

62èmes journées Claude Bernard Jeudi 28 Novembre 2019

CMV, nouveaux antiviraux

Sophie Alain

CNR Herpesvirus

CHU Limoges



Déclaration de conflit d'intérêts

- Expert, conférencier
- Sanofi, Merck, MSD, Shire, GSK, BioMérieux, Takeda, Iqone
- Projets de recherche en partenariat
- Sanofi, Merck , MSD, BioMérieux, Qiagen, Lophius

- Aucun financement personnel

Le Cytomégalo virus humain, le “diable au paradis”

(H Miller, 1957)

- **Beta herpes virus :**

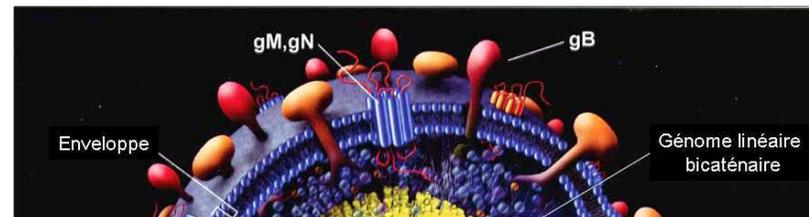
- Primo infection inapparente 80%
- Latence et réactivations

- **Tropisme large :**

- cellules des épithéliums glandulaires, endothéliales, fibroblastiques et cellules souches et la lignée myéloïde
- Latence dans les précurseurs médullaires et endothéliales

- **Interaction étroite avec le système immunitaire**

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

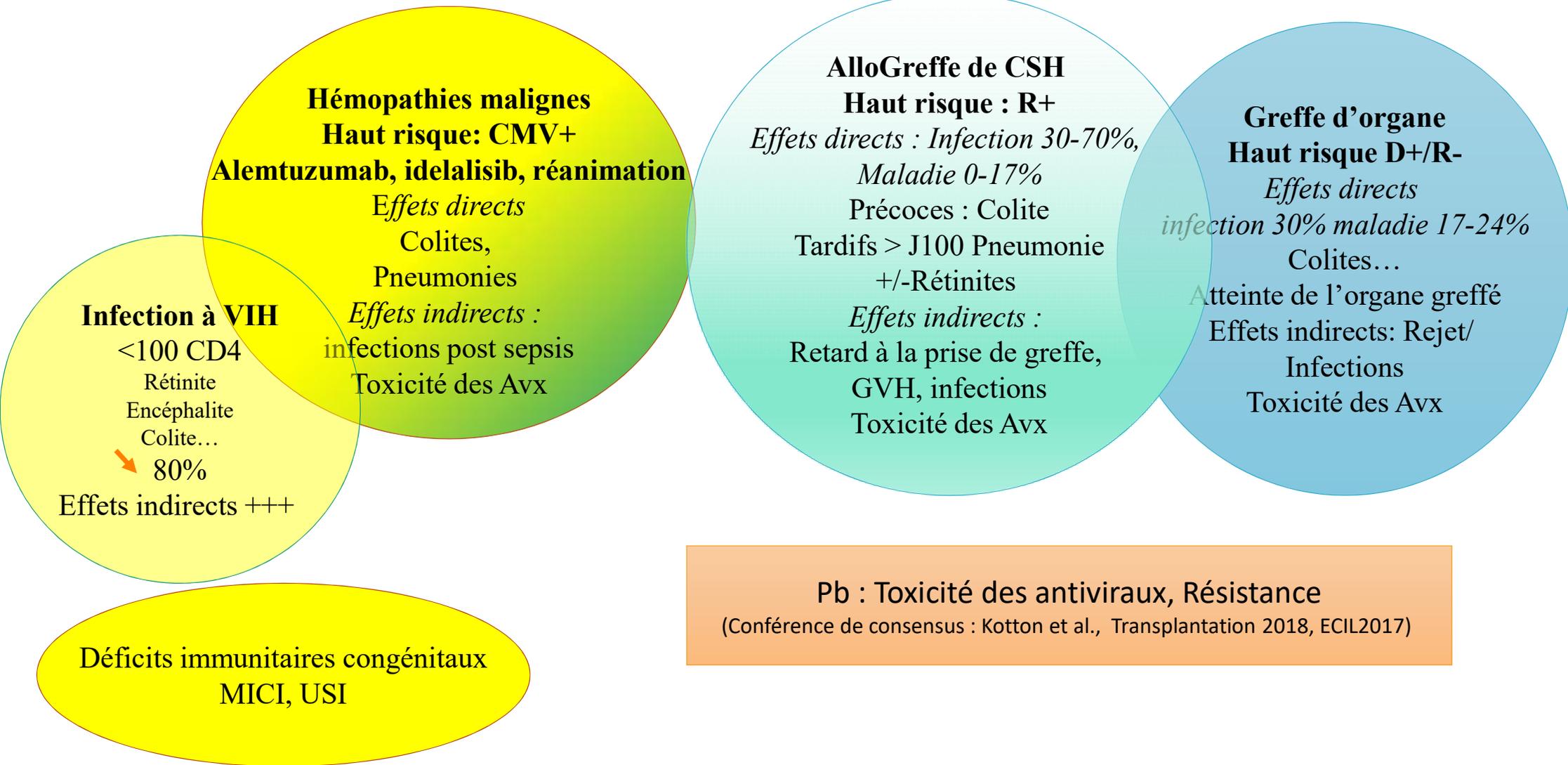


Implication dans de nombreuses pathologies

Infection congénitale +++ / Immunodépression+++
Atherosclerose, immunosénescence, promotion de cancers...
Détérioration patients fragiles : MICI, patients en USI



Un facteur majeur de morbidité en cas d'immunodépression

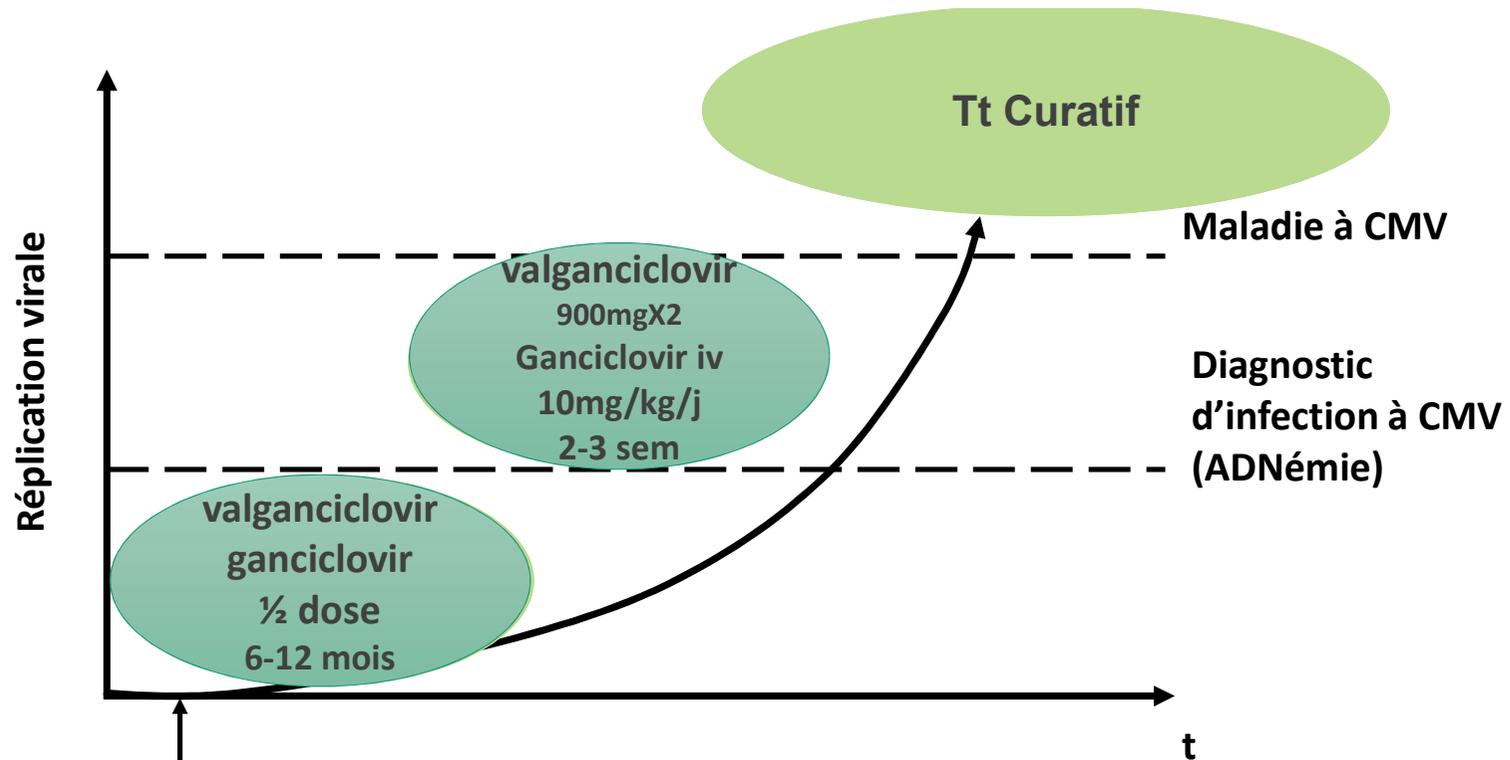




Antiviraux : les anciens et les modernes ...



