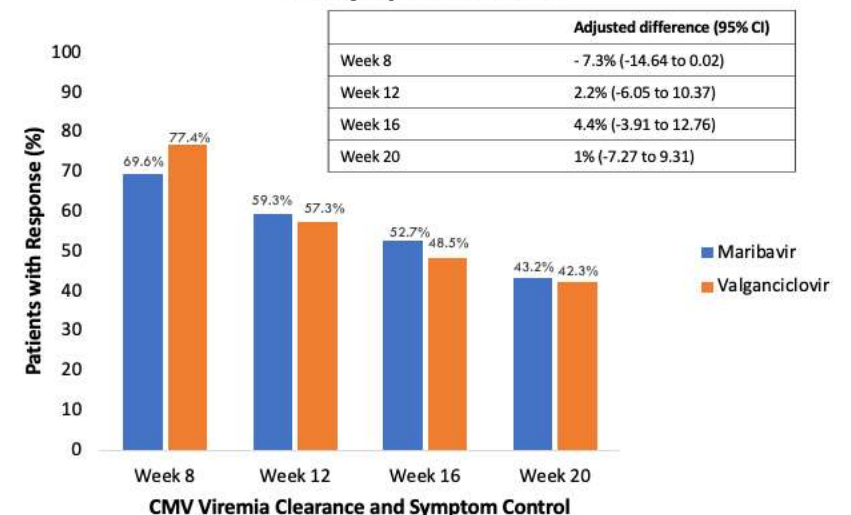


- Objectif non infériorité (7% à S8)
- Neutropénie sous traitement : 21,2% Maribavir versus 63,5% valganciclovir
- Arrêt prématuré pour neutropénie 4% maribavir vs 17.5% valganciclovir.

## Primary Endpoint: CMV Viremia Clearance At Week 8



## Secondary Endpoint: Confirmed Viremia Clearance and Symptom Control



# Maribavir développement clinique chez les patients réfractaires ou résistants

\* **ATU Europe 2012-2014 800mgx2.** A 3 semaines Efficacité TT 56,7% Résistance **14%**

\* **Phase II :** dose variable **400 vs 800mg x2**, 6 semaines efficacité 68% - à 6 semaines - résistance **15%.**

\* **Phase III Solstice** étude randomisée 2/1 : **400mg x 2** , 8 semaines : 55,7% efficacité globale-Résistance **26%**

\* **ATU France** obtenue en parallèle de Solstice: 50% versus 36% de réponse virologique à S8 (données préliminaires du CNR), étude en cours

\* **PUT France :** Novembre 2021 au 11 avril 2023 sur les critères de Solstice amendés/élargis depuis février 2022. en cours d'analyse, données de résistance sur 30 patients suivis au CNR: **16%**

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE



OXFORD

# Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial

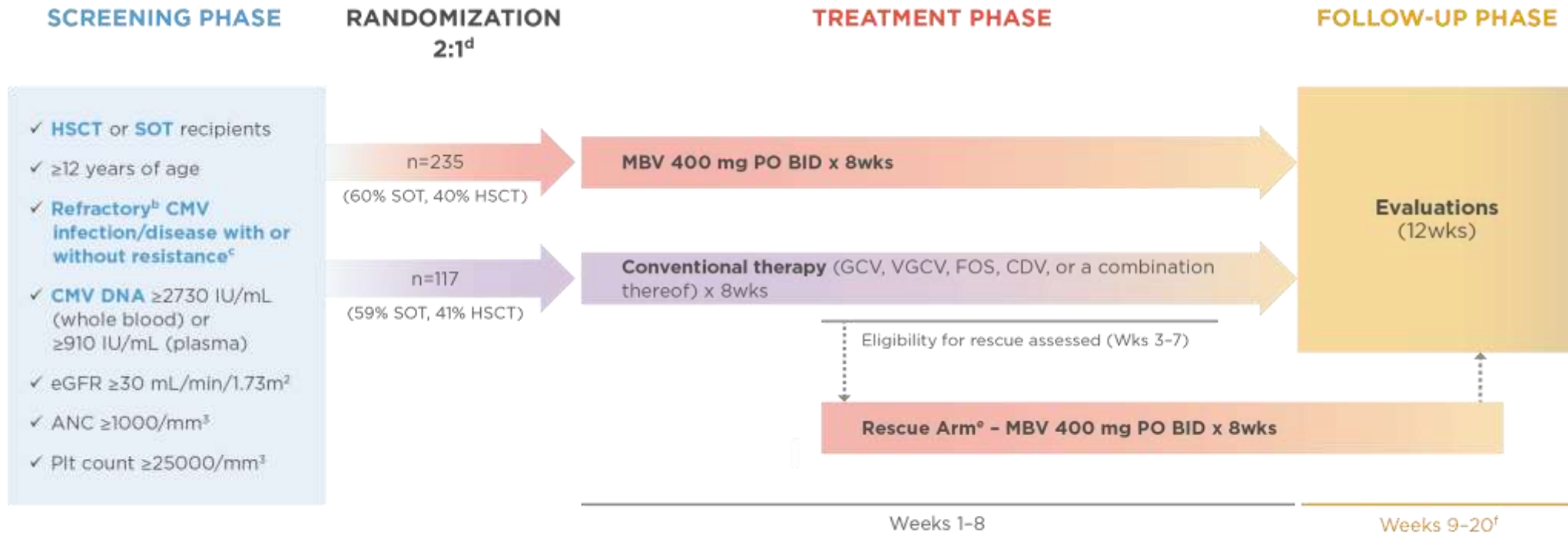
Robin K. Avery,<sup>1</sup> Sophie Alain,<sup>2</sup> Barbara D. Alexander,<sup>3</sup> Emily A. Blumberg,<sup>4</sup> Roy F. Chemaly,<sup>5</sup> Catherine Cordonnier,<sup>6</sup> Rafael F. Duarte,<sup>7</sup> Diana F. Florescu,<sup>8</sup> Nassim Kamar,<sup>9</sup> Deepali Kumar,<sup>10</sup> Johan Maertens,<sup>11</sup> Francisco M. Marty,<sup>12,a</sup> Genovefa A. Papanicolaou,<sup>13,14</sup> Fernanda P. Silveira,<sup>15</sup> Oliver Witzke,<sup>16</sup> Jingyang Wu,<sup>17</sup> Aimee K. Sundberg,<sup>18</sup> and Martha Fournier<sup>18</sup>; for the SOLSTICE Trial Investigators<sup>b</sup>

# Study 303 (SOLSTICE): Study Design & Patient Population<sup>1-3</sup>

A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients with CMV Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with (V)GCV, FOS, or CDV

