

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-268/V1/29042024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Livtency® (maribavir) en el tratamiento de la infección y/o enfermedad por citomegalovirus (CMV) que es refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o a un trasplante de órganos sólidos (TOS)

Fecha de publicación: 29 de abril de 2024

Índice

Introducción.....	1
Maribavir (Livtency®).....	2
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Seguridad.....	5
Discusión.....	6
Conclusión.....	8
Grupo de Expertos.....	9
Anexo.....	9
Referencias.....	13

Introducción

El citomegalovirus (CMV) es un virus perteneciente a la familia de los Herpesvirus, también conocido como virus del herpes humano tipo 5, que se transmite por contacto directo a través de fluidos corporales infectados como saliva, orina, leche materna, sangre o lágrimas (1). La infección primaria tiende a ocurrir durante las dos primeras décadas de vida (2). En pacientes inmunocompetentes, la infección puede ser asintomática o autolimitada. Después de la infección primaria, el virus permanece latente en el organismo, sirviendo como reservorio (3). La reactivación e infección es mayor en individuos susceptibles, ya sea por síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o secundaria por una inmunosupresión inducida, como es el caso de los pacientes trasplantados (3).

La infección por CMV tiene una altísima prevalencia mundial. La infección por citomegalovirus humano (CMV) es común, con una seroprevalencia global y europea de CMV del 83 % y 66 %, respectivamente (4). En los países desarrollados, el 40% de los adolescentes son seropositivos, aumentando la prevalencia aproximadamente un 1% por año de vida. Se estima una prevalencia mundial de CMV congénito del 0,67% (5), aunque estos valores varían dependiendo de los países, siendo del 0,48% en España (6).



La infección por el CMV comúnmente complica el trasplante de células hematopoyéticas y de órganos sólidos (7, 8) y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad (9, 10). El CMV se encuentra entre los patógenos más importantes en pacientes trasplantados de órganos sólidos (TOS) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), particularmente en receptores seronegativos de donantes seropositivos (D+/R-) y receptores seropositivos (R+), respectivamente. Estos pacientes se definen como de "alto riesgo" de infección por CMV. Los pacientes SOT seropositivos para CMV poseen inmunidad y, por lo tanto, tienen un riesgo intermedio de infección por CMV. Sin embargo, los pacientes D+/R+ tienen más riesgo que los pacientes D-/R+, debido al potencial de super-infección del virus del donante (1). A pesar de estos sistemas de clasificación, el riesgo de infección por CMV de un paciente individual debe matizarse y depende de varias variables, debido a una interacción compleja no solo de los factores de riesgo clásicos de CMV, sino también de elementos del sistema inmunológico innato y adaptativo del paciente (2, 3, 4).

El impacto del CMV en la calidad de vida de los pacientes puede ser variable y dependerá de varios factores, incluyendo la gravedad de la infección, los efectos a largo plazo, el tratamiento y manejo de la enfermedad, y los aspectos psicosociales asociados con la infección y sus complicaciones. Un enfoque integral que aborde tanto los aspectos médicos como los psicosociales puede ser necesario para mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por el CMV.

Los agentes anti-CMV disponibles y considerados como estándar en el tratamiento (11, 12, 13) son efectivos pero están limitados por sus efectos tóxicos, incluida la mielosupresión (ganciclovir y valganciclovir) (14, 15), nefrotoxicidad (foscarnet y cidofovir) y desequilibrio electrolítico (foscarnet) (16). Además, la infección por CMV resistente a los medicamentos, que se asocia con malos resultados (17, 18, 19, 20), y puede ocurrir en el 5 al 14% de los trasplantes (21). Por lo tanto, existe la necesidad de agentes anti-CMV efectivos con perfiles de seguridad más favorables y diferentes mecanismos de acción.

Maribavir (Livtency®)

Maribavir está indicado para el tratamiento de la infección y/o enfermedad por citomegalovirus (CMV) que es refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o a un trasplante de órganos sólidos (TOS). El estándar de tratamiento para la infección por CMV involucra el uso de estos agentes. Sin embargo, con la excepción del ganciclovir y foscarnet (indicado para adultos y adolescentes mayores de 12 años), ninguno de éstos está autorizado para tratar esta enfermedad en pacientes trasplantados en la Unión Europea (22).

Maribavir fue designado «medicamento huérfano» el 18 de diciembre de 2007 y el 7 de junio de 2013 (22), y actualmente está autorizado por la EMA y FDA para su uso en Europa y Estados Unidos, respectivamente.

