

## Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation

María Elena Caro Tinoco, Andrea Domínguez Calvo, Ana Rodríguez Cobo, Rafael Suárez del Villar Carrero, Paula Nadal Gómez. Medicina Interna, Hospital Universitario HM Sanchinarrio, Madrid.

**PALABRAS CLAVE:** Maribavir, citomegalovirus (CMV), tratamiento preventivo, trasplante hematopoyético y de órgano sólido

**KEYWORDS:** *Maribavir, citomegalovirus (CMV), preemptive treatment, hematopoietic-cell or solid-organ transplants*

**Especialidades:** Medicina general, Infecciosas, Medicina Preventiva

**Enlace revista original:** <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1714656>

### ABSTRACT

El espectro de seguridad y eficacia de maribavir en el tratamiento preventivo de la infección por citomegalovirus (CMV) en trasplantados aún no está bien establecido. El presente estudio, un fase 2 abierto, incluye receptores de trasplante hematopoyético o de órgano sólido mayores de 18 años con reactivación de CMV (de 1000 a 100000 copias/mL de DNA) que fueron randomizados a recibir maribavir a dosis de 400, 800 o 1200 mg dos veces al día o la dosis estandarizada de valganciclovir durante un máximo de 12 semanas. El objetivo en cuanto a eficacia fue analizar el porcentaje de pacientes con respuesta al tratamiento, definido éste como DNA de CMV indetectable en plasma en la tercera y sexta semana tras el inicio del tratamiento. El objetivo en cuanto a seguridad fue establecer la incidencia de efectos adversos que tuvieron lugar durante el tratamiento. 161 pacientes fueron randomizados, de los cuales 159 recibieron el tratamiento (119 en el grupo de maribavir y 40 en el de valganciclovir). El porcentaje de pacientes que tuvo respuesta al tratamiento en 3 semanas fue del 62% en el primer grupo (sin diferencias entre las distintas dosis de maribavir) y 56% en el segundo; en 6 semanas, el porcentaje de respuesta fue del 79% y 67% respectivamente. La incidencia de efectos adversos graves fue mayor en el grupo de maribavir (44% vs 32%). Los efectos secundarios gastrointestinales fueron mayores el grupo de maribavir mientras que la neutropenia fue más frecuente con valganciclovir. Por tanto, maribavir a dosis de al menos 400 mg dos veces al día tuvo una eficacia similar a valganciclovir en el tratamiento preventivo de la infección por CMV en pacientes trasplantados.

Maribavir has activity against cytomegalovirus (CMV) but the safety and efficacy for preemptive treatment of CMV infection in transplant recipients is not known. In a phase 2, open-label, recipients of hematopoietic-cell or solid-organ transplants,  $\geq 18$  years of age, with CMV reactivation [1000 to 100,000 DNA copies per milliliter] were randomly assigned to receive maribavir at a dose of 400, 800, or 1200 mg twice daily or the standard dose of valganciclovir

for no more than 12 weeks. The primary efficacy end point was the percentage of patients with a response to treatment, defined as confirmed undetectable CMV DNA in plasma, within 3 weeks and 6 weeks after the start of treatment. The primary safety end point was the incidence of adverse events that occurred or worsened during treatment. Of the 161 patients who underwent randomization, 159 received treatment — 119 in the maribavir group and 40 in the valganciclovir group. The percentage of patients with postbaseline data available who had a response to treatment within 3 weeks was 62% among those who received maribavir and 56% among those who received valganciclovir. Within 6 weeks, 79% and 67% of patients, respectively, had a response (risk ratio, 1.20; 95% confidence interval, 0.95 to 1.51). The incidence of serious adverse events that occurred or worsened during treatment was higher in the maribavir group than in the valganciclovir group (52 of 119 patients [44%] vs. 13 of 40 [32%]). A higher incidence of gastrointestinal adverse events was reported with maribavir, and a higher incidence of neutropenia was reported with valganciclovir. So, maribavir at a dose of at least 400 mg twice daily had efficacy similar to that of valganciclovir for clearing CMV viremia among transplant receptors.