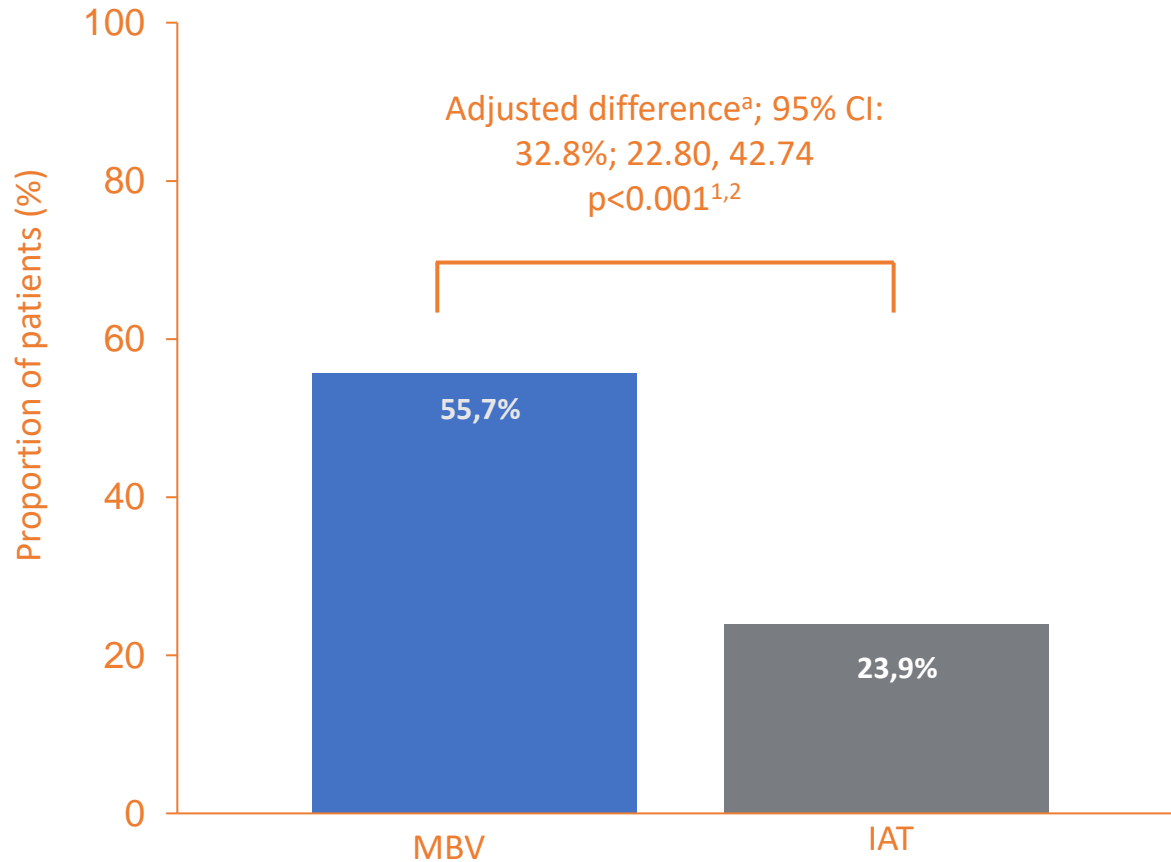
**Phase 3**  
 NCT02931539  
 Multicenter, multinational<sup>a</sup>  
 Randomized, open-label, active-controlled

**Patients were randomized 2:1 into MBV and IAT groups with 8 weeks of treatment with potential rescue arm for the IAT groups**



- <sup>a</sup>Australia, Belgium, Canada, Croatia, Denmark, France, Germany, Italy, Singapore, Spain, Switzerland, UK, USA. <sup>b</sup>Refractory CMV infection was defined as failure to achieve >1 log<sub>10</sub> decrease in CMV DNA level after ≥14 days of treatment. <sup>c</sup>Resistance was defined as ≥1 CMV genetic mutation associated with resistance to V(GCV), FOS, and/or CDV. <sup>d</sup>All randomized patients will be stratified by transplant type and screening whole blood or plasma CMV DNA concentration (high: CMV DNA ≥27,300 IU/mL in whole blood or ≥91,000 IU/mL in plasma; intermediate: ≥27,300 IU/mL and <27,300 IU/mL in whole blood, or ≥9,100 IU/mL and <91,000 IU/mL in plasma; low: <27,300 IU/mL and ≥2,730 IU/mL in whole blood or CMV DNA, <9,100 IU/mL and ≥910 IU/mL in plasma). <sup>e</sup>Patients randomized to conventional therapy could be assessed for rescue arm eligibility if experiencing a lack of improvement or worsening of CMV infection despite a minimum of 3 weeks of therapy. <sup>f</sup>Evaluations at Weeks 9, 10, 11, 12, 14, 16, 18 and 20.
- ANC, absolute neutrophil count; BID, twice daily; CDV, cidofovir; CMV, cytomegalovirus; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FOS, foscarnet; GCV, ganciclovir; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; IAT, investigator-assigned therapy; Plt, platelet; PO, oral; MBV, maribavir; SOT, solid organ transplant; VGCV, valganciclovir; V(GCV), valganciclovir or ganciclovir; wks, weeks.
- 1. Marty F. In: The 2021 TCT Meetings Digital Experience; 2021; 2. Duarte RF, et al. In: The Virtual 47th Annual Meeting of the EBMT; 2021; 3. Takeda DOF. VV-SUP-81025. SOLSTICE CSR.

# Solstice Primary Endpoint: Confirmed CMV Clearance at Week 8



Results were supported by multiple sensitivity analyses<sup>2</sup>

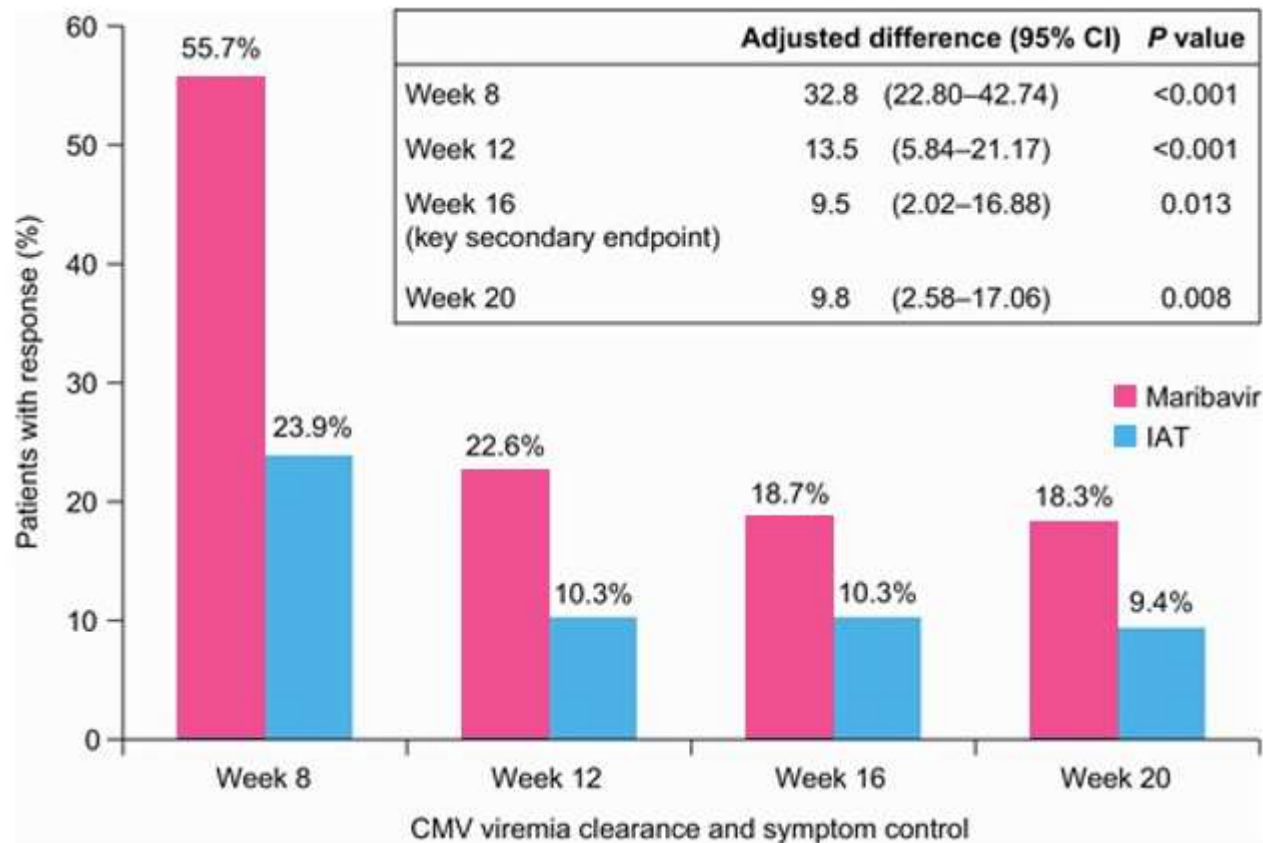
A significantly higher proportion of MBV-treated patients achieved confirmed CMV clearance with a 32.8% difference between the two groups in transplant patients with refractory CMV (with or without resistance)<sup>1,2</sup>

<sup>a</sup>Between-group difference among all randomized patients, adjusted for baseline CMV viral load (low, <9,100 IU/mL; intermediate/high, ≥9,100 IU/mL [plasma]; central laboratory COBAS CAP/CTM assay), and SOT/ HCT was compared with Cochran–Mantel–Haenszel tests (p≤0.05 significant). CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; IAT, investigator-assigned treatment; HSCT, hematopoietic stem cell transplant; MBV, maribavir; SOT, solid organ transplant.

