

¿Es maribavir un tratamiento eficaz en las infecciones por citomegalovirus refractarias al tratamiento antiviral convencional?

Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, et al.; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections with or without Resistance Post-Transplant: Results from a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2022;75:690-701.

Análisis crítico: Paula Mora López, Daniel Joaquín Aladrén Gonzalvo, David Beltrán Mallén, Verónica Alexandra Villa Ayala, Luzia Sescún López Royo, Cristina Medrano Villaroya, Alex Gutiérrez Dalmau
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

NefroPlus 2023;15(1):59-64

© 2023 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- ☒ Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado y abierto.

■ Asignación

-  Aleatorizado 2:1.

■ Enmascaramiento

-  No; es un ensayo abierto.

■ Ámbito

-  Multicéntrico, 135 centros en EE. UU., Australia, Europa y Singapur. El estudio se llevó a cabo entre diciembre de 2016 y agosto de 2020.

■ Pacientes

Criterios de inclusión

Receptores de órgano sólido o trasplante hematopoyético mayores de 12 años con infección refractaria por citomegalovirus (CMV). La infección fue definida por una carga viral en plasma mediante reacción en cadena de la polimerasa con un valor superior a 910 UI/ml en dos determinaciones separadas por más de 1 día. El criterio de refractariedad se estableció por la imposibilidad de lograr una reducción de más de 1-log₁₀ en la carga viral del CMV después de, al menos, 14 días en tratamiento con ganciclovir (GC)/valganciclovir (VGC), foscarnet o cidofovir, independientemente de si existía o no una infección por CMV resistente, definida por la presencia de una o más mutaciones genéticas que confieren resistencia a los antivirales convencionales.

Criterios de exclusión

Se excluían aquellas infecciones resistentes o refractarias debido a una adherencia inadecuada, infección del sistema nervioso central o retinitis por CMV, y aquellas con necesidad de uso concomitante de leflunomida, letermovir o artesunato.

■ Intervenciones

Grupo de intervención

Maribavir 400 mg cada 12 h durante 8 semanas.

Grupo control

- Terapia asignada por el investigador (IAT) durante 8 semanas que podía ser VGC oral, GC i.v., foscarnet i.v. o cidofovir i.v. Se permitió un intercambio entre VGC y GC. Los pacientes del grupo de IAT que cumplieron al menos 3 semanas de tratamiento y que presentaron criterios preespecificados de falta de respuesta y/o gravedad pudieron ser transferidos a un *grupo de rescate* con maribavir 400 mg cada 12 h durante 8 semanas.
- El seguimiento posterior fue de 12 semanas más. El análisis se realizó por intención de tratar.

■ Variables del resultado

Variable principal

Confirmar aclaramiento de viremia de CMV al final de la semana 8 de tratamiento (independientemente de la interrupción prematura del tratamiento). La eliminación confirmada se definió como una concentración de ADN del CMV <137 UI/ml en 2 muestras consecutivas separadas al menos 5 días.

Variables secundarias

La variable secundaria principal fue una combinación del aclaramiento viral y control de síntomas en la semana 8 y mantenido en la semana 16 después de recibir exclusivamente el tratamiento asignado al estudio.

Variables de seguridad

Se evaluaron los eventos adversos asociados al tratamiento (EAT) y los EAT graves (EATG).

■ Tamaño muestral

 Se estimó una muestra de 351 individuos aleatorizados en una proporción 2:1 (234 individuos en el grupo de maribavir y 117 en el grupo IAT) para proporcionar un

poder del 90% para probar la hipótesis planteada, considerando un 10% de abandonos.

Tanto para el objetivo primario como para el secundario se utilizó una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel entre los estratos de carga viral del CMV (baja <9.100 UI/ml; intermedio/alta >9.100 UI/ml) y tipo de trasplante (órgano sólido/hematopoyético). El objetivo primario también se analizó por subgrupos, como edad, sexo, región, tipo de IAT, presencia de mutación que confiera resistencia, uso de globulina antilinfocita-