En greffe de CSH pas de prophylaxie du fait de la toxicité hématologique du ganciclovir



Traitement préemptif recommandé

Pas de consensus sur la durée du traitement d'attaque

Pas de consensus sur la nécessité d'un traitement d'entretien

Pas de consensus sur la charge virale à traiter

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

Toxicité hématologique
Leuconeutropénie
thrombopénie

Valganciclovir 900mgX2
(maladie peu grave)

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

Traitement d'entretien
VGCV (SOT)

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

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

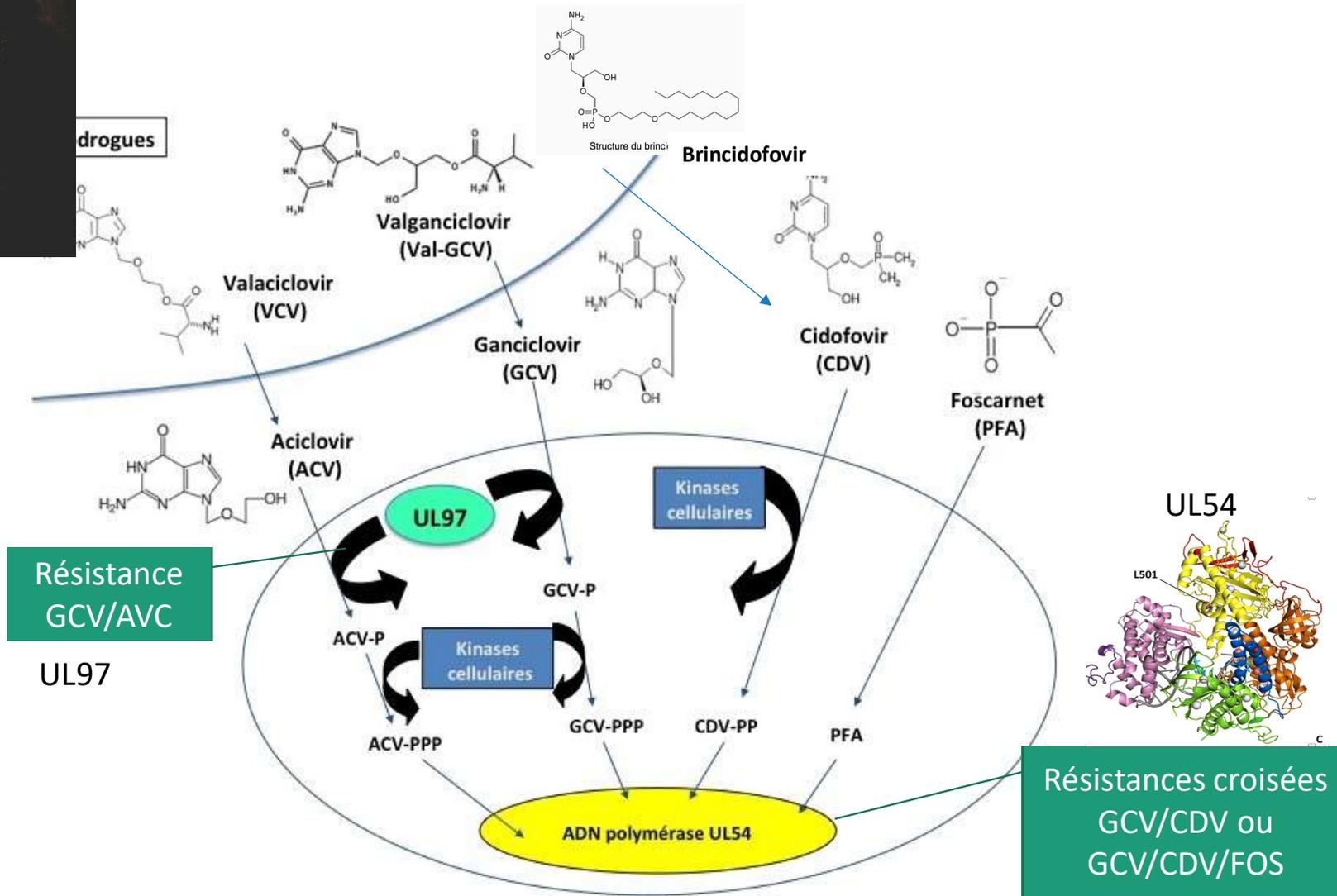
2eme intention :
Cidofovir 5mg/kg/sem iv +probenécide+hydratation

Toxicité rénale +/- hématologique +/-cutanée

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

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

Antipolymérase, une seule cible, deux mécanismes de résistance



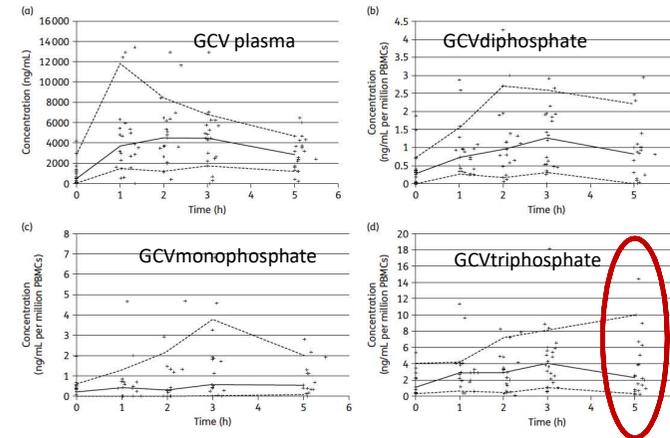
Atouts et inconvénients des inhibiteurs de polymérase

- Molécules puissantes *in vitro* et *in vivo* ; IC50 de l'ordre du micromolaire,
- Cinétiques de décroissance de charge virale rapide (T1/2 24h), négativation de la charge virale circulante en 1 à 3 semaines
- **Action sur les autres herpèsvirus HSV et VZV**
- **Spectre large du Cidofovir et du Foscarnet :**
 - spécificité liée à leur fixation privilégiée sur les ADN polymérases virales
 - Elimination rénale sous forme active => **forte toxicité rénale**
- Effet additif FOS + GCV
- **Biodisponibilité du CDV et du FOS uniquement IV** mais bonne pénétration tissulaire et au niveau du SNC (FOS) et demi vie longue pour le CDV
- **Résistance croisée possible GCV-CDV-FOS** par mutation UL54

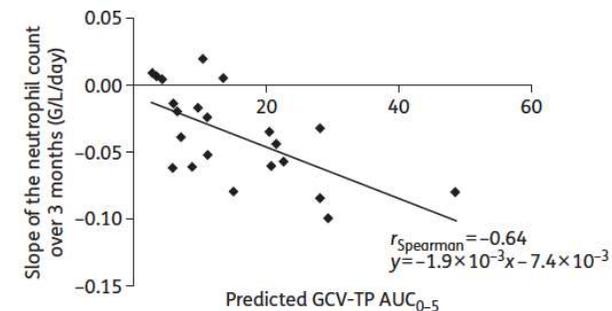
Toxicité du Ganciclovir, valganciclovir (GCV valyl-ester)

Toxicité hématologique :

- **Accumulation très importante de la forme triphosphate (TP) active dans les cellules infectées par CMV**
 - (UL97 GCV TP >> aciclovir-TP => efficacité x 10)
- **Moins sélectif que l'ACV** : => inhibition des ADN polymérases cellulaires en cas de forte accumulation



Dosages plasmatiques et intracellulaires de GCV



AUC GCV-TP et neutropénie en greffe rénale

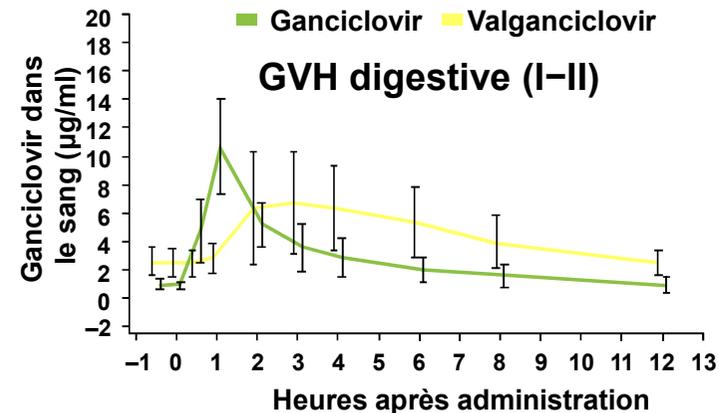
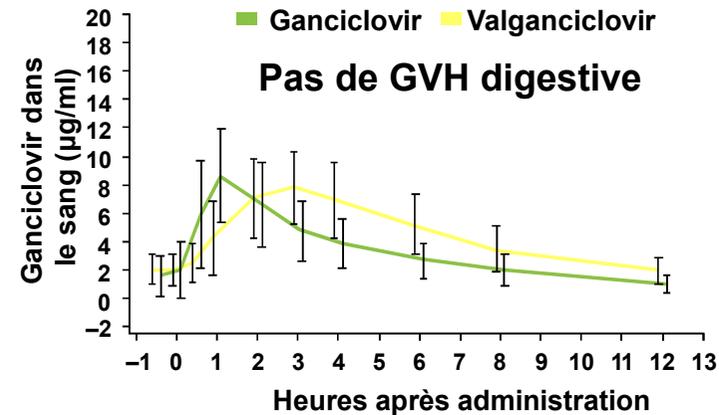
Rôle de polymorphismes du transporteur d'efflux MRP4?
(Billat et al., JAC 2016)

La pharmacocinétique du valganciclovir dans les allogreffes de CSH^{1,2} explique sa toxicité

- Absorption rapide, même si GVH digestive
- Comparaison au ganciclovir :
 - Pic plus bas
 - Aire sous la courbe plus importante