1. Avery RK, et al. In: ATC Virtual Connect; 2021; 2. Takeda DOF. VV-SUP-81025. SOLSTICE CSR.

# Maribavir Phase 3 : SOLSTICE (2)

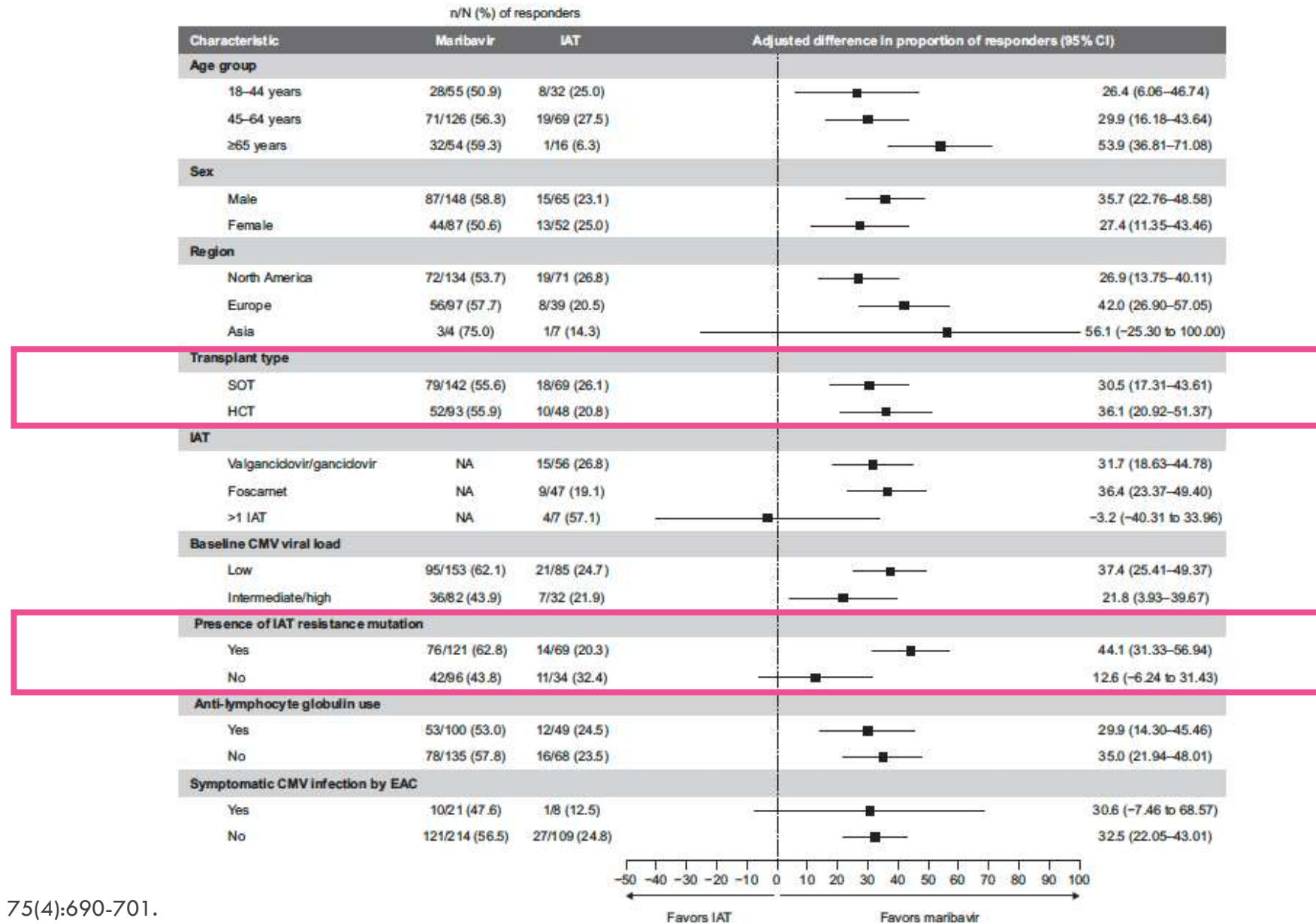
## Secondary Endpoint: Confirmed Viremia Clearance and Symptom Control



- Supériorité du maribavir sur les critères secondaires
- Mais rechutes à l'arrêt du traitement

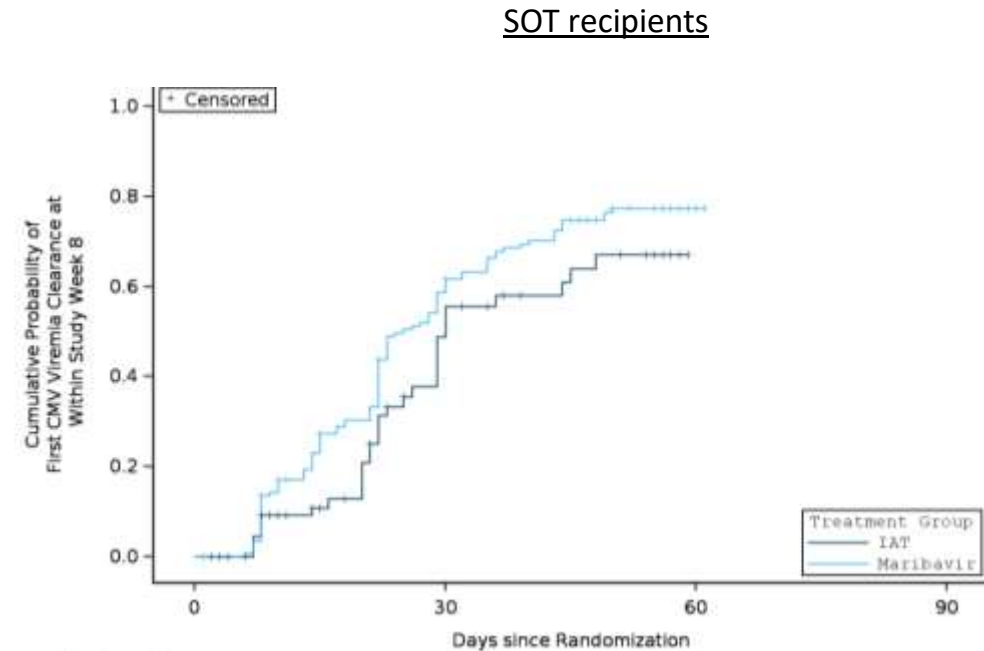
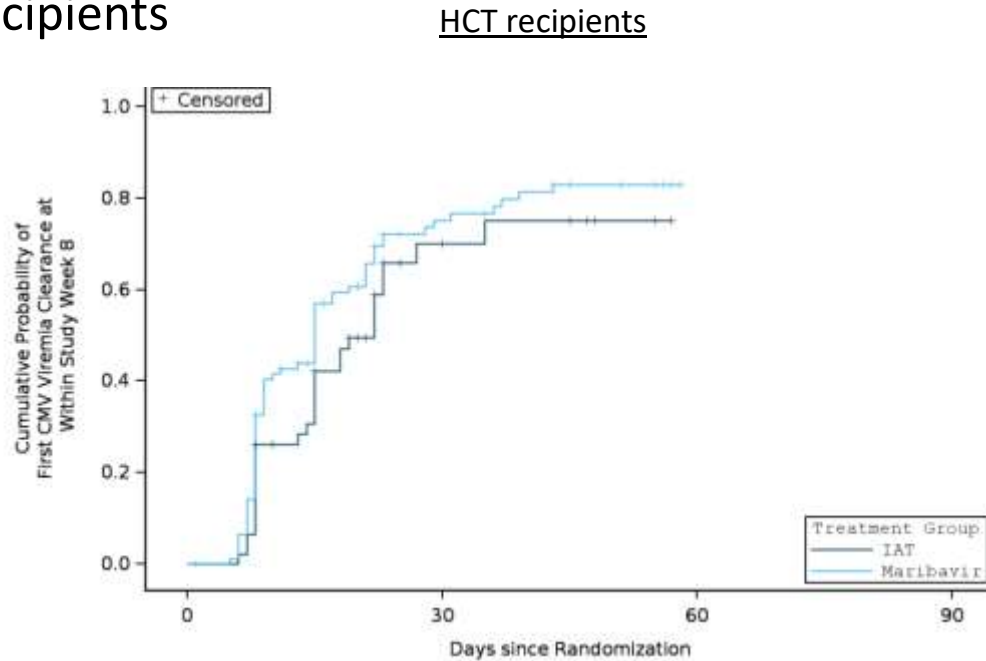