ria y CMV sintomático. El tiempo hasta que se aclaró la viremia se analizó mediante prueba de Kaplan-Meier. Los fallecimientos se analizaron mediante un modelo de regresión de Cox estratificado.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores hacen una declaración de intereses detalladamente en el artículo, principalmente de Takeda Development Center Americas, que financia el ensayo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En el estudio se analizaron los datos de 352 pacientes (maribavir: n = 235; IAT: n = 117). Las características basales entre los dos grupos fueron muy similares. La media de edad de los pacientes era de 55 años y un 70% era de raza blanca. Respecto al tipo de trasplante en ambos grupos fue de características parecidas: alrededor del 60% de los receptores de órganos sólidos (50% renal) frente a un 40% de trasplante hematopoyético. La media de la carga viral de CMV en el grupo de maribavir fue de 3.377 UI/ml frente a un 2.869 UI/ml en el grupo de IAT. En ambos grupos, solo el 8% de los pacientes presentaban síntomas asociados a la infección. Respecto a las mutaciones que conferían resistencia frente a VGC/GC, foscarnet y/o cidofovir estaban presentes en el 51,5% de los pacientes del grupo maribavir y en el 59% de los pacientes en el grupo IAT.

El tiempo de seguimiento fue de 20 semanas (las 8 primeras en fase de tratamiento). Hubo diferencias notables entre ambos grupos en el número de pacientes que completaron las 8 semanas de tratamiento: 183 pacientes en el grupo maribavir (77,9%) frente a 37 pacientes en el grupo IAT (31,6%), teniendo en cuenta que 22 pacientes de este último grupo fueron transferidos al grupo de rescate con maribavir; y en el número de pacientes que completaron el estudio: 199 en el grupo maribavir (84,7%) frente a 58 en el grupo IAT (49,6%).

Variable principal (tabla 1)

Aclaramiento de viremia de CMV a las 8 semanas de tratamiento

Una mayor proporción de pacientes en el grupo de maribavir consiguió un aclaramiento en la viremia de CMV en la semana 8 frente al grupo IAT (el 55,7% [131/235] frente al 23,9% [28/117], con una diferencia ajustada del 32,8% [intervalo de confianza del 95% (IC95%), 22,80-42,74%]; p <0,001). Esta diferencia se mantuvo en los distintos subgrupos, incluyendo el de los pacientes con trasplante de órgano sólido.

Respecto al aclaramiento de la viremia de CMV en cepas resistentes debido a diferentes mutaciones a GC, VGC, cidofovir y/o foscarnet, los resultados fueron también más favorables hacia el grupo de maribavir (el 62,8 frente al 20,3%, diferencia ajustada del 44,1%; IC95%, 31,33-56,94%), mientras que las diferencias fueron solo numéricas en los casos de CMV refractarios no resistentes (el 43,8 frente al 32,4%, diferencia ajustada del 12%; IC95%, -6,24-31,43%).

Se analizó también el tiempo de tratamiento hasta conseguirse el aclaramiento de CMV (dentro de las 8 semanas), que fue menor en el grupo de maribavir que en el de IAT (22 días [21-23] frente a 27 días [22-30]; p = 0,04).

Variables secundarias

Respuesta mantenida hasta la semana 16, independientemente de que el tratamiento se suspendiera antes de la semana 8

El porcentaje de participantes que lograron la eliminación confirmada de la viremia de CMV y el control de síntomas al final de la semana 8 y mantuvieron el efecto del tratamiento hasta la semana 16 fue del 18,7% en el grupo maribavir frente al 10,3% en el grupo IAT, una diferencia del 9,5% (IC95%, 2,02-16,88%) p = 0,01).

Respuesta mantenida hasta la semana 20, independientemente de que el tratamiento se suspendiera antes de la semana 8

Este efecto también se mantuvo en la semana 20, con un 18,3% en el grupo maribavir frente al 9,4% en el grupo IAT; p = 0,008.

Grupo de rescate con maribavir

Veintidós pacientes que inicialmente recibieron IAT fueron transferidos a terapia de rescate con maribavir. Once de ellos (11/22, 50%) alcanzaron el aclaramiento de la viremia de CMV. El 27,3% mantuvo la respuesta a la semana 20.