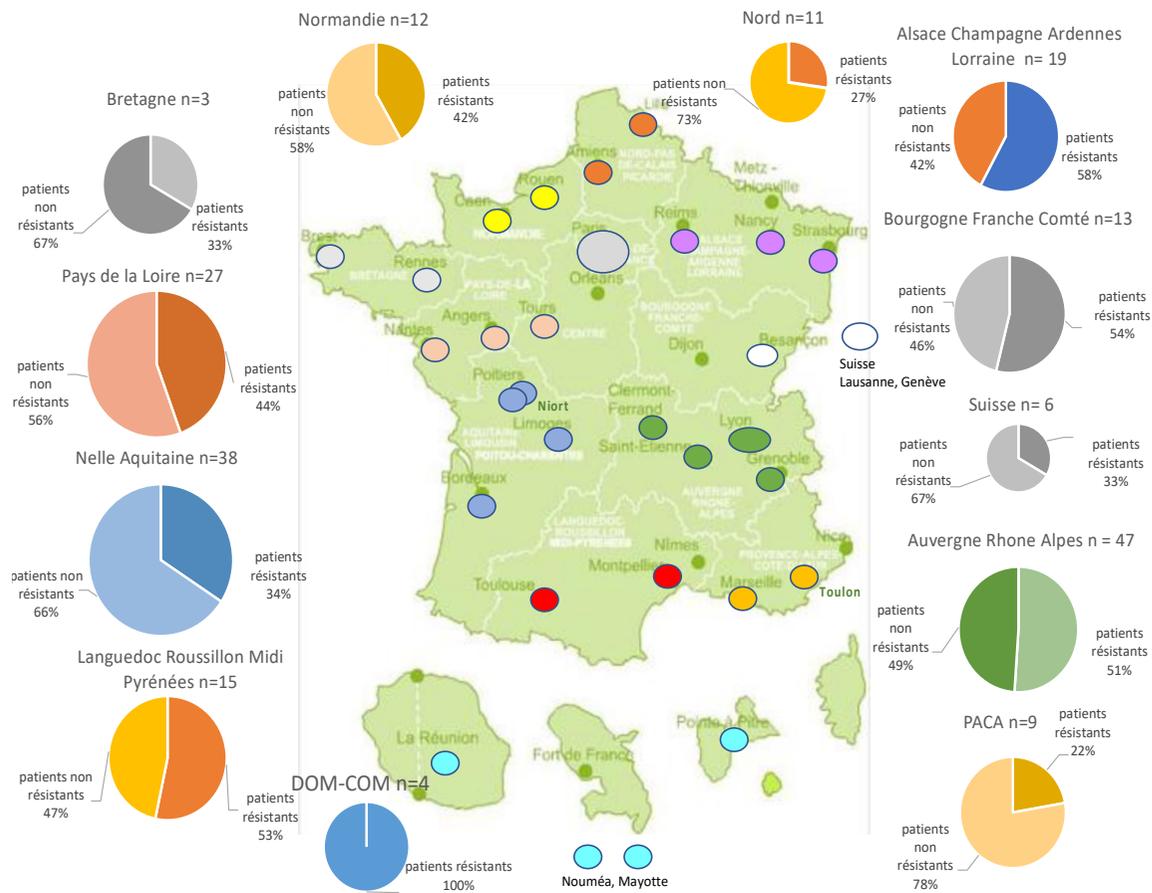
⇒ Exposition plus prolongée au principe actif «GCV »

⇒ Risque de toxicité hématologique plus important



Poids de la résistance

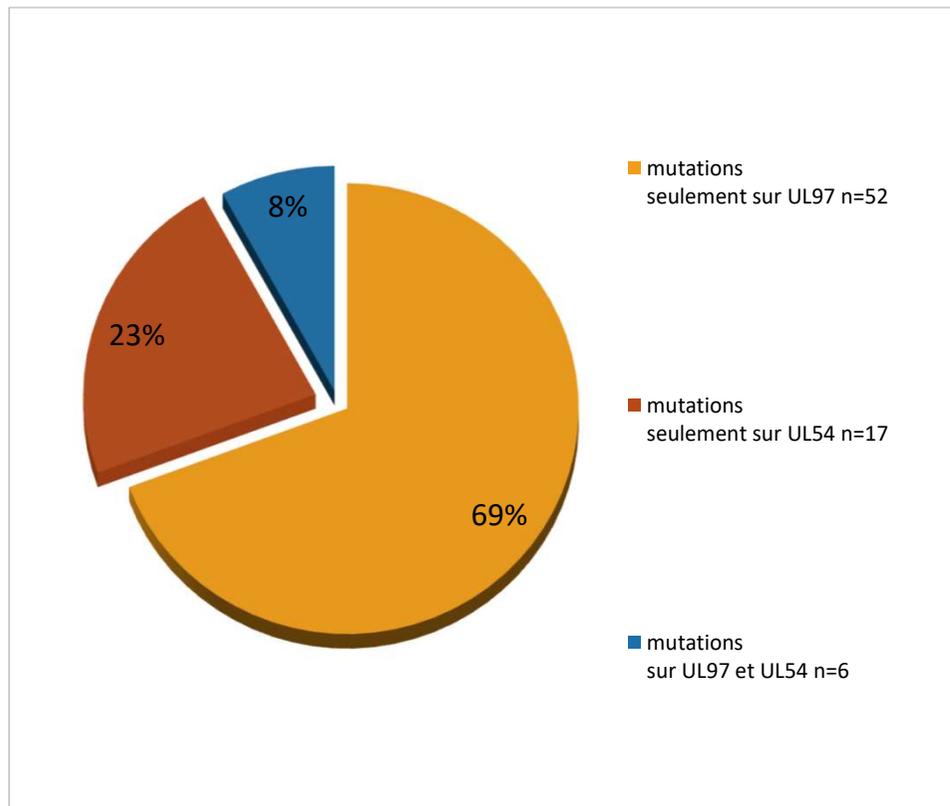
- **Des patients fragiles, une réponse immune souvent insuffisante**
- **La présence d'une souche résistante augmente la morbidité et la mortalité et la toxicité, notamment rénale des alternatives antivirales de première ligne cidofovir et foscarnet**
 - **VIH <100CD4** : 7% après 3mois 24% après 9 mois 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-
 - **Allo greffe de CSH** :
 - 1-4% 1/3 des non répondeurs ((Cohorte française CNR, 338 patients)
 - 9,6% haploidentiques T déplétés (Schmueli et al., JID 2013)



- La résistance explique seulement :
50% des non-réponses au traitement
chez les receveurs d'organe
et 20 à 30% chez les receveurs
d'allogreffe de CSH.

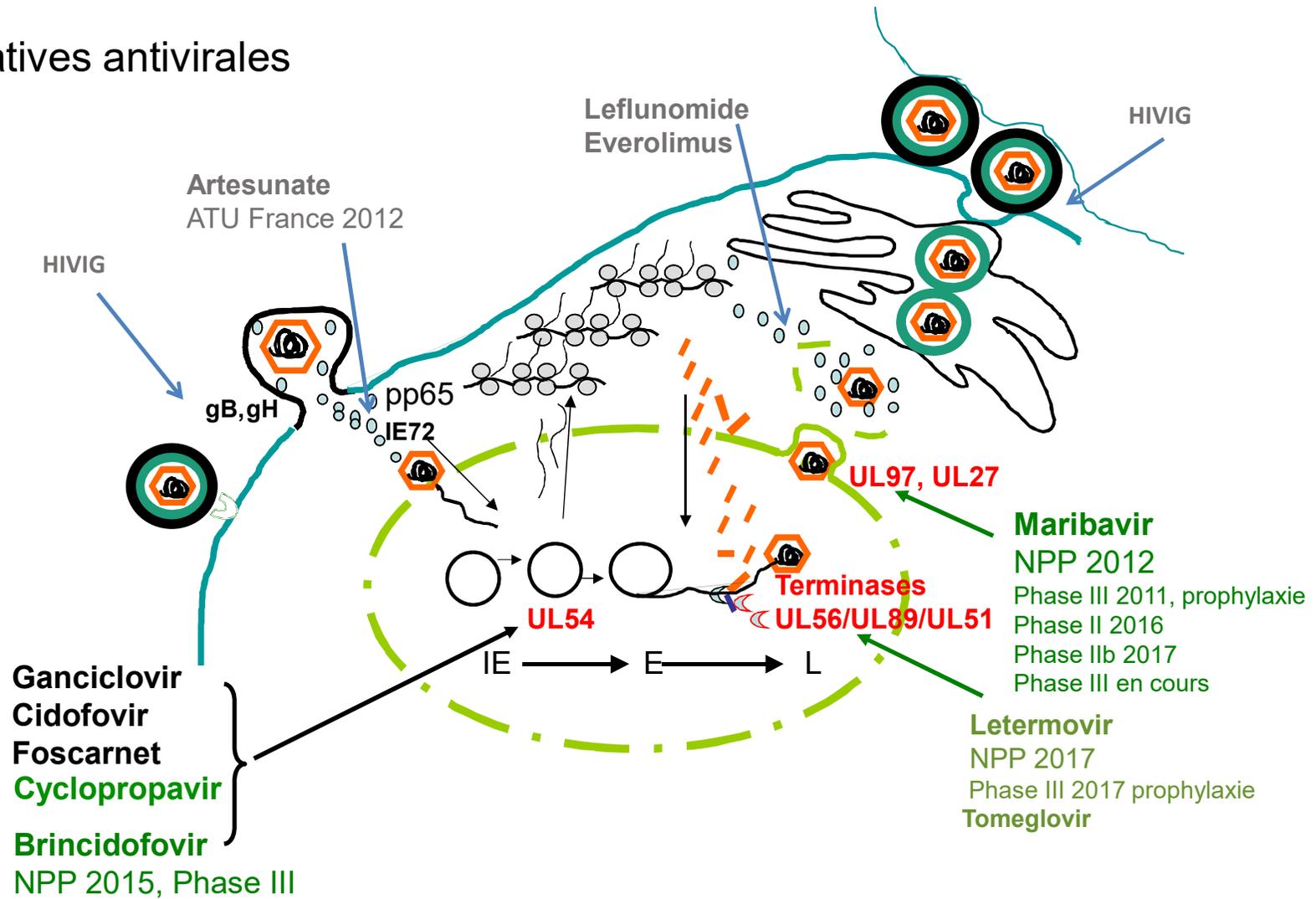
Immunosuppression profonde ?
Sous dosage ?

(Hantz et al., JAC 2010 et données CNR 2018)



- Plus de 20% des patients résistants présentent des mutations *de novo* dans la polymérase UL54 avec une résistance croisée de première ligne à 2 ou 3 antiviraux
- Causes encore mal comprises
- Foscarnet parfois en première ligne mais aussi
Immunodépression profonde
Co facteurs? Autres mutations augmentant le fitness des souches?

Alternatives antivirales



Artesunate ? Intérêt clinique?

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

A. Raffetin et al. / Médecine et maladies infectieuses 48 (2018)

Apport des HIVIG ?