Maribavir se presenta en comprimidos para tomar por vía oral y la dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día durante 8 semanas. La duración del tratamiento puede ajustarse en función del estado del paciente y de la respuesta al tratamiento (22).

No se recomienda la administración conjunta de maribavir con inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) como rifampicina, rifabutina o hierba de San Juan, debido a la posible disminución de la eficacia de maribavir. Si no se puede evitar la administración conjunta de maribavir con otros inductores potentes o moderados del CYP3A (por ejemplo, carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y fenitoína), la dosis de maribavir debe aumentarse a 1 200 mg dos veces al día (22).

Farmacología

Maribavir es un ribósido de benzimidazol potente, selectivo y biodisponible por vía oral que es activo contra la infección por CMV en humanos (23). A diferencia de los agentes anti-CMV disponibles que inhiben la ADN polimerasa, maribavir bloquea la salida nuclear de las cápsidas virales a través de la inhibición de la proteína quinasa UL97 (24). Esto impide que el virus se multiplique e infecte a otras células.

Se ha visto que es activo *in vitro* frente a cepas de CMV resistentes a ganciclovir, foscarnet o cidofovir (25, 26), aunque también se han identificado mutaciones que confieren resistencia a maribavir en el gen UL97 (27). Además, maribavir tiene un perfil de seguridad favorable, sin mielosupresión ni nefrotoxicidad asociadas (28, 29).

Su acción está mediada por la inhibición competitiva de la actividad de la proteína quinasa de la enzima pUL97 del CMV humano y sus sustratos naturales, lo que da como resultado la inhibición de la fosforilación de las proteínas (30, 31). Esto da como resultado la inhibición posterior de la replicación del ADN, la encapsidación, y la salida nuclear de las cápsidas virales (32, 33, 34).

Eficacia

El programa de desarrollo clínico de maribavir consta de un único estudio pivotal de fase 3 (estudio SHP620-303, estudio 303, SOLSTICE) en adultos receptores de trasplantes con infecciones por citomegalovirus refractarias o resistentes al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir (35). Además, hay dos estudios de fase 2 de apoyo, el estudio SHP620-202 en adultos receptores de trasplante con infecciones por CMV que son refractarios o resistentes al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir o foscarnet (36) y el estudio SHP620-203 en adultos receptores de trasplante con infección por CMV sin enfermedad orgánica por CMV y resistencia a cualquier tratamiento contra el CMV (37). El resumen de los estudios se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Ensayos clínicos que respaldan la eficacia de maribavir.

Nombre	Diseño	Tratamiento	Población	Reclutamiento
Estudio pivotal de fase 3				
SHP620-303	Fase 3, multicéntrico, abierto y controlado activo. Aleatorización: 2 a 1, maribavir o controlado activo, respectivamente.	400 mg de maribavir o anti-CMV elegido por el investigador 2 veces al día. 8 semanas. Seguimiento de 12 semanas tras el tratamiento.	Mayores de 12 años que han sido sometidos a trasplante (órgano sólido o de precursores hematopoyéticos) y tienen documentada infección por CMV refractaria y posiblemente resistente al menos a uno de estos anti-CMV disponibles: ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir.	Total: 352 Maribavir 400 mg: 235 Control: 117
Estudios de apoyo fase 2				
SHP620-202	Fase 2, multicéntrico, aleatorizado, con rango de dosis, con grupos paralelos. Aleatorización: 1: 1: 1 (Maribavir 400, 800 y 1200 mg).	400, 800 o 1200 mg de maribavir 2 veces al día. Hasta 24 semanas de tratamiento. Seguimiento de 12 semanas tras el tratamiento.	Mayores de 12 años que han sido sometidos a trasplante (órgano sólido o de precursores hematopoyéticos) y tienen documentada infección por CMV refractaria al menos a uno de estos anti-CMV disponibles,	Total: 120 Maribavir 400 mg: 40 Maribavir 800 mg: 40