# Maribavir Phase 3 : SOLSTICE (sous groupes)



# Délai de négativation de l'ADNémie plasmatisque en cas de réponse :

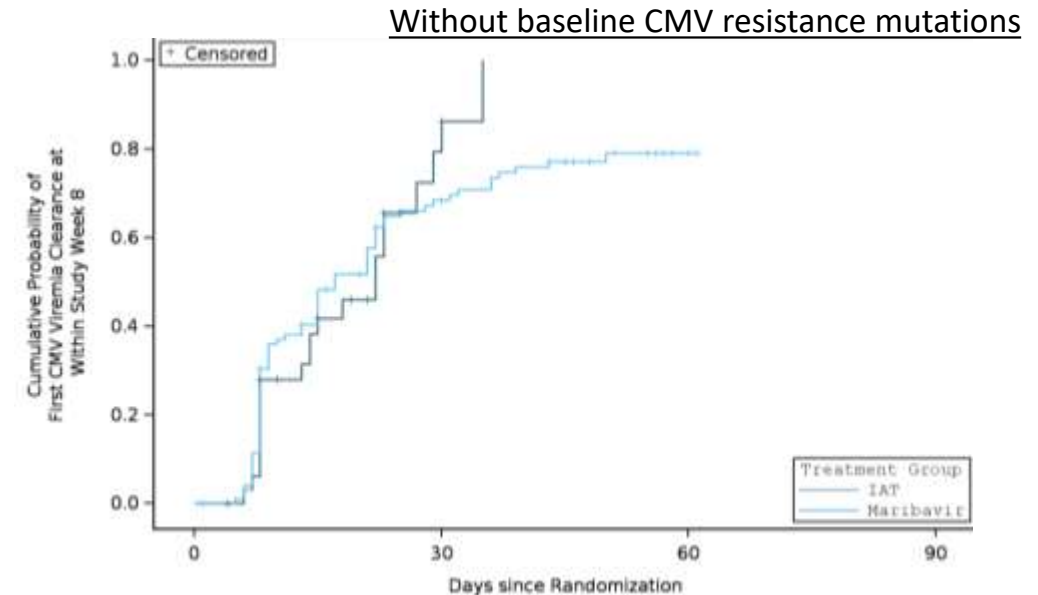
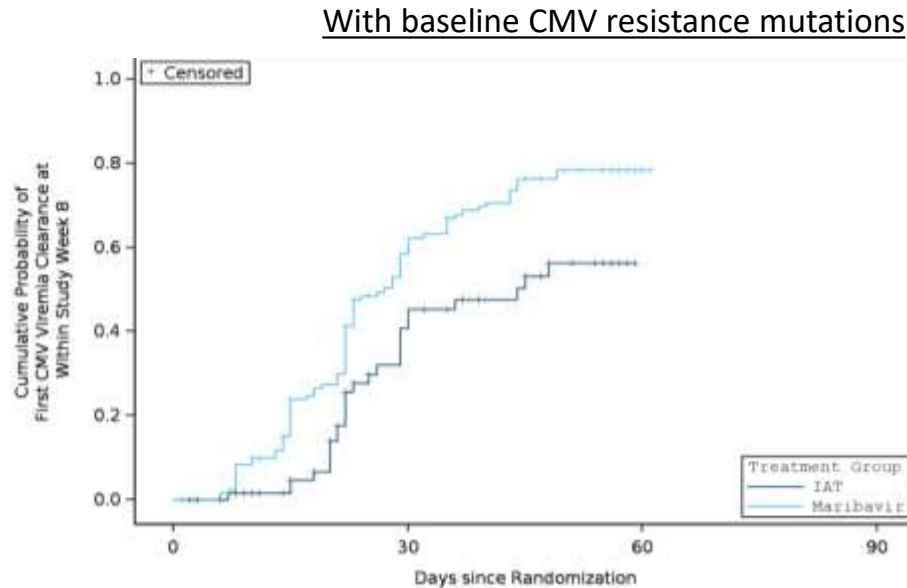
- Median time (days [95% CII]) to first CMV viremia clearance was **25.0** (22.0, 29.0) for maribavir and **30.0** (25.0, 48.0) for IAT in SOT recipients; and 15.0 (9.0, 19.0) and 22.0 (15.0, 23.0), respectively, in HCT recipients



	Maribavir (n=235)	IAT (n=117)
<b>HCT recipients</b>	n=93	n=48
Patients with viremia clearance, n (%)	70 (75.3)	29 (60.4)
<b>SOT recipients</b>	n=142	n=69
Patients with viremia clearance, n (%)	104 (73.2)	32 (46.4)

# Subgroup analyses: With and without baseline resistance

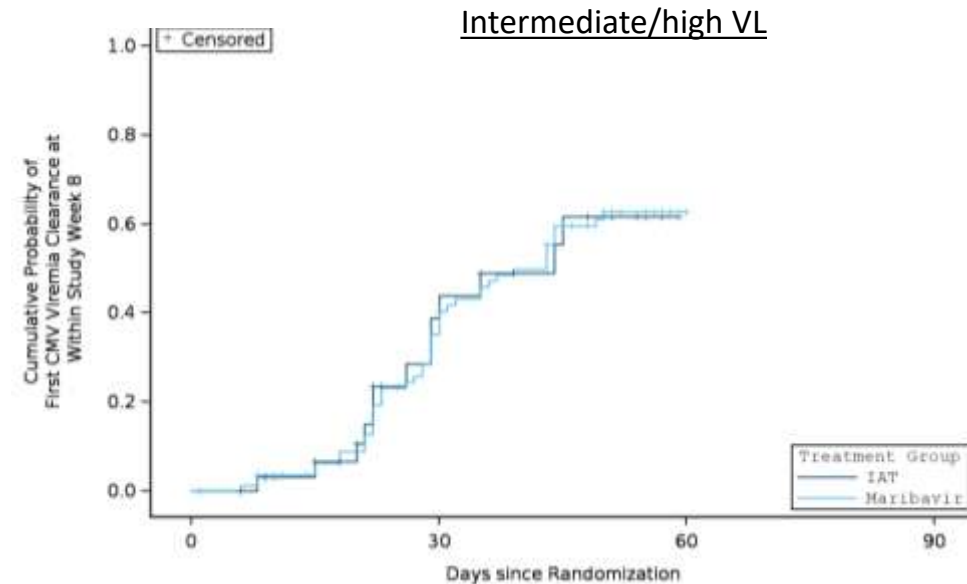
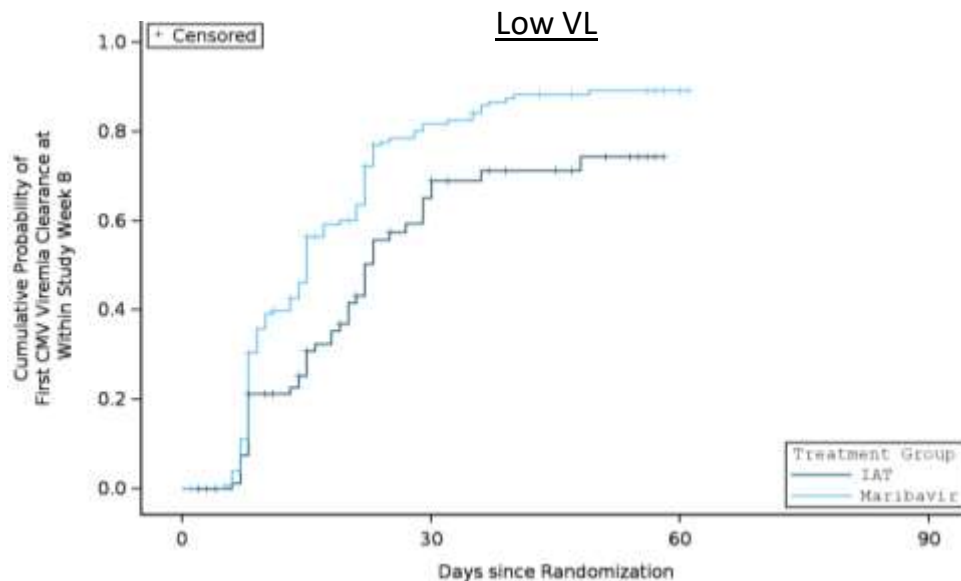
- Median time (days [95% CII]) to first CMV viremia clearance in patients with baseline resistance was 27.0 (22.0, 30.0) for maribavir and 44.0 (29.0, NA) for IAT; and without baseline resistance was 17.0 (13.0, 22.0) and 22.0 (13.0, 27.0), respectively