Impact sur la survie des 23 patients receveurs d'allogreffe et traités en ATU par Cytotect CP

Table 3 CytotectCP® use and patients outcomes

Total number of observations, No (%)	23 (100)
<i>Use of Cytotect®, No (%)</i>	
Primary Prophylaxis	1 (4)
First episode	5 (22)
Second episode	5 (22)
Third episode	7 (30)

78% réponse (18/22 évaluable)

20 patients traités en préemptif

16/20 CV indétectable (Moy 15j 3-51)

1/20 baisse de CV 4,8->3,6 logUI/mL

3 patients en prophylaxie secondaire:

1/3 CV indétectable persistante sous prophylaxie secondaire

CMV relapse after Cytotect®, days	3/17 (18)
Time to relapse, days	17, 23, 66
Death within 100 days after Cytotect®	8 (35%)
Causes of death, total	8 (100)
Related to CMV	1 (13)
GVHD	3 (37)
Other infections	3 (37)
Relapse of the underlying disease	1 (13)

^a VGPR: very good partial response (one patient decreased CMV from 4.8 log₁₀-3.6 log₁₀)

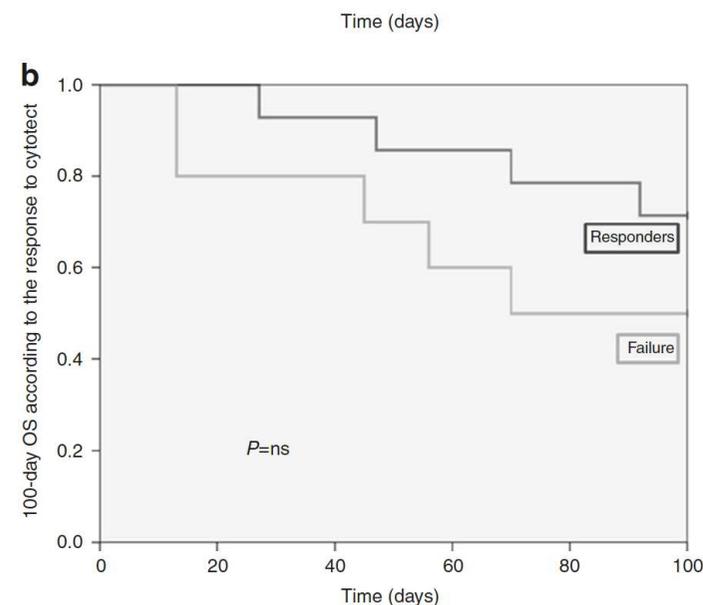


Fig. 1 Overall survival in 23 patients 100 days after outset of Cytotect®CP (2 deaths were related to CMV while 6 others were unrelated to CMV). **a** 100-day from the onset of CytotectCP® overall survival in the 23 patients. (2 deaths were related to CMV while 6 others were unrelated to CMV). **b** 100-day overall survival according to the response to CytotectCP®

(Alsuliman et al., Bone Marrow Transplantation 2018)

Négativation ou charge virale indétectable après traitement avec Cytotect CP en greffe rénale : à ce jour 6 cas sur 27

Statut CMV	
D+/R-	2
D+/R+	1
Non renseignés	3

Motif demande CT	
Infection à CMV asymptomatique	2
Infection résistante	1
Maladie à CMV	2
Syndrome CMV	1

Traitement antiviral avant Cytotect

- GCV-CDV : 1
- GCV-FOS : 2
- GCV-VGCV : 1
- VGCV : 1
- Non renseigné : 1

5 cas de résistance
antivirale
GCV/VGCV et CDV

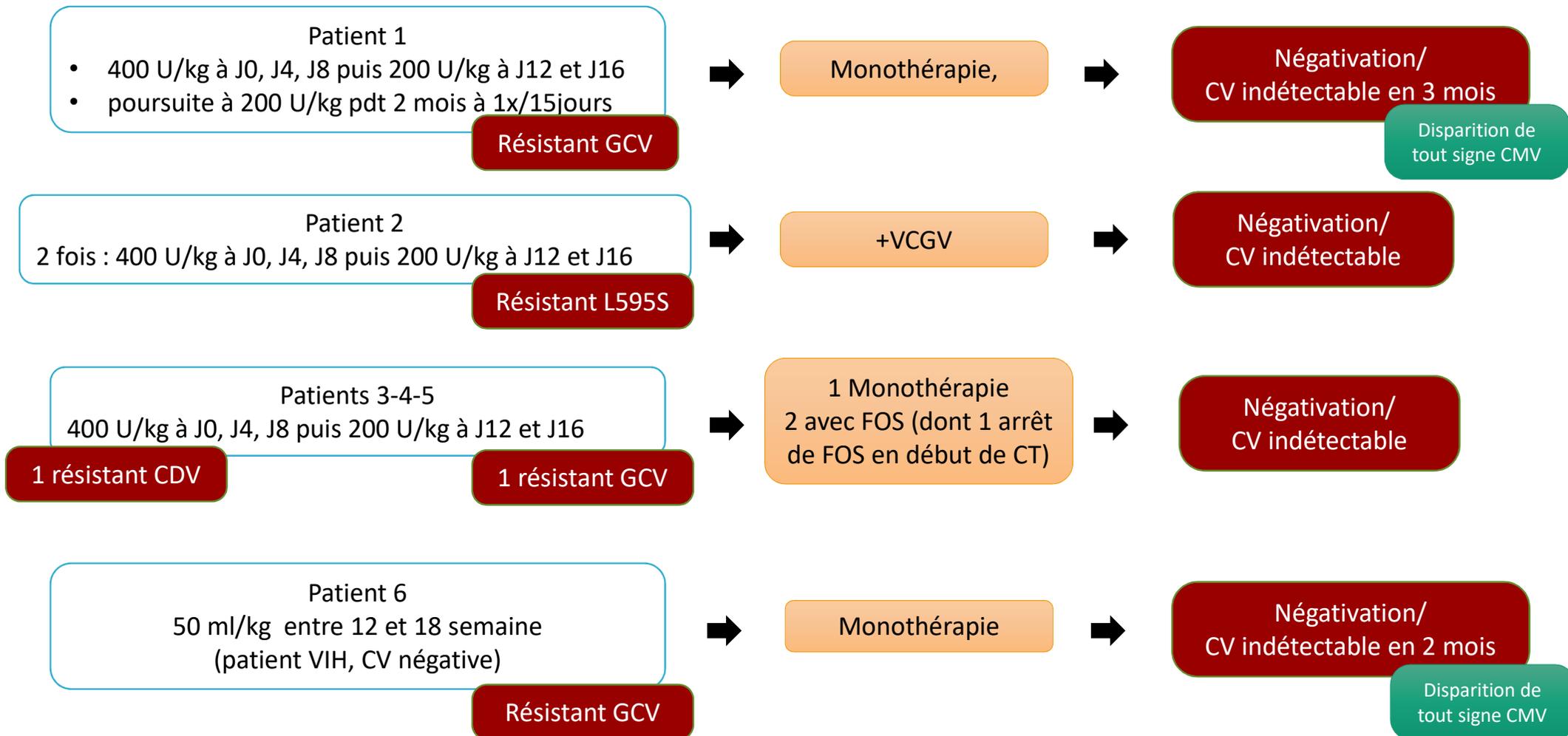
Contre-indication autres antiviraux :

- 3 au FOS pour IR ou thrombopénie

Pour tous :

baisse, modification ou arrêt
du TTT IS

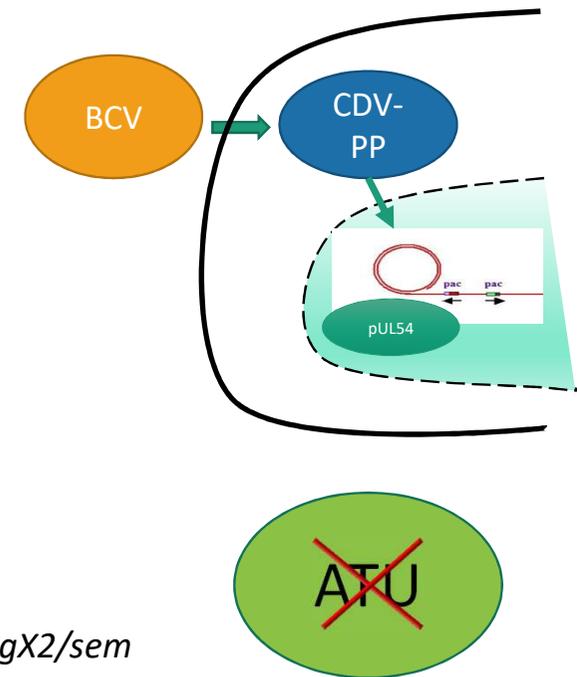
Evolution sous Cytotect CP.....