	Aleatorización por tipo de trasplante (órgano sólido o de precursores hematopoyéticos).	En las semanas 3 y 6 se requirió una respuesta virológica mínima para continuar el tratamiento.	pudiendo ser también resistente a éstos.	Maribavir 1200 mg: 40
SHP620-203	Fase 2, multicéntrico, aleatorizado, con rango de dosis, con grupos paralelos. Aleatorización: 1: 1: 1: 1 (Maribavir 400, 800 y 1200 mg, y valganciclovir). Aleatorización por tipo de trasplante (órgano sólido o de precursores hematopoyéticos)..	400, 800 o 1200 mg de maribavir 2 veces al día, o valganciclovir. Hasta 12 semanas de tratamiento. Seguimiento de 12 semanas tras el tratamiento. En las semanas 3 y 6 se requirió una respuesta virológica mínima para continuar el tratamiento	Mayores de 18 años que han sido sometidos a trasplante (órgano sólido o de precursores hematopoyéticos) y tienen documentada infección por CMV refractaria y posiblemente resistente a ganciclovir/valganciclovir, foscarnet o cidofovir (evidenciados genéticamente).	Total: 159 Maribavir 400 mg: 40 Maribavir 800 mg: 40 Maribavir 1200 mg: 39 Valganciclovir: 40

En el estudio pivotal 303 (35), un estudio de superioridad de fase 3, multi-centrico, abierto, se aleatorizaron 352 pacientes receptores de TCMH y TOS con infecciones por CMV refractarias al tratamiento con ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir, incluidas las infecciones por CMV con o sin resistencia confirmada a 1 o varios agentes anti-CMV (235 maribavir; 117 controles con tratamiento elegido por el investigador). La elección del tratamiento específico podría incluir monoterapia o terapia combinada (≤ 2 fármacos) con ganciclovir intravenoso (IV), valganciclovir oral, foscarnet IV o cidofovir IV. Se permitió el cambio entre ganciclovir y valganciclovir.

El CMV resistente se definió como la detección de una o más mutaciones genéticas del CMV asociadas con la no observación de la resistencia a ganciclovir/valganciclovir y/o foscarnet para lograr una disminución $>1 \log_{10}$ (logaritmo común con base 10) en el nivel de ADN del CMV en sangre total o plasma después de un período de tratamiento de 14 días o más con ganciclovir intravenoso (IV)/valganciclovir oral, foscarnet IV o cidofovir IV. El CMV refractario se definió como un fallo en la observación para lograr una disminución $>1 \log_{10}$ en el nivel de ADN del CMV en sangre total o plasma después de un período de tratamiento de 14 días o más con ganciclovir intravenoso (IV)/valganciclovir oral, foscarnet IV. o cidofovir intravenoso.

Los pacientes se estratificaron por tipo de trasplante (TCMH o TOS) y los niveles de ADN del CMV de cribado y, a continuación, se dividieron aleatoriamente en una proporción de 2:1 para recibir maribavir 400 mg dos veces al día o el tratamiento elegido por el investigador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) durante un periodo de tratamiento de 8 semanas y una fase de seguimiento de 12 semanas. La mediana de la edad de los sujetos del ensayo fue de 55 años y la mayoría de los sujetos eran hombres (61 %), blancos (76 %) y no hispanos o latinos (83 %), con distribuciones similares en los dos grupos de tratamiento.

El criterio de valoración principal fue la eliminación confirmada del citomegalovirus al final de la semana 8. El criterio de valoración secundario clave fue lograr la eliminación del citomegalovirus y el control de los síntomas al final de la semana 8, que se mantuvo hasta la semana 16. Un número significativamente mayor de pacientes en el grupo de maribavir versus tratamiento elegido lograron la variable principal (55,7 % frente a 23,9 %; diferencia ajustada [intervalo de confianza (IC) del 95 %]: 32,8 % [22,80–42,74]; $P < 0,001$) y la variable secundaria clave (18,7 % frente a 10,3 %, diferencia ajustada [IC 95 %]: 9,5 % [2,02-16,88], $p = 0,01$). Los análisis de eficacia durante las fases de tratamiento inicial y seguimiento se realizaron utilizando el conjunto aleatorio (ITT) como conjunto primario.

Una mayor proporción de pacientes asignados al azar a maribavir frente al tratamiento elegido por el investigador demostró la eliminación de la viremia por CMV y control de los síntomas al final de la semana 8, mantenido hasta la semana 16. Este efecto fue consistente en las semanas 12 (22,6% frente a 10,3%; $p < ,001$) y 20 (18,3% frente a 9,4%; $p = 0,008$) (35). Por otro lado, 30 de los 86 pacientes (35%) que consiguieron aclaramiento de la viremia presentaron posteriormente recurrencia. De esos 30, 25 habían recibido maribavir, y que 13 de ellos (52%) habían desarrollado resistencia intratratamiento por mutaciones de novo en la UL97 (T409M en 10, H411Y en 3).