	Maribavir (n=235)	IAT (n=117)
<b>Patients with baseline CMV resistance mutations</b>	n=121	n=69
Patients with viremia clearance, n (%)	88 (72.7)	27 (39.1)
<b>Patients without baseline CMV resistance mutations</b>	n=96	n=34
Patients with viremia clearance, n (%)	70 (72.9)	22 (64.7)

# Subgroup analyses: Low and intermediate/high VL

- Median time (days [95% CII]) to first CMV viremia clearance in patients with low baseline VL was 15.0 (13.0, 17.0) for maribavir and 22.0 (20.0, 29.0) for IAT; and 43.0 (30.0, 49.0) and 44.0 (26.0, NA), respectively, in patients with intermediate/high VL



	Maribavir (n=235)	IAT (n=117)
<b>Patients with low VL</b>	n=153	n=85
Patients with viremia clearance, n (%)	127 (83.0)	48 (56.5)
<b>Patients with intermediate/high VL</b>	n=82	n=32
Patients with viremia clearance, n (%)	47 (57.3)	13 (40.6)

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

Preferred term, n (%) of patients	Maribavir (n=234)	IAT (n=116)	By drug (IAT arm) <sup>a</sup>		
			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.

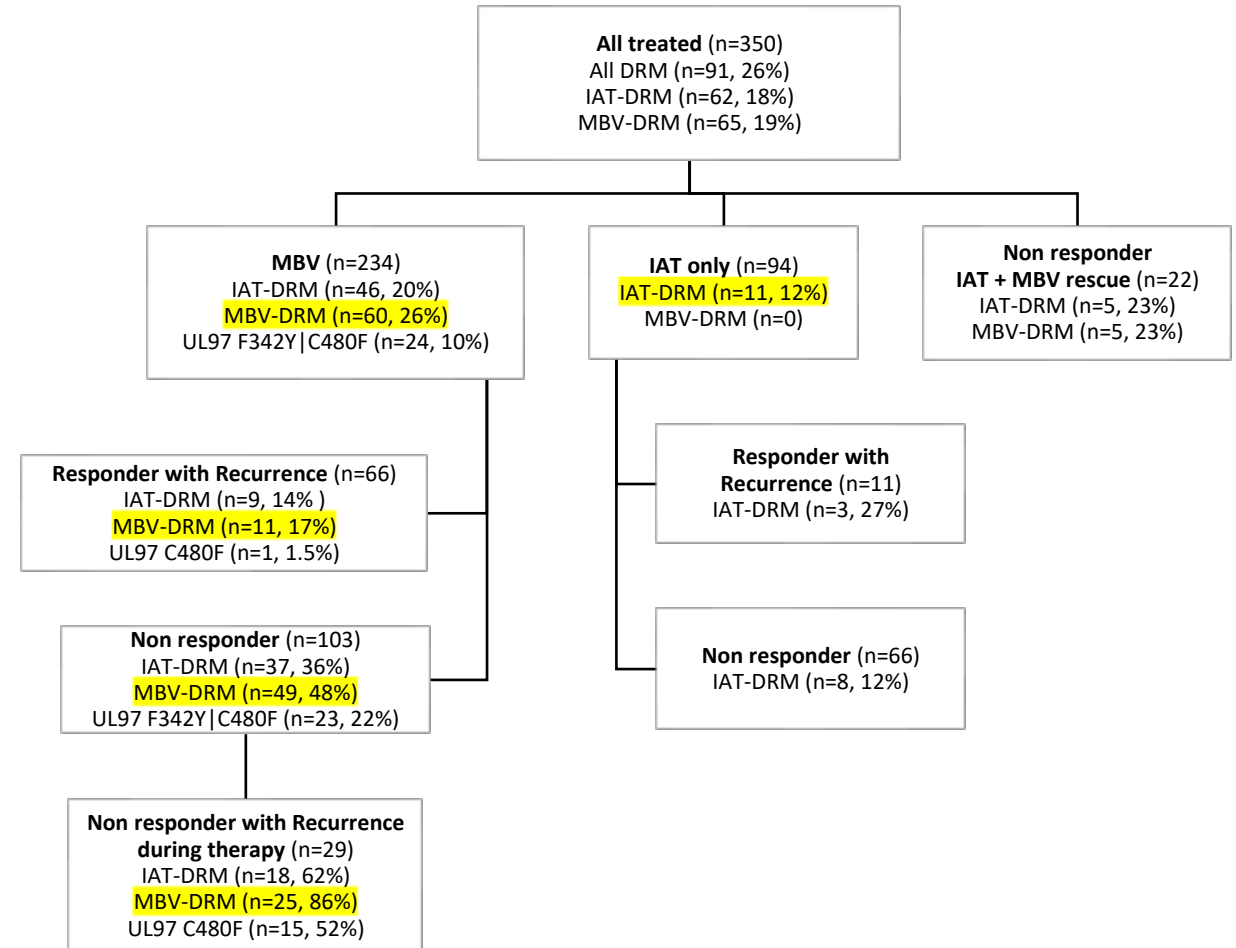
<sup>a</sup>Data for patients who received >1 investigator-assigned therapy (n=7) are not presented. IAT, investigator-assigned therapy; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Arrêt de l'étude pour effets indésirables sous traitement (13.2% MBV vs 31.9% IAT).

# Development of MBV resistance in the phase 3 Solstice trial

- **Genotyping** for viral genes (*UL27*, *UL54* and *UL97*) available for **320 (91%)** of the resistance analysis group
- **Overall resistance to MBV is 26%** but some patients had non detected MBV resistance mutations before inclusion (probably selected by GCV) (higher than in real-life use (NPP))
- Check for these mutations (Loci 480, 342 and 353 in *UL97*) before maribavir
- Ask for resistance genotyping in case of non response **and** recurrence

Treatment-emergent drug resistance mutations by patient category



# PUT : Critères d'éligibilité de l'AC et population de patients

**21 octobre 2021 – 22 février 2022:**

**Depuis le 22 février 2022 :**

- Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou transplantation d'organe(s) solide(s) (TOS)
- Infection documentée à CMV \*
- Infection à CMV réfractaire en cours\*\*
- Biologie:
  - ✓ Polynucléaires neutrophiles  $\geq 1000/\text{mm}^3$  [ $1.0 \times 10^9/\text{L}$ ]
  - ✓ Plaquettes  $\geq 25000/\text{mm}^3$  [ $25 \times 10^9/\text{L}$ ]
  - ✓ Hémoglobine  $\geq 8\text{g/dL}$
  - ✓ Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe)  $>30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>