Tabla 1. Análisis del objetivo primario de eficacia¹

Resultado en la semana 8	Maribavir n = 235 n (%)	Terapia asignada por el investigador o IAT n = 117 n (%)
Respondedores		
Alcaramiento de citomegalovirus (CMV)*	131 (56)	28 (24)
	Diferencia ajustada (intervalo de confianza del 95%, 33 [23-43]); p <0,001	
No respondedores	104 (44)	89 (76)
Debido a fallo virológico	80 (34)	42 (36)
– CMV ADN nunca <LIC	48 (20)	35 (30)
– Reaparición de CMV	32 (14)	7 (6)
Debido a la interrupción del fármaco	21 (9)	44 (38)
– Efectos adversos asociados al tratamiento	8 (3)	26 (22)
– Muerte	10 (4)	3 (3)
– Retirada del consentimiento	1 (<1)	9 (8)
– Otras causas	2 (1)	6 (5)
Debido a otras causas sin interrupción del fármaco	3 (1)	3 (3)

*CMV ADN confirmado <límite inferior de cuantificación (LIC).

Recurrencias

Los autores refieren una recurrencia clínicamente relevante del 26% en el grupo de maribavir frente al 35,7% en el de IAT. Considerada de forma global, la recurrencia de la viremia por CMV en el periodo de seguimiento entre la semana 8 y la semana 20 fue del 21,5% en el grupo IAT frente al 38,6% en el grupo maribavir. En el subgrupo de pacientes que completaron el tratamiento de 8 semanas, en las siguientes 12 semanas de seguimiento, hubo una recurrencia del 40,9% en el grupo de maribavir frente al 35,5% en el grupo de IAT.

Fallecimientos

El número de fallecimientos por todas las causas fue del 11,5% en el grupo de maribavir frente al 11,1% en el de IAT (IC95%, 0,549-2,357; p = 0,64). El fallecimiento debido a CMV fue del 1,7% en el grupo de maribavir frente al 3,4% en el grupo de IAT.

Reacciones adversas

Los pacientes que interrumpieron la terapia debido a los eventos adversos fueron menos en el grupo de maribavir (13%) que en el grupo de IAT (31,9%).

La disgeusia fue el evento más notificado en el grupo maribavir (el 37,2%, frente al 3,4% en IAT), categorizada como leve y que se resolvía normalmente al finalizar el tratamiento. Este síntoma no obligó a interrumpir el tratamiento (solo 1 paciente; 0,9%).

La neutropenia fue el evento adverso más frecuente en pacientes que recibieron VGC/GC, mientras que estuvo menos presente en el grupo de maribavir (el 33,9% frente al 9,4%, respectivamente). También la leucopenia fue inferior en el grupo de maribavir que en VGC/GC (el 3 frente al 12%, respectivamente). Las náuseas (21,5%), vómitos (15%) o diarreas (19%) fueron similares en ambos grupos. La hipopotasemia y el fracaso renal agudo fueron inferiores en el grupo de maribavir frente a foscarnet (el 3,4 frente al 19,1%, y el 8,5 frente al 21,3%, respectivamente).

En relación con estas complicaciones, maribavir no presentó casos de neutropenia o fracaso renal agudo (FRA) que hayan obligado a la interrupción del tratamiento, como ocurrió en el 19,6% de los pacientes con VGC/GC debido a la neutropenia y en el 12,8% de los pacientes con foscarnet debido al FRA.

En el grupo de maribavir se describió un caso de muerte súbita en el día 7 del estudio, debido posiblemente a arritmia cardiaca y resultado de interacciones farmacológicas no relacionadas con maribavir. El paciente recibió medicaciones concomitantes que prolongan el intervalo QT (domperidona y posaconazol). En el grupo de VGC hubo un evento con desenlace mortal en el día 73 con neutropenia febril, neumonía y tuberculosis.

El aumento de niveles de inmunosupresión fue notificado como EAT en el 9% de pacientes en el grupo de maribavir frente al 0,9% en el grupo de IAT.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Maribavir fue superior a los fármacos antivirales clásicos (GC/VGC, foscarnet y cidofovir) respecto al aclaramiento de la viremia en trasplantados con CMV refractario. Este efecto se mantuvo, independientemente de si hubo una interrupción temprana del tratamiento o la necesidad de un tratamiento alternativo. Maribavir demostró un mejor perfil de seguridad frente a VGC/GC respecto a la neutropenia y frente a foscarnet respecto al fracaso renal agudo, toxicidades limitantes del tratamiento y frecuentemente asociadas a dichos antivirales. Maribavir representa un tratamiento prometedor para las infecciones por CMV refractario.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

El tratamiento del CMV refractario en trasplante de órgano sólido es uno de los retos pendientes de los actuales tratamientos anti-CMV, cuya eficacia está comprometida por las diferentes toxicidades de estos fármacos y la existencia frecuente de resistencia viral.