Brincidofovir (CMX001)

Une nouvelle prodrogue : Hexadecyloxypropyl-CDV

- Prodrogue lipidique du Cidofovir
- Pas de toxicité rénale attendue (pas d'accumulation du cidofovir au niveau rénal)
- 10x plus efficace que le cidofovir *in vitro* :
 - (IC50 AD169 : BCV1nM, CDV 400nM, GCV 3800nM) (Aldern et al., Mol. Pharmacol 2003)
 - Actif sur CMV, HSV, adenovirus, poxvirus
- Biodisponibilité orale et demi vie longue (1 x 2 sem), bonne pénétration oculaire.
- **Efficacité : Phase II** diminution significative des infections à CMV vs placebo 10%vs37% à 100mgX2/sem
Diarrhée limitante à 200mgX2/sem
- **Phase III** : Arrêt des essais cliniques CMV pour non supériorité en prophylaxie en phase III et troubles digestifs ? GVH? (Etude SUPPRESS)
- **En parallèle ATU France pour les infections réfractaires (conseillé CNR 200mgx2 3 sem puis 100mgX2) :**
 - Barrière génétique : Résistance croisée CDV GCV et Emergence rapide de mutants de la polymérase (4/8 données du CNR) en traitement de sauvetage en cas de malabsorption
 - Cas de toxicité rénale après tt par foscarnet (Vial et al., 2016, Faure et al., 2016)
- Arrêt ATU France pour CMV
- Poursuite des essais/ATU pour Adénovirus et infections graves à Poxvirus



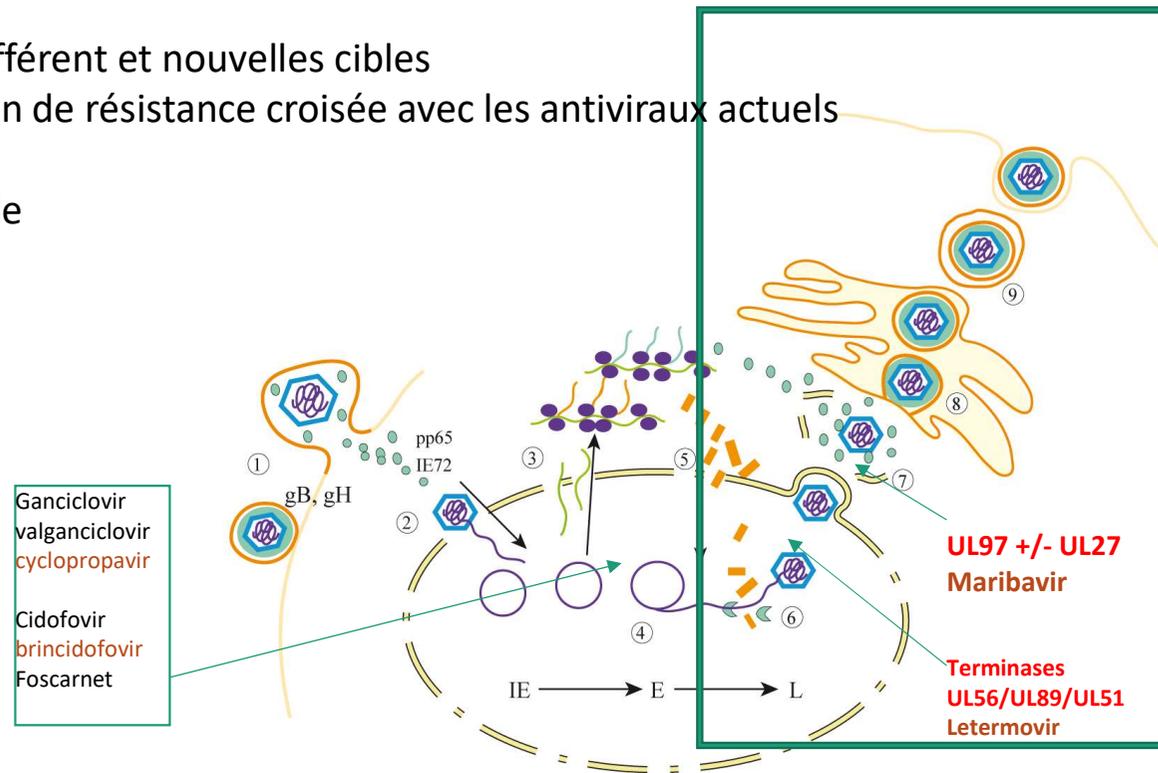
De nouveaux anti-CMV directs inhibant la phase tardive du cycle viral

Concept antiviral différent et nouvelles cibles

Absence de sélection de résistance croisée avec les antiviraux actuels

Bonne tolérance

Biodisponibilité orale



(Alain et al., Traité de Virologie médicale, 2007)



Maribavir Inhibiteur de la kinase virale UL97

mutations UL97 :
apparition >1mois haut
niveau de résistance
ATU/phase II 14-15%

mutations UL27 : bas
niveau de résistance
uniquement *in vitro*

*Synergie possible avec
inhibiteurs de kinases, sirolimus
(rapamycine) *in vitro*

Maribavir Resistance

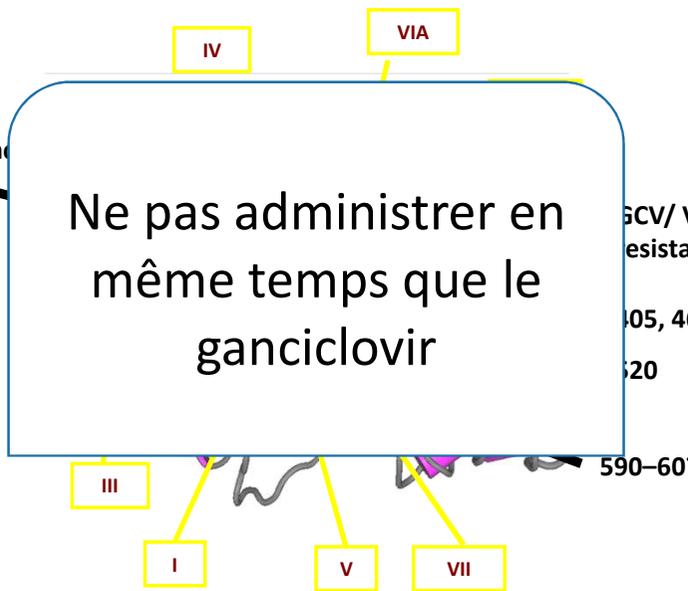
353

397

409

411

**Pas de résistance croisée
sauf V466G** sélectionnée
sous GCV
M460I : résistance GCV,
hypersensibilité MBV *in vitro*



GCV/ VGCV
résistance

405, 466, 460,

520

(Chou et al. Rev Med Virol 2008)

(Chou et al; AAC, 2006,2018)

(Lurain et Chou, 2011)

(Hakki and Chou, 2011)

(Papanicolaou CID 2017)

(Maertens NEJM 2019)

Maribavir: développement en traitement préemptif et de sauvetage

- * Cible la kinase UL97 : **antagonise le ganciclovir**
- * **Domaine différent: résistances croisées exceptionnelles**
- * **Spécifique du CMV** : Pas d'efficacité sur HSV, VZV... EBV?
- * **Toxicité faible (dysgueusie 40 à 60%)**

- * **Pas d'adaptation des doses à la fonction rénale si DFG > 15ml/mn**
- * **Ne passe pas la BHE**=> exclu si atteinte du SNC ou en traitement des rétinites
- * interaction possible avec taux de Tacrolimus, à surveiller

- * **Echec de l'étude de phase III en prophylaxie en CSH et rein**
- * **à faible dose (100mg) et endpoint Maladie à CMV**
=> essai de doses plus élevées
- * **Efficacité en traitement préemptif : 3 doses 200 400 800**
 - * 400mgx2 équivalente au valganciclovir (Obj CV <200UI/mL)
 - * Après 3 semaines 62%vs 56%, après 6 semaines 75% vs 67% RR 1,20 (0,9-1,51)
 - * Résistance 2/156 (1,58%)
- * **Efficacité en traitement de sauvetage**
 - * **ATU Europe 800mgX2 à 3 sem efficacité 56,7%** résistance 14%
 - * **Phase II dose ranging 400 ou 800mg X2 6 sem** efficacité 68%,- à 6 sem résistances 15%
- * Pas de Résistances croisées avec les autres inhibiteurs => Utilisable en 1ere ou deuxième intention
- * **Essais Phase III en cours : phase III en traitement préemptif ou en deuxième intention 400mg x 2 /j 8 sem**

ATU 2017 en TT de deuxième intention

Raisons de l'échec du maribavir en prophylaxie

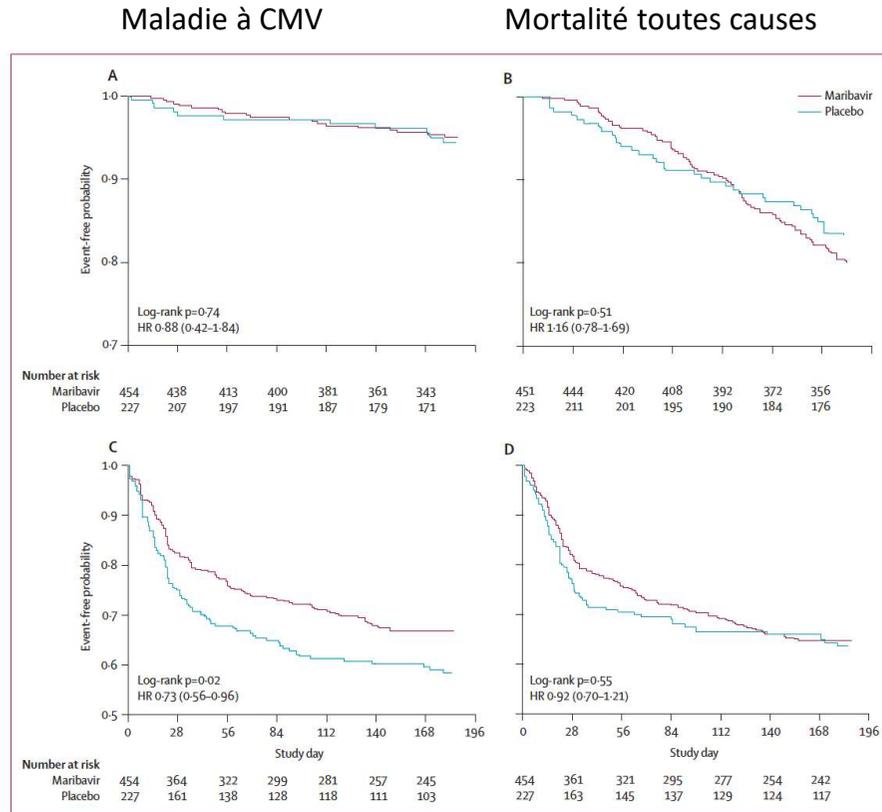


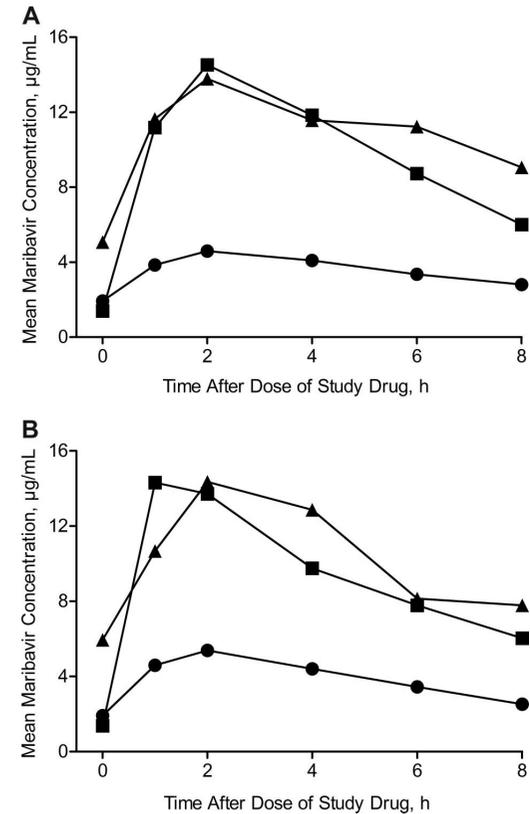
Figure 2: Cytomegalovirus events and mortality within 6 months of transplantation