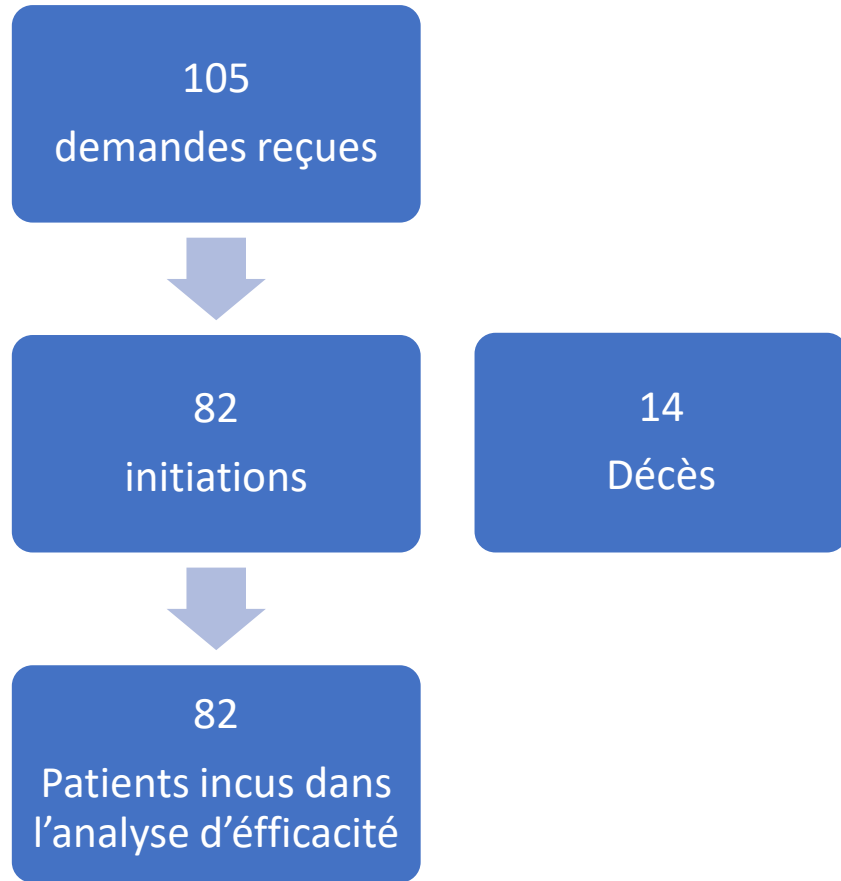
- Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou transplantation d'organe(s) solide(s) (TOS)
- Infection documentée à CMV \*
- Infection à CMV réfractaire en cours\*\*
- Biologie:
  - ~~✓ Polynucléaires neutrophiles  $\geq 1000/\text{mm}^3$  [ $1.0 \times 10^9/\text{L}$ ]~~
  - ~~✓ Plaquettes  $\geq 25000/\text{mm}^3$  [ $25 \times 10^9/\text{L}$ ]~~
  - ~~✓ Hémoglobine  $\geq 8\text{g/dL}$~~
  - ✓ **Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe)  $>15$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>**

Modifications demandées par les professionnels de la santé puis approuvées par l'équipe interne

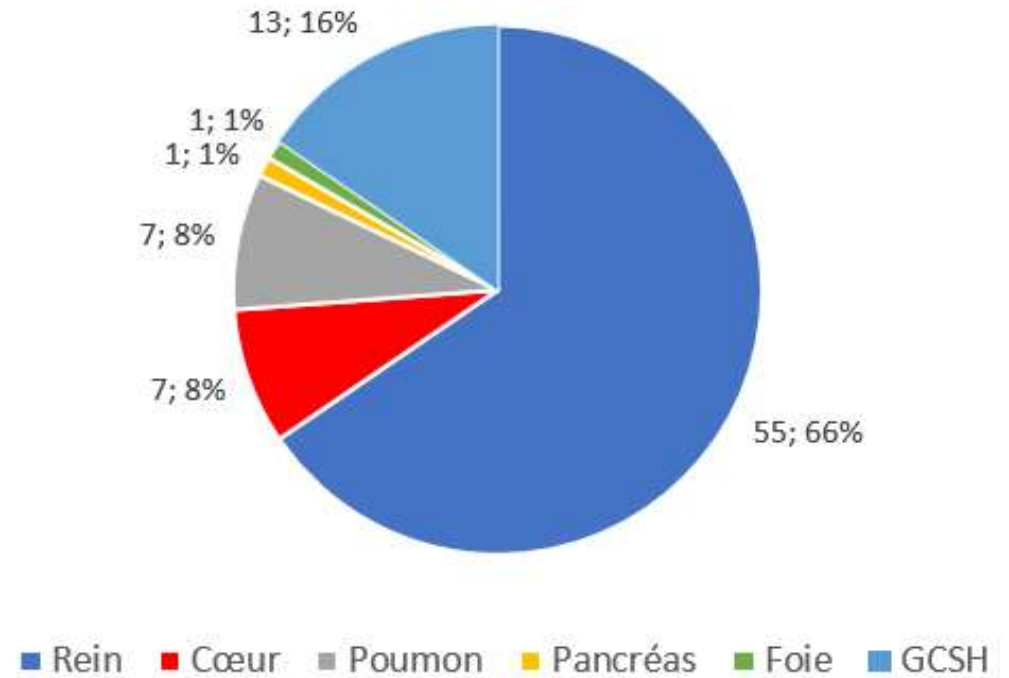
\*Infection à CMV avec une valeur de  $\geq 2730$  UI/mL dans le sang total ou de  $\geq 910$  UI/mL dans le plasma

\*\*infection à CMV réfractaire en cours, définie comme l'incapacité à obtenir une diminution de la charge virale d'au moins 1 log<sub>10</sub> (logarithme commun de base 10) du taux d'ADN de CMV sanguin ou plasmatique après une période de traitement de 14 jours ou plus, avec au moins un des traitements suivants : ganciclovir / valganciclovir, foscarnet, ou cidofovir.

Entre Nov. 2021 et Sep 2023 ( 22 mois)



### Caractéristiques des patients: types de greffes





# EBMT 2024 :



**EBMT** Maribavir use for refractory CMV infection/disease: the results from the French compassionate program

C. Corduneanu<sup>1</sup>, N. Kamar<sup>2</sup>, P. Gellat<sup>3</sup>, F. Sallier<sup>4</sup>, F. Vautier<sup>5</sup>, L. Coust<sup>6</sup>, C. Lefevre<sup>7</sup>, M. Manc<sup>8</sup>, S. Abian<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Assistance Publique-Hopital de Paris (AP-HP), Hôpital Saint-Louis Hospital and University Paris-Est-Creteil, Créteil, France; <sup>2</sup>CHU Rouen and Inserm U1043, FNCLCC, CHU, University Paul Sabatier, Toulouse, France; <sup>3</sup>Hopital Broca, Université de Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>4</sup>Hopital Cochin, Paris, France; <sup>5</sup>Hopital Paul Sabatier, University Paris Saclay, Orsay, France; <sup>6</sup>CHU Lille, Lille, France; <sup>7</sup>Hopital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux, France; <sup>8</sup>Tecnicum Paris, Paris, France; <sup>9</sup>Amiens University Hospital and UMR Inserm1030, University of Lille, Lille, France

**BACKGROUND**

Cytomegalovirus (CMV) infection may compromise the benefit of transplantation and even be fatal for some patients due to limited treatment options. Moreover, there are severe treatment toxicity issues with available agents. Thus, there is an urgent medical need for new anti-CMV therapies.

Maribavir is a benzimidazole classed that inhibits human CMV replication. Its antiviral activity is mediated by competitive inhibition of the HCMV protein kinase UL57. The European indication is "Treatment of adults with post-transplant CMV infection and/or disease who are refractory (with or without resistance) to one or more prior therapies, including ganciclovir, valganciclovir, foscarnet or foscarnet". The recommended dose of maribavir is 400mg twice daily, administered by oral tablets. The recommended treatment duration is 8 weeks.

In France, patients were treated with maribavir prior to granting of the European marketing authorization, through the compassionate use program (CUP).

The main purpose of the CUP is to provide early access to patients with a new therapy where there is a high unmet medical need.

**METHODS**

During this program, a prospective data collection was conducted according to the CUP protocol (P1). Protocol (P1) (Maribavir (Therapeutic) agreed with French Authorities (ANSM).

Data collection occurred from November 2021 to April 2023, at treatment access request, treatment initiation, and at follow-up visits at weeks 4, 8, 12 and 20.

To ensure alignment with the data already generated in the SOLISTICE pivotal study<sup>1</sup>, the CUP data analysis was structured to describe:

- Patient characteristics, maribavir use, safety and effectiveness data by assessing events occurrence at week 8, i.e. CMV DNA concentration below the limit of quantification (LOQ) < 10<sup>3</sup> IU/mL, or plasma v < 411 IU/mL (for whole blood).
- Descriptive statistics were conducted in the overall CUP population and in a sub-population of patients with characteristics similar to patients included in the SOLISTICE trial.
- Effectiveness analyses were conducted using an intention-to-treat (ITT) approach (including all treated patients), and a sensitivity analysis assessing matching best to follow-up and dropped patients (see protocol P1).