Maribavir inhibe la actividad enzimática de la cinasa UL97 del CMV humano e interfiere en su replicación. Esta proteína está implicada en la fosforilación de las proteínas virales que posibilitan la entrada del virus en la célula huésped, la replicación del genoma viral y la formación de la cápside viral². Maribavir no requiere para ejercer su acción del procesamiento intracelular por la proteína-cinasa UL97 e inhibe a UL97 en puntos diferentes a VGC/GC. Por ello, maribavir permanece activo frente a cepas de CMV resistente a GC, foscarnet o cidofovir debido a mutaciones de las cinasas virales UL54 o UL97.

Con estas características, maribavir abre la puerta a tratar a pacientes cuya respuesta a los tratamientos con antivirales convencionales no ha sido favorable, muchos de los cuales son resistentes desde un principio debido a mutaciones genéticas del CMV que les confiere dicha característica. El estudio analizado confirma esta posibilidad y muestra en un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico, en pacientes trasplantados de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos con infección de CMV refractario, una mayor eficacia de maribavir frente al tratamiento con otros antivirales (VGC/GC, foscarnet y cidofovir) para conseguir el aclaramiento de CMV en un periodo de 8 semanas (el 55,7 frente al 23,9%). Incluso en aquellos pacientes que fueron transferidos a maribavir como terapia de rescate tras el fracaso del tratamiento convencional, el 50% de ellos mostró aclaramiento del virus. La población incluida en el ensayo, pese a una definición poco detallada del concepto de CMV refractario, refleja adecuadamente la complejidad de los pacientes que presentan esta situación clínica. Los pacientes con infección invasiva del SNC no fueron incluidos en el ensayo dado que maribavir no atraviesa la barrera hematoencefálica³.

La terapia convencional mostró una tasa muy elevada de interrupciones de tratamiento, el 67,5%, sobre todo debido a EAT y falta de eficacia. Maribavir, sin embargo, presentó menos eventos adversos potencialmente graves, como son la neutropenia y el fracaso renal, que fueron la causa más frecuente de interrupción del tratamiento con VGC/GC o foscarnet, respectivamente. La disgeusia fue un EAT frecuente con maribavir, aunque no un motivo de interrupción del tratamiento. Las causas más frecuentes de interrupción de maribavir fueron la falta de eficacia (8,9%) y otros EAT (6,4%). El 9% de los pacientes expuestos a maribavir presentó un aumento de los niveles de inmunosupresión evaluado como EAT a juicio del investigador, aunque el ensayo ya preveía la vigilancia estrecha de los niveles de fármacos inmunsupresores y los ajustes necesarios de dosis para compensar la interacción ya descrita de maribavir con diferentes inmunsupresores.

Las ventajas de maribavir se mantuvieron de forma constante en las diferentes subpoblaciones del estudio, incluyendo mayor tasa de aclaramiento de CMV en los pacientes con resistencia genotípica demostrada. Maribavir consiguió también una tasa superior de pacientes con respuesta mantenida tras suspender el tratamiento.

En contrapartida, la recidiva del CMV tras la suspensión del tratamiento fue, aproximadamente, del 40% en el grupo maribavir, de modo que un número bajo de pacientes, solo el 18,3%, mantuvo la respuesta a lo largo de las 20 semanas de tratamiento. Aun así, esta cifra fue superior al 9,4% de pacientes que mantuvieron la respuesta en el grupo tratado con otros antivirales. Quizá podría considerarse que una menor probabilidad de EA con maribavir podría facilitar períodos de tratamiento más prolongados y de este modo reducir el elevado porcentaje de pacientes que presentan recidiva de la infección al finalizar el periodo de tratamiento.

Es importante considerar que, pese a los resultados favorables obtenidos en este ensayo con maribavir, la aparición de mutaciones que confieren resistencia frente a este fármaco ha sido descrita hasta en el 25% de los pacientes en los estudios de fase II⁴. La publicación revisada no analiza la presencia de mutaciones que confieren resistencia al maribavir. Sin embargo, en la publicación de resultados en ClinicalTrials.gov se describe la presencia de mutaciones asociadas a resistencia a maribavir en 49 de 231 (21,2%) pacientes expuestos a maribavir durante el ensayo⁵.