Infection à CMV
Antigénémie

DNAémie

Délai moyen avant randomisation 24 jours pour les SCT

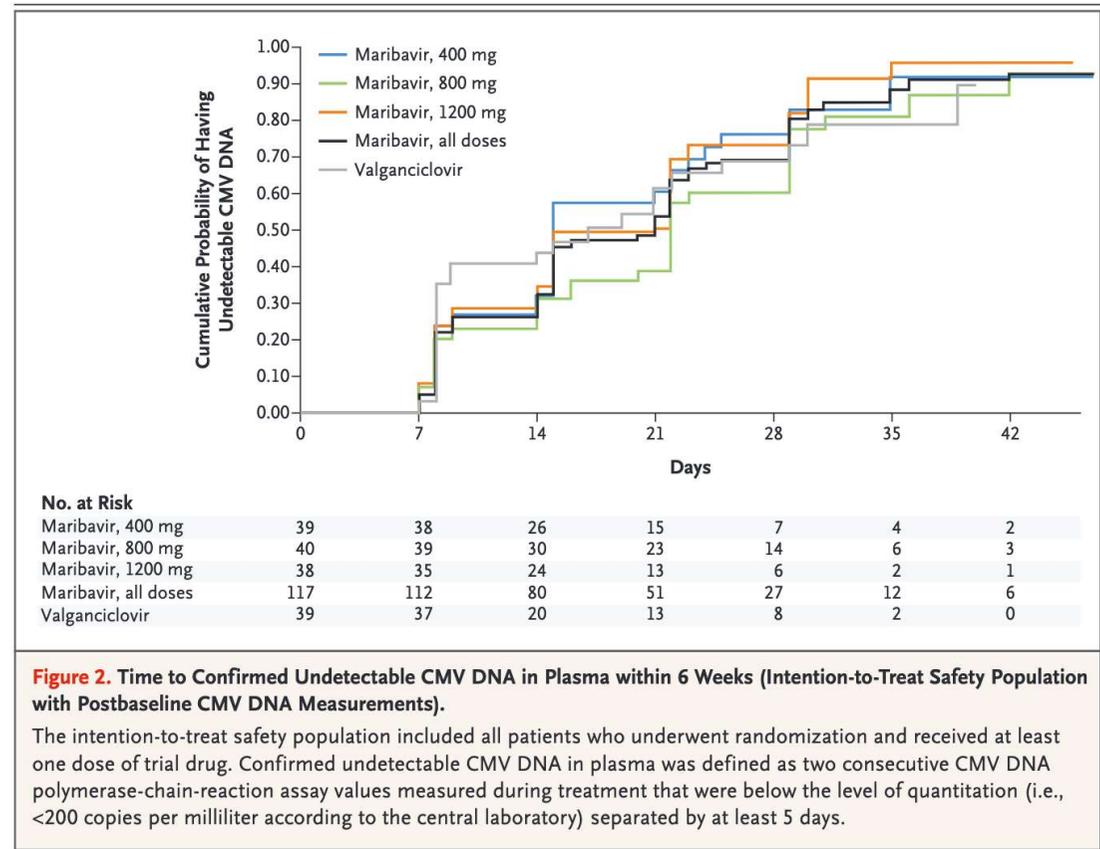
Phase II dose-ranging



Marty et al. Lancet Infect dis 2011
Winston et al., blood 2008

Nouvel essai en préemptif phase II dose-ranging objectif infection à CMV traitée

Efficacité équivalente au valganciclovir mais action plus lente 6 semaines => traiter 8 semaines à 400mg x 2

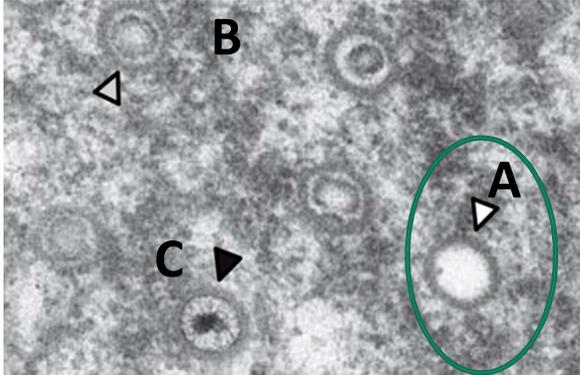
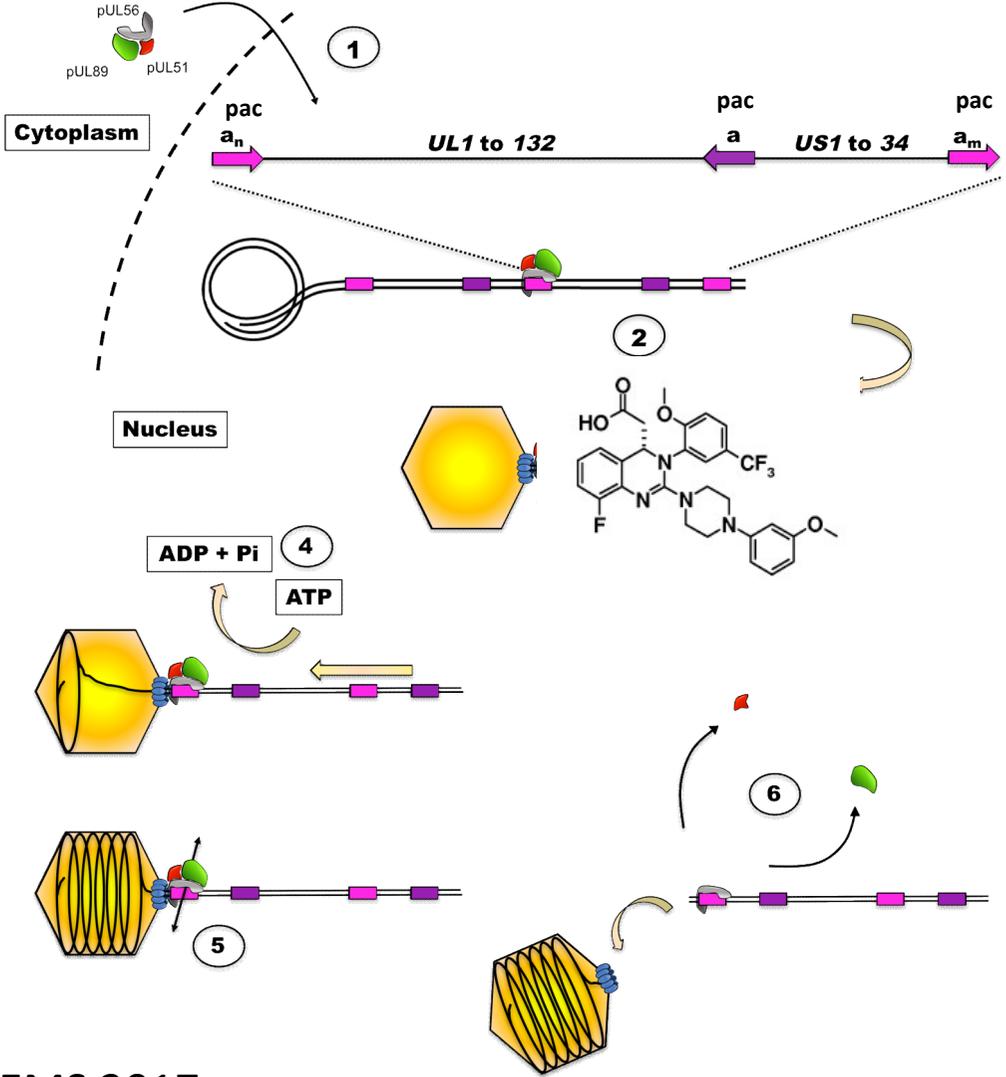


Letermovir : un mode d'action ciblant le complexe terminase

- **Inhibe le clivage et l'encapsidation du génome viral**
- **=> Cible spécifiquement virale (sans équivalent en cellules de mammifère)**
- potentiellement aucun effet sur les cellules humaines => bonne tolérance
- **=> Spécificité stricte pour le CMV parmi les Herpès virus**
- Inactif sur HSV et VZV, HHV6 ou EBV.
- **=> Cible différente des autres antiviraux**
- Pas de résistance croisée avec les autres anti-CMV
- Efficace sur les souches résistantes

(Lischka et al., AAC 2010; Marschall et al., AAC 2011)

Letermovir une quinazoline inhibant l'encapsidation du génome viral



Borst et al., 2016
Accumulation de capsides vides (A Capsides)

Efficacité/biodisponibilité

- 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) (vs $6\mu\text{M}$ GCV)
- Actif sur les souches de référence et les isolats cliniques, sans impact du génotype
- Synergie ou effet additif avec les autres antiviraux

TABLE 1 Antiviral activity of AIC246 against a broad panel of different clinical HCMV isolates