**CUP main inclusion criteria:**

Safety: inclusion criteria were aligned with pivotal study<sup>1</sup>, then amended in February 2022 to allow the inclusion of more severe cases.

Patients were included based on the following criteria:

- Received a hematopoietic stem cell or solid organ transplant(s).
- Documented CMV infection (viral load > 910 IU/plasma mL, or > 2,730 IU/whole blood mL).
- Ongoing refractory CMV infection (viral load ≥ 1 log<sub>10</sub> reduction of blood or plasma viral load after 14 days of treatment).
- Neutrophils < 1,000/mm<sup>3</sup> (1.0 x 10<sup>9</sup>/L) (two times after amendment). Platelets < 20,000/mm<sup>3</sup> (20 x 10<sup>9</sup>/L) (one time after amendment). Hemoglobin < 8 g/dL (one time after amendment). Estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (> 1.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup> after amendment).

**RESULTS**

In total, at baseline, 52 patients among 54 approved requests, were treated with maribavir (Figure 1), with a high rate of compliance (above 95% for 49 and 46). The characteristics of these patients are presented in the Table 1.

**Table 1. Overall characteristics of patients at treatment access request (n=52)**

Median age (years, [range])	58.7	(13.3 - 78.8)
Median weight (kg, [range])	68.5	(33 - 115)
Men (% [95% CI])	64.0%	(50% - 78%)
Solid organ transplant (% [95% CI])	84.5%	(71% - 93%)
- Kidney	77.0%	(65% - 87%)
- Heart	9.0%	(7% - 11%)
- Lung	8.0%	(7% - 9%)
- Pancreas	1.4%	(1% - 2%)
- Liver	1.4%	(1% - 2%)
Hematopoietic stem cell transplant (% [95% CI])	16.0%	(11% - 21%)
WHO level (% [95% CI])		
- High (> 31000 IU/plasma mL)	23.0%	(18% - 28%)
- Intermediate (> 9100 and < 31000 IU/plasma mL)	25.0%	(21% - 29%)
- Low (< 9100 IU/plasma mL)	51.0%	(44% - 58%)
CMV disease (% [95% CI])	86.0%	(81% - 91%)
Median renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> % [95% CI])	15.0%	(11% - 19%)

Resistance testing was performed for 50 (96.2%) patients, of which 50 (78.7%) had detectable nucleic acids (UL57 (55.0%) and UL54 (22.2%)). Effectiveness results on CMV disease clearance are presented in Table 2.

**Table 2. Disease clearance at (% [95% CI])**

	Week 4	Week 8	Week 20
Overall CUP patients (n=52)	42 (81%)	41 (79%)	37 (71%)
Responders (95% CI)	42 (81%)	41 (79%)	37 (71%)
Non-responders (95% CI)	10 (19%)	11 (21%)	15 (29%)
Sub-population with SOLISTICE-like characteristics (n=46)	38 (83%)	36 (78%)	31 (67%)
Responders (95% CI)	38 (83%)	36 (78%)	31 (67%)
Non-responders (95% CI)	8 (17%)	10 (22%)	15 (33%)

There were no new safety signals with respect to the maribavir SmPC.

**CONCLUSION**

This was the first analysis of maribavir use outside the SOLISTICE pivotal trial, in France.

These descriptive analyses have shown that patients treated with maribavir as part of the CUP are fairly similar to those included in the pivotal study. However, some differences have been identified regarding the type of transplantsations (solid organ transplant 88.2% vs 80%), presence of renal resistance to conventional agents at baseline (17% vs 8%), and eGFR < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (15.0% vs 0%).

Despite the more severe CUP patient profiles, the results showed coherent effectiveness and safety findings with the pivotal study.

**REFERENCES**

1. Kamar N, et al. Maribavir for refractory cytomegalovirus infection after solid organ transplant: results from a phase 2 randomized clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(10):1265-1275. doi:10.1016/S1473-3099(23)00422-2

**ACKNOWLEDGEMENT**

This work was supported by Takeda France.

**DISCLOSURES**

1) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Takeda, Gilead, Bristol-Myers Squibb, and AbbVie.

2) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda. We have also received speakers' fees for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

3) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

4) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

5) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

6) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

7) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

8) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

9) We have received speakers' fees and participated in advisory boards for Amgen, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis, Sanofi, and Takeda.

**FIGURE 1: Overall CUP flow chart**

```

    graph TD
      A[54 approved requests] --> B[52 patients treated with maribavir]
      B --> C[42 (81%) responders]
      B --> D[10 (19%) non-responders]
      C --> E[41 (79%) responders]
      D --> F[11 (21%) non-responders]
      E --> G[37 (71%) responders]
      F --> H[15 (29%) non-responders]
  
```

Median treatment duration was 8.4 weeks, which is aligned with the SmPC recommended duration of 8 weeks of treatment.

**FIGURE 2: Summary of patient characteristics**

52 patients were treated with maribavir. The characteristics of these patients are presented in the Table 1.

**www.ebmt.org**

- **Patient characteristics:** The overall CUP patient population is more severe than Solstice population (biological criteria, viral load and resistance at baseline):
  - 28.6% of patients included according to the new criteria:
    - 15.5% of patients with severe/end stage renal failure (GFR<30)
  - 78.7% of patients with resistance at initiation
  - 23.8% of patients with a high viral load at baseline
- **Treatment duration:** Median treatment duration was 8.4 weeks, which is aligned with the SmPCa recommended duration of 8 weeks of treatment
- **Safety and Effectiveness:** Despite the more severe CUP patient profiles, the results showed coherent effectiveness and safety findings with the pivotal study.
- **Publication plan:** Poster and oral presentation accepted for EBMT 2024 and the ATC 2024, Manuscript publication planned by Q32024

# PUT Efficacité

Clairance virale n (%) [IC 95%]	Semaine 4	Semaine 8
<b>Population AAC totale (N=84)</b>		
	n=82	n=82
<b>Répondeurs (ITT)</b>	31 (37.8%)	<b>34 (41.5%)</b>
<i>Données manquantes</i>	2	0
	n=76	n=71
<b>Répondeurs(PP)</b>	31 (41.9%)	<b>34 (47.9%)</b>
<u><i>Données manquantes</i></u>	2	0