Entre las limitaciones en el ensayo encontramos los posibles sesgos que pueden existir al tratarse de un ensayo abierto, no enmascarado, aunque esta limitación es inherente al contexto clínico y la naturaleza de los tratamientos empleados. El ensayo adolece de una descripción detallada del concepto de CMV refractario, aunque esto posiblemente refleje la compleja realidad clínica de estos pacientes y sea compensado por la naturaleza aleatoria de la asignación del tratamiento.

El número de fallecimientos durante el ensayo es elevado en el grupo de maribavir (n = 7), lo que no es sorprendente dado que se trata de pacientes graves, polimedicados y cuyo sistema inmunitario está muy comprometido.

Previamente a los estudios de tratamiento, maribavir había sido ensayado como estrategia de profilaxis a una dosis de 100 mg, 2 veces al día, sin demostrar eficacia a estas dosis. A la vista de los resultados actuales, serían necesarios nuevos ensayos clínicos que analicen la dosis de 400 mg en profilaxis de la infección por CMV^{6,7}.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este artículo describe los resultados de un ensayo aleatorizado, abierto y multicéntrico que investigó la eficacia de maribavir, un inhibidor de la proteína-cinasa UL97, en pacientes trasplantados de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos con infección CMV refractaria. El tratamiento con maribavir se compara al tratamiento con antivirales convencionales (VGC/GC, foscarnet y cidofovir), utilizados en monoterapia o en combinación, a criterio del investigador. En este contexto, maribavir demostró mayor eficacia en conseguir el aclaramiento de CMV (el 55,7% frente al 23,9%), resultado que se mantuvo de forma constante en las diferentes subpoblaciones del estudio, incluyendo mayor tasa de aclaramiento de CMV en los pacientes con resistencia genotípica demostrada. Maribavir consiguió también una tasa superior de pacientes con respuesta mantenida a las 12 semanas tras suspender el tratamiento (el 18,3 frente al 9,4%), aunque la recidiva del CMV, que fue aproximadamente del 40%, y la aparición de resistencias frente a maribavir, en aproximadamente el 20% de los pacientes, podrían ser algunas de las limitaciones de la eficacia de este fármaco.

Maribavir mostró también mayor seguridad en cuanto a eventos adversos graves, como son la mielotoxicidad y el fracaso renal agudo, lo que se tradujo en menor número de interrupciones del tratamiento y permitió completar el periodo de tratamiento programado de un mayor porcentaje de pacientes. Maribavir incrementa la exposición a diversos inmunosupresores (tacrolimús, ciclosporina, sirolimús y everolimús), por lo que precisa un seguimiento estrecho de los niveles de dichos fármacos, especialmente al inicio y la finalización del tratamiento.

Por todo ello, los resultados de este ensayo son esperanzadores y sugieren que maribavir es un tratamiento eficaz y mejor tolerado que los tratamientos actualmente disponibles para el CMV refractario.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Infección por CMV

Tipo de artículo: Tratamiento. Ensayo clínico

Palabras clave: Infección por citomegalovirus. Trasplante renal. Maribavir

Nivel de evidencia: 1

Grado de recomendación: B

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este resumen estructurado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Livtency (maribavir) Label - Accessdata.fda.gov. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215596lbl.pdf. Acceso el 1-4-2023.

2. Prichard MN. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Rev Med Virol.* 2009;19:215-29.
3. Maribavir Sponsor Briefing Document. Antimicrobial Drugs Advisory Committee. <https://www.fda.gov/media/152715/download>.
4. Fung M, DeVoe C, Spottiswoode N, Doernberg SB. Maribavir for Cytomegalovirus Treatment in the Real World-Not a Silver Bullet. *Open Forum Infect Dis.* 2022;10:ofac686.
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02931539?view=results>. Acceso el 21-3-2023.
6. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, et al. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:284-92.
7. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz JB, Goss JA, et al. Efficacy and safety of maribavir dosed at 100 mg orally twice daily for the prevention of cytomegalovirus disease in liver transplant recipients: a randomized, double-blind, multicenter controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12:3021-30.