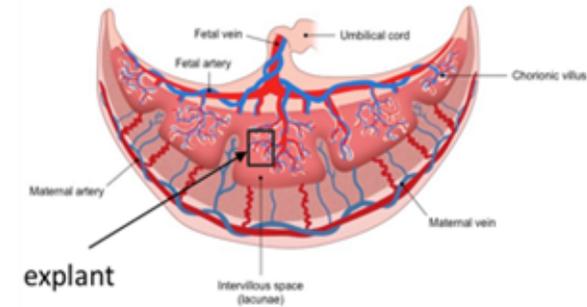
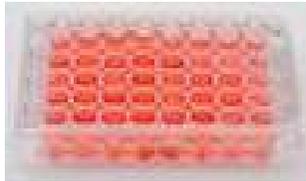
Clinical isolate	EC ₅₀ ± SD (μM) ^a	
	AIC246	Ganciclovir
WT1	0.0015 ± 0.0003	3.0 ± 0.6
WT2	0.0015 ± 0.0008	1.8 ± 0.9
WT3	0.0015 ± 0.0001	0.9 ± 0.1
WT4	0.0020 ± 0.0006	1.4 ± 0.5
WT5	0.0020 ± 0.0004	1.8 ± 0.8
WT6 ^b	0.0009 ± 0.0001	1.6 ± 0.3
WT7 ^b	0.0010 ± 0.0003	1.5 ± 0.5
WT8 ^b	0.0022 ± 0.0002	2.3 ± 1.7
WT9 ^b	0.0008 ± 0.0001	1.5 ± 0.4
WT10 ^b	0.0013 ± 0.0001	1.9 ± 0.6
WT11 ^b	0.0011 ± 0.0004	1.5 ± 0.6
WT12 ^b	0.0022 ± 0.0005	1.1 ± 0.3
WT13 ^b	0.0023 ± 0.0003	1.2 ± 0.5
WT14 ^b	0.0014 ± 0.0002	1.0 ± 0.2
WT15 ^b	0.0029 ± 0.0003	1.6 ± 0.5
WT16	0.0031 ± 0.0010	0.9 ± 0.1
WT17	0.0009 ± 0.0003	1.4 ± 0.4

^a EC₅₀ values were determined by a plaque reduction assay. Data are means of results from at least three independent experiments and are expressed with standard deviations.

^b Cell-associated virus (virus-infected cells) were used as viral inoculum.

(Marschall et al., AAC 2011,)

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



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

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

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

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

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

c Selectivity index (SI) = CC₅₀/EC₅₀

(données du CNR)

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

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

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

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

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

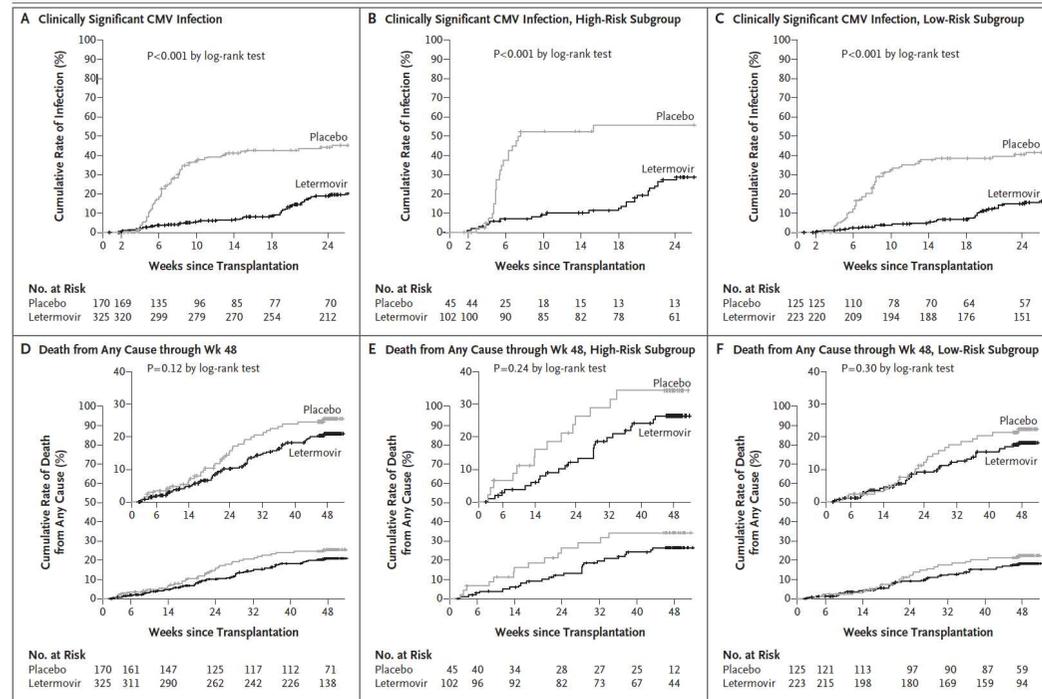
Impact sur les infections à CMV cliniquement
significatives à S24:

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

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

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

Etude de phase III



Approbation FDA
USA Canada
Dec 2017
Prevymis®

Approbation EU
=> ATU EU

ATU France
2018
prophylaxie primaire
et secondaire

ATU LETERMOVIR (Prevymis[®], MSD)

prévention de l'infection ou de la maladie à CMV chez les receveurs de CSH , adultes R+

A haut risque :

Greffe haploidentique, mismatch HLA, r

Greffe T déplétée

TT corticostéroïdes

GVHD

ATCD infection à CMV

Relai de prophylaxie (prophylaxie second

d'intolérance de contre indication ou de résis

autres anti-CMV

Avis HAS favorable
AMM France en attente du prix
Prophylaxie primaire des patients
à haut risque
100 jours puis 200?
Prophylaxie secondaire?

Dose 480mg, 240mg si cyclosporine

• Prophylaxie primaire N = 105

• Prophylaxie secondaire N= 80

Case : 14/73 (19%) pts

9

enseignés (55.5%)

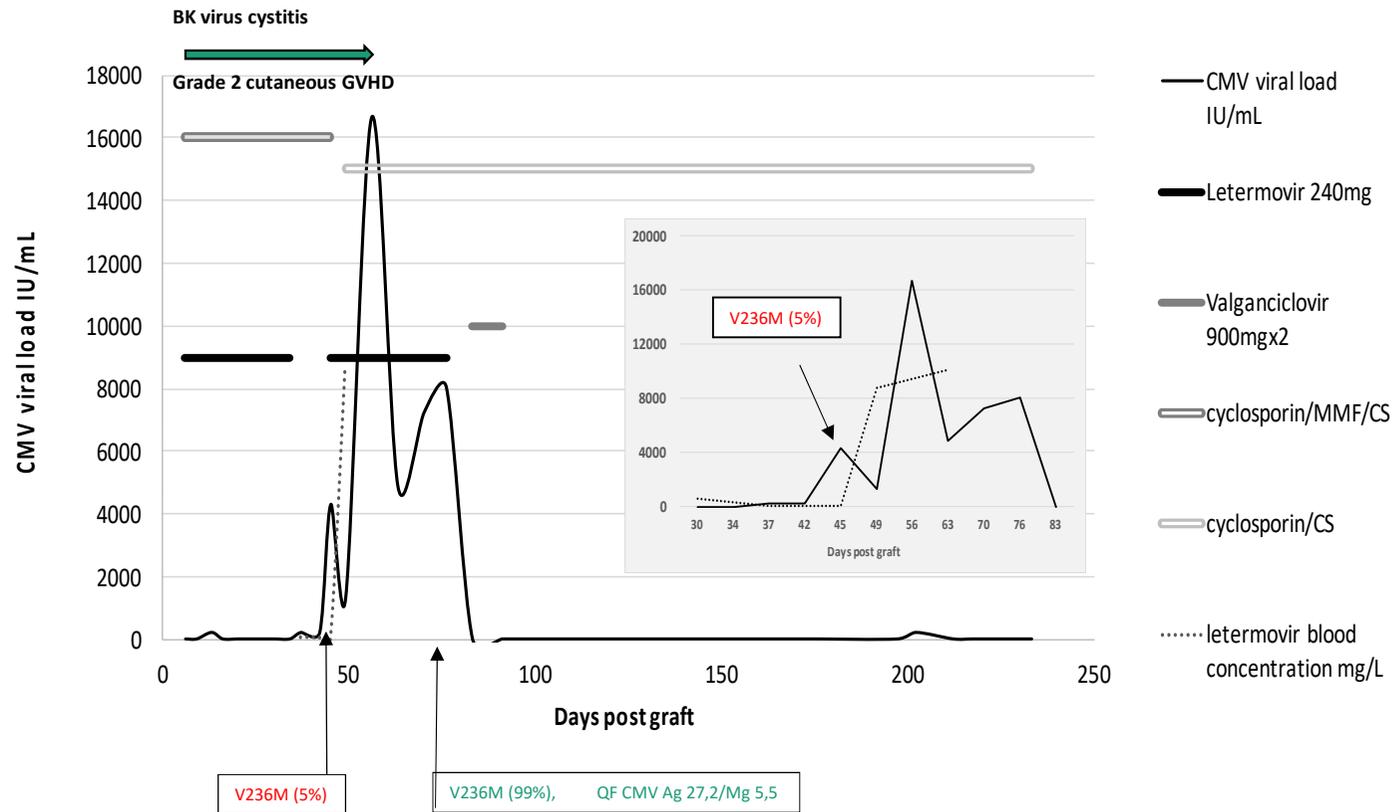
1j (26-432)

à EIG LMV (1cytopénie, 1prurit)

choix du clinicien

- **4 infections ou maladie à CMV (3 résistances)**
- 17 fin de tt programmée
- 1 décès
- 1 autre cause

Importance de l'observance (Limoges)



Barrière génétique

- Pas de résistance croisée avec les autres antiviraux

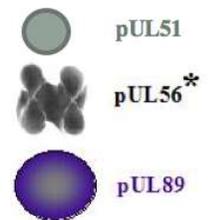
- *In vitro* :

- mutations de résistance, dans des régions non conservées de pUL56, apparaissant sous pression de sélection, mutations de haut niveau de résistance d'apparition +/-rapide, et de bas niveau
- Mutations dans UL89 peu fréquentes (contrairement aux autres inhibiteurs de terminases benzimidazolés)