**Population globale** du programme compassionnel: plus sévère que la population de l'étude pivot

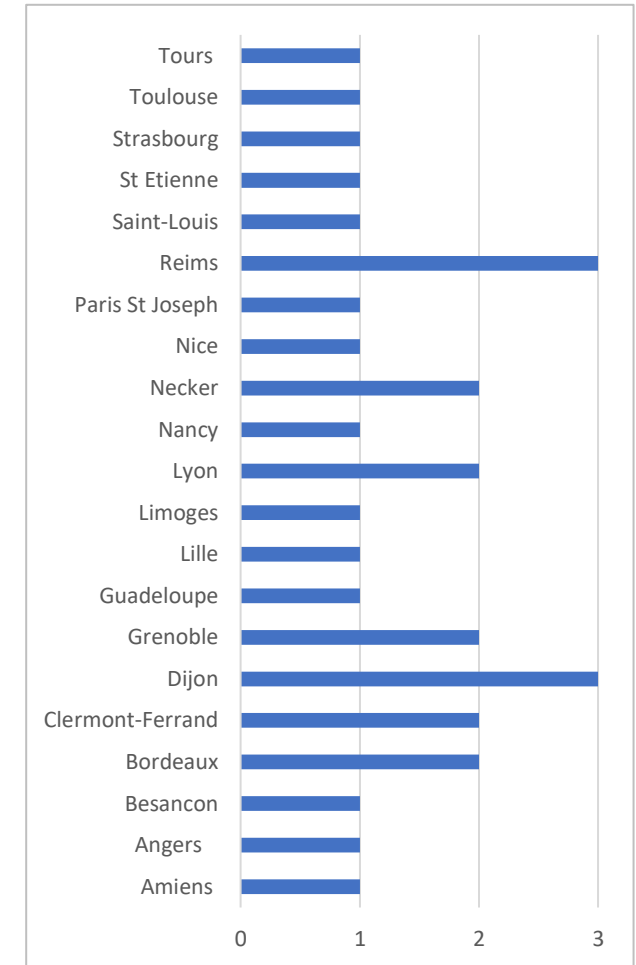
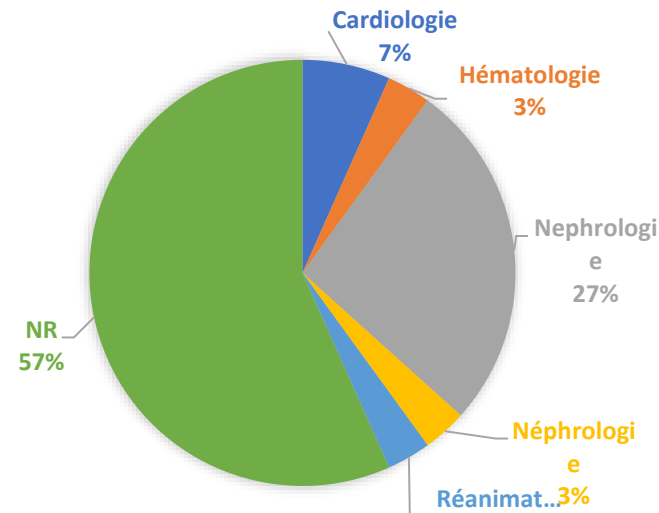
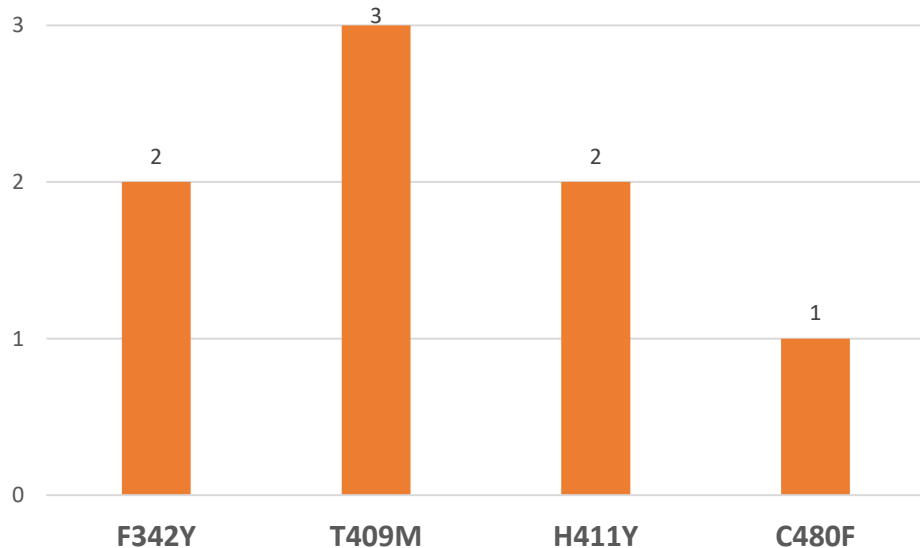
Des résultats comparables à ceux de l'étude Solstice compte tenu de la population

Pas d'alerte de pharmacovigilance à ce jour

L'AC s'est terminé le 7 avril 2023 et un programme d'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) au maribavir a été mis en place le 23 février 2023 (octroyé par la HAS).

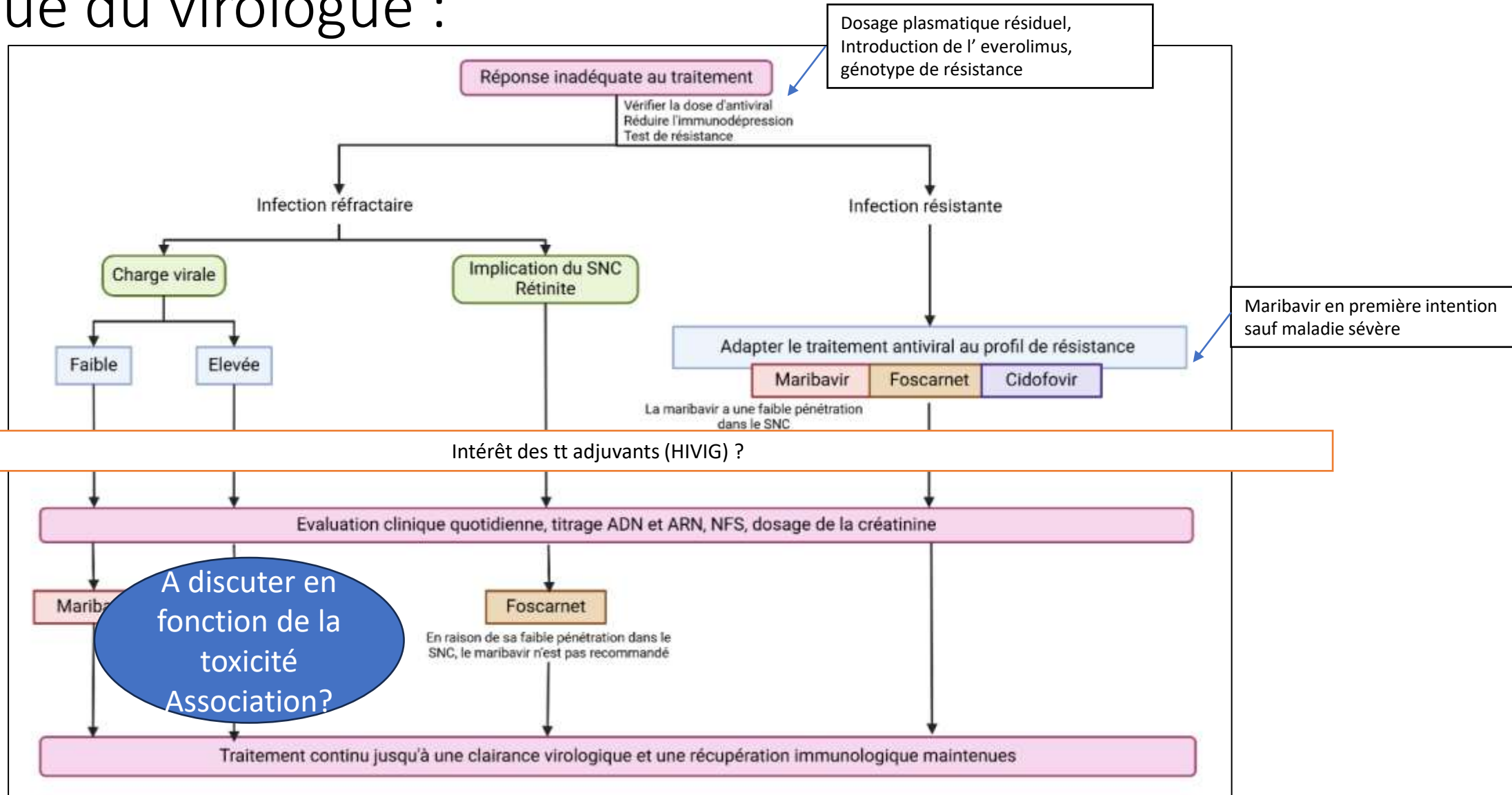
# Maribavir résistance patients du PUT France oct 2021- nov 2022 résultats partiels

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



Données provisoires du CNR

# Prendre en charge une infection réfractaire. Avec point de vue du virologue :



# Que retenir?

## **MARIBAVIR Une nouvelle option en clinique**

- Le maribavir, est validé comme traitement de première ligne de l'infection ou de la maladie réfractaire/résistante.
- Dans le traitement préemptif, le maribavir pourrait être une option en raison de son absence de toxicité et d'impact de la fonction rénale, pour éviter d'autres traitements en raison de son efficacité en traitement préemptif (bien que les critères de non infériorité n'aient pas été validés à 8 semaines, ils le sont à 16 et 20 semaines, après arrêt du traitement).
- Il épargne les autres inhibiteurs, car il n'y a pas de résistance croisée avec le foscarnet, le cidofovir ou le letermovir.
- Un génotypage avant le traitement est nécessaire pour détecter les mutations de résistance sélectionnées ou non par le ganciclovir.
- Le traitement doit être administré pendant 8 semaines (en raison de son mécanisme d'action mais la clearance de la virémie peut être rapide)
- En cas de non-réponse ou de récurrence, un génotypage est nécessaire et les patients peuvent être traités avec un autre inhibiteur.

# Merci de votre attention



Faculté de Médecine