## ARTÍCULO

La infección por citomegalovirus es una complicación frecuente en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético o de órgano sólido, asociando un incremento de la morbimortalidad. Disponemos de fármacos efectivos contra CMV, pero su uso se encuentra limitado por su toxicidad, fundamentalmente por la mielosupresión en el caso de ganciclovir y valganciclovir o la nefrotoxicidad en el caso de foscarnet y cidofovir. De ahí que surja la necesidad de un fármaco que disponga de un espectro de mayor seguridad en base a un mecanismo de acción diferente. El objetivo primario de este estudio consiste en establecer el perfil de seguridad y efectos secundarios de las diferentes dosis de maribavir comparado con valganciclovir en el tratamiento preventivo de la infección o reactivación por CMV en pacientes trasplantados. El segundo objetivo del estudio es analizar el porcentaje de respuesta al tratamiento (definido éste como viremia indetectable en plasma en las primeras 3 ó 6 semanas de haber iniciado el tratamiento).

El presente estudio es un fase 2 que incluye a 161 receptores de trasplante hematopoyético o de órgano sólido (de los cuales 159 recibieron tratamiento) con niveles séricos de 1000 a 100000 copias/mL de CMV que fueron randomizados a recibir maribavir oral a dosis de 400, 800 o 1200 mg dos veces a la semana o valganciclovir a dosis estándares durante un total de 12 semanas. El tiempo medio desde el trasplante hasta recibir la primera dosis de tratamiento fue de 65 días en el caso de maribavir y de 75 días en el grupo de valganciclovir. El 52% de los pacientes eran receptores de trasplante hematopoyético y el 48% de órgano sólido. El 62% de los pacientes que recibieron maribavir obtuvieron respuesta al tratamiento en las primeras 3 semanas (los porcentajes de respuesta fueron similares en los diferentes grupos de dosis de marivabir) comparado con el 56% en el grupo de valganciclovir. En las primeras 6 semanas de tratamiento, el 79% y 67% de pacientes obtuvo respuesta respectivamente. El tiempo medio hasta confirmar viremia indetectable en plasma fue de 21 días en el grupo de maribavir y 17 días en el caso de valganciclovir, no existiendo, por tanto, diferencias significativas entre ambos. El porcentaje de

pacientes con recurrencia de infección por CMV durante el tratamiento fue del 22% y 18% respectivamente.

La gran mayoría de pacientes reportaron algún efecto adverso derivado del tratamiento. El más frecuente en el grupo de maribavir fue la disgeusia con un 40% (sin evidencia de ser un efecto dosis dependiente) frente a un 2% en el grupo de valganciclovir. A destacar, además, los efectos adversos gastrointestinales (23% en el primer grupo vs 15% en el segundo grupo). Por su parte, valganciclovir asocia una mayor incidencia de neutropenia (22% vs 6% en el grupo maribavir), leucopenia (28% vs 8%) y linfopenia (18% vs 3%).

## COMENTARIO

De dicho estudio se desprende que maribavir a dosis de al menos 400 mg dos veces al día durante un máximo de 12 semanas tiene una eficacia similar a las dosis estándar de valganciclovir utilizadas en reactivación de CMV en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas o de órgano sólido. Del mismo modo, concluye que no existen diferencias entre las diferentes dosis de maribavir (400, 800 o 1200 mg) en el porcentaje de pacientes con viremia indetectable en plasma en las primeras 3 ó 6 semanas de haber iniciado el tratamiento.

La neutropenia como efecto secundario es menos frecuente en el grupo de maribavir frente a valganciclovir dado el mecanismo de acción único y diferente del primero. Además, el hecho de que un mayor porcentaje de pacientes receptores de trasplante hematopoyético obtuviesen respuesta en el grupo de tratamiento con maribavir podría tener su explicación en el mayor nivel de mielosupresión que genera valganciclovir en este mismo grupo de pacientes. No obstante, estos datos requieren ser contrastados con estudios adicionales a este respecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, et al. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 875-82.
2. de la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011; 29: 735-58.
3. Eid AJ, Arthurs SK, Deziel PJ, Wilhelm MP, Razonable RR. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus in the era of valganciclovir prophylaxis: therapeutic implications and outcomes. *Clin Transplant* 2008; 22: 162-70.
4. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood* 2016; 127: 242738.
5. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13: Suppl 4: 93-106.

6. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2013; 162: 25-39.