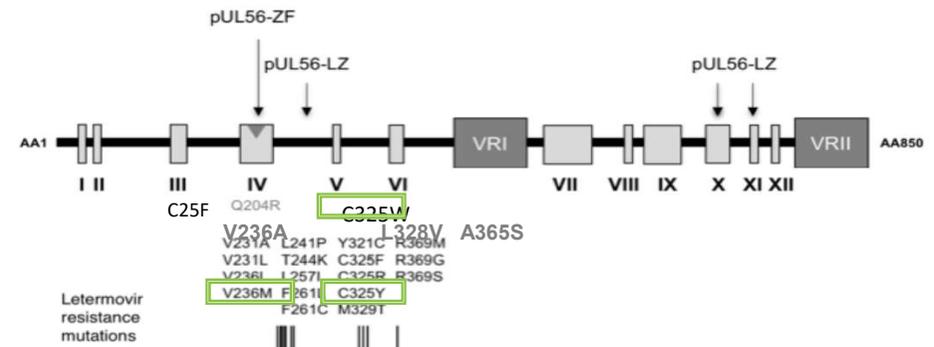
- Etudes cliniques : mutations peu fréquentes (2,1-2,4%), en cas d'échappement virologique, ne compromettant pas le traitement par les autres antiviraux

- Pas d'altération du fitness de la souche

=> Comme pour les autres antiviraux, génotype de résistance en cas de répllication prolongée sous prophylaxie



- Phase II : 1/12 pUL56 V236M (60mg)
- Phase III : 2/28 pUL56 V236M et 1 C325W
- Rescue ttt : Case R C325Y, within 10 weeks of tt
- Rescue tt: 4 retinites 3 tested 2/3 C325F and C325Y
- Prophylaxis : Case R. J142 450mg/d C325F
- Prophylaxis 1/39 resistant at d100 for drug interruption C325Y
- ATU France : 4/187 resistant 1V236M, 2 C325Y, 1 C325W
- Case R : TT late onset combined immunodeficiency C325W

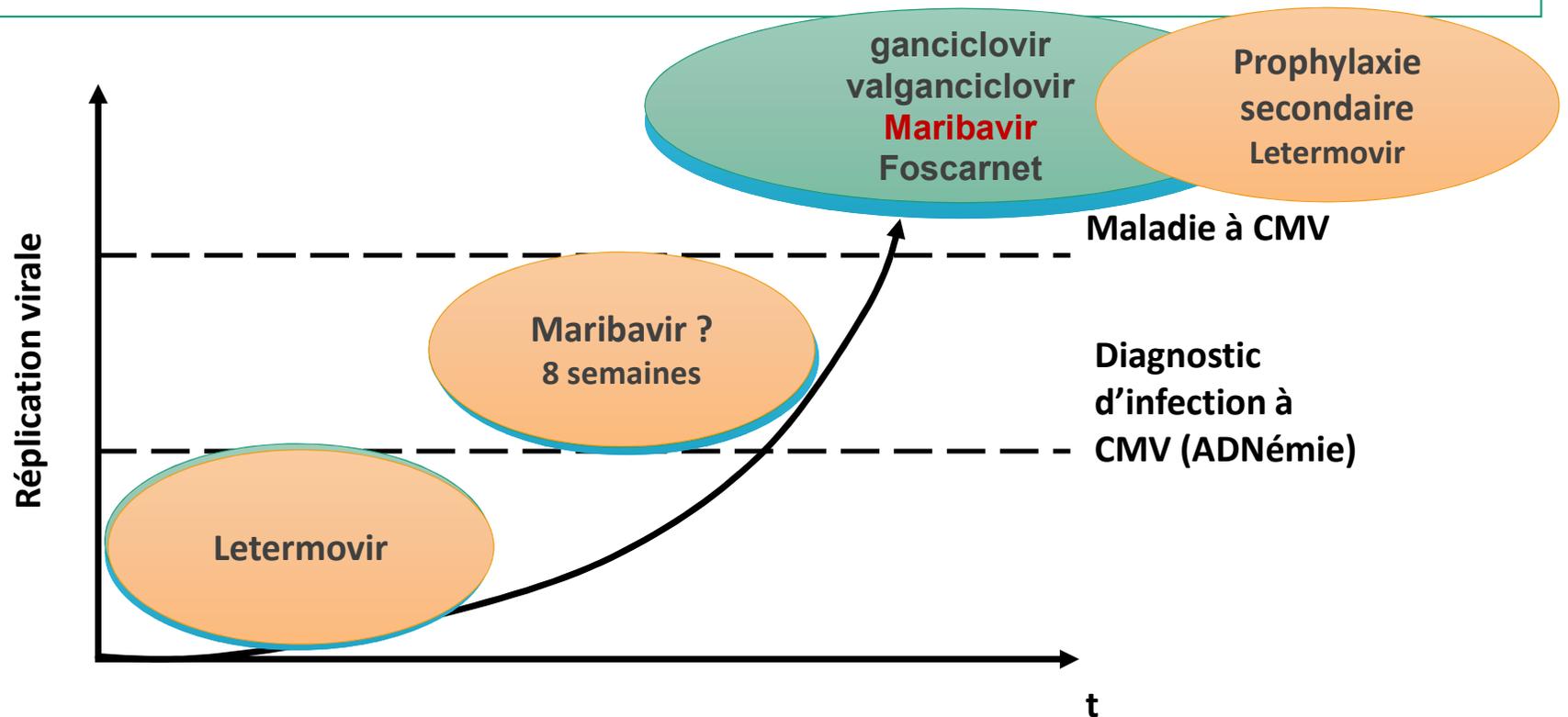


Lischka J I D 2016, (www.accessdata.fda.gov, Reference ID 4179078). Cherrier et al., Am J Transpl. 2018, Turner et al., AAC 2019 Knoll, BMT 2018; Lin et al., Transpl Infect Dis, oct 2019, Popping et al., Open Forum Infect. 2019.

Place du letermovir dans la stratégie thérapeutique en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

- bon candidat en prophylaxie :
 - Efficacité et faible toxicité
 - Spécificité haute mais efficace sur l'ensemble des souches cliniques naïve ou résistantes testées,
 - préserve l'usage des autres inhibiteurs du fait de l'absence de résistances croisées
 - Administration orale possible, et i.v.
- Autres indications à étudier

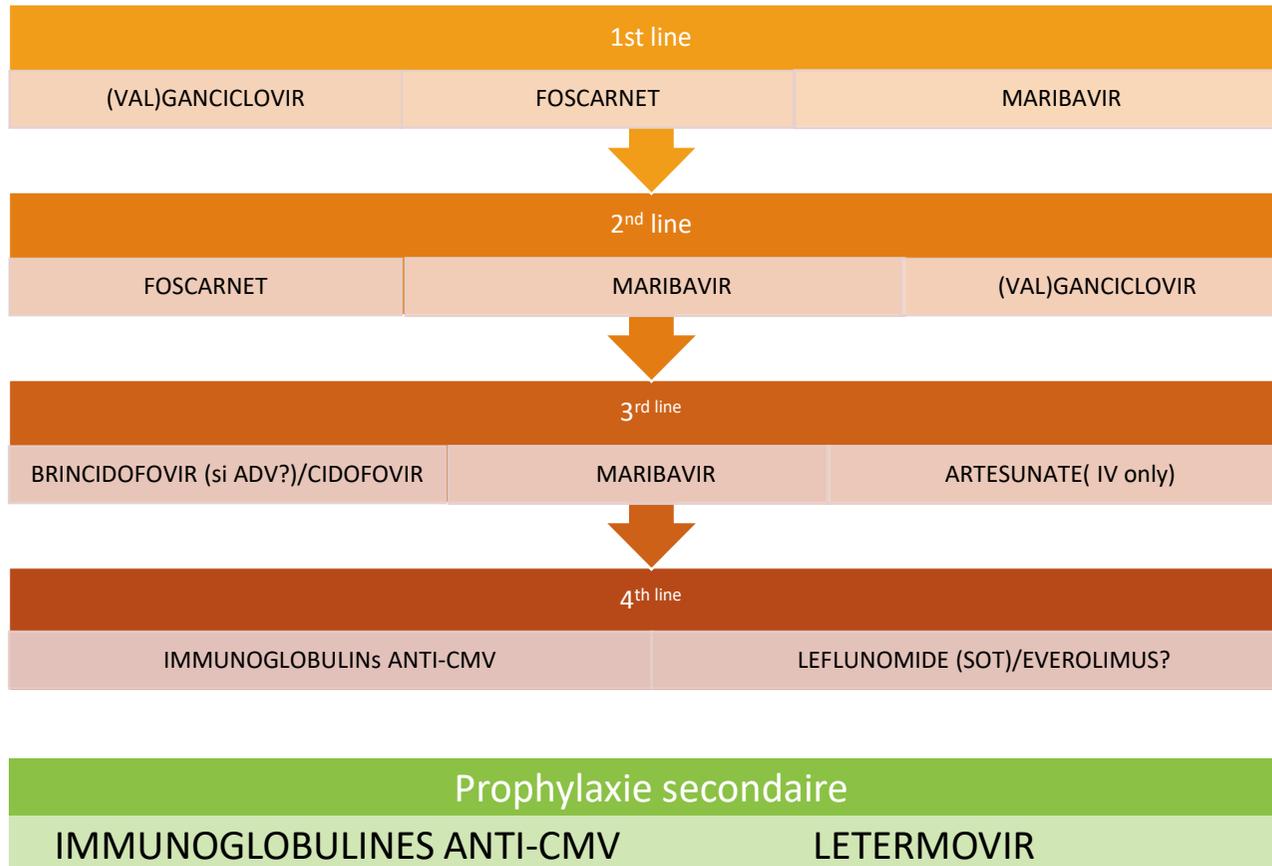
Conclusion : un prochain changement de paradigme avec une possibilité de prophylaxie universelle en greffe sans toxicité?



Diminution des infections post greffe mais surveillance des résistances indispensables
Persistance des infections chez les patients très fortement immunosupprimés
Pas de solution à ce jour pour les patients non greffés
En attendant un vaccin

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

Diminuer l'Immunosuppression
Everolimus ?



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

Et

D'un futur vaccin ?

Mesure de la réponse immue

Remerciements

CNR herpesvirus

Sebastien Hantz

Melissa Gomes

Mathieu Lafarge

Elodie Ribot

F Garnier

E Munteanu

Deborah Andouard and Gaetan Ligat

Our colleagues virologists and clinicians