En el estudio 202 (36), se aleatorizaron y trataron 120 pacientes (40 por grupo de dosis): 80/120 (67 %) pacientes lograron ADN de CMV indetectable dentro de las 6 semanas de tratamiento (95 % IC, 57–75 %), con tasas de 70 %, 63 % y 68%, respectivamente, para maribavir 400, 800 y 1200 mg dos veces al día. Se produjeron infecciones recurrentes por CMV durante el tratamiento en 25 pacientes; 13 desarrollaron mutaciones que les confirieron resistencia a maribavir. El tratamiento con maribavir se suspendió debido a eventos adversos en 41/120 (34%) pacientes y 17/41 se suspendieron debido a infecciones por CMV. Durante el estudio fallecieron 32 (27%) pacientes, 4 por enfermedad por CMV.

En el estudio 203 (37), de los 161 pacientes que se aleatorizaron, 159 recibieron tratamiento y 156 tenían datos posteriores al inicio disponibles: 117 en el grupo de maribavir y 39 en el grupo de valganciclovir. El porcentaje de pacientes con datos posbasales disponibles que respondieron al tratamiento dentro de las 3 semanas fue del 62 % entre los que recibieron maribavir y del 56 % entre los que recibieron valganciclovir, mientras que fue del 79 % y el 67 % de los pacientes, respectivamente, dentro de las 6 semanas (índice de riesgo, 1,20; intervalo de confianza del 95 %, 0,95 a 1,51). Los porcentajes de pacientes con respuesta al tratamiento fueron similares entre los grupos de dosis de maribavir. Dos pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron una recurrencia de la infección por CMV dentro de las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento con maribavir a una dosis de 800 mg dos veces al día (se desarrollaron mutaciones T409M de resistencia en la proteína quinasa UL97 del CMV en ambos pacientes).

Se acaba de publicar un ensayo clínico fase 3 doble-ciego que compara marabavir con valganciclovir en pacientes sometidos a TCMH (38). Los principales resultados de eficacia son: en la semana 8, 190 de 273 (69,6%) y 212 de 274 (77,4%) pacientes en los brazos de maribavir y valganciclovir, respectivamente, lograron una eliminación confirmada de la viremia por CMV, con mantenimiento hasta la semana 16 de 52,7% y 48,5%, respectivamente.

Seguridad

El efecto adverso más frecuentemente reportado con maribavir es la disgeusia. En el estudio 303 (35), las tasas de eventos adversos emergentes durante el tratamiento (TEAE) fueron similares entre los grupos (maribavir, 97,4 %; tratamiento con ganciclovir intravenoso (IV), valganciclovir oral, foscarnet IV o cidofovir IV, 91,4 %). Maribavir se asoció con menos lesión renal aguda frente a foscarnet (8,5 % frente a 21,3 %) y neutropenia frente a valganciclovir/ganciclovir (9,4 % frente a 33,9 %). Menos pacientes abandonaron el tratamiento por TEAE con maribavir (13,2%) que con el tratamiento elegido por el investigador (31,9%). Un paciente por grupo tuvo TEAE fatales relacionados con el tratamiento.

En el estudio 202 (36), la disgeusia fue el TEAE más frecuente (78/120; 65 %) y provocó la interrupción del tratamiento con maribavir en 1 paciente. Se observaron recuentos absolutos de neutrófilos $<1000/\mu\text{L}$ en 12/106 (11 %) pacientes evaluados, con tasas similares en todas las dosis.

En el estudio 203 (37), la incidencia de eventos adversos graves que ocurrieron o empeoraron durante el tratamiento fue mayor en el grupo de maribavir que en el grupo de valganciclovir (52 de 119 pacientes [44 %] frente a 13 de 40 [32 %]). Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de maribavir interrumpió la medicación del ensayo debido a un evento adverso (27 de 119 [23 %] frente a 5 de 40 [12 %]). Se informó una mayor incidencia de eventos adversos gastrointestinales con maribavir y una mayor incidencia de neutropenia con valganciclovir.

En el ensayo clínico fase 3 doble-ciego que compara maribavir con valganciclovir en pacientes sometidos a TCMH (38), menos pacientes experimentaron neutropenia con maribavir (16,1% versus 52,9%) o interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas (27,8% versus 41,2%).

Discusión

El manejo de la resistencia y la resistencia cruzada a las terapias anti-CMV es un desafío. Las terapias actualmente aprobadas inhiben la ADN polimerasa de CMV (UL54) (39). Valganciclovir/ganciclovir requiere activación por la proteína quinasa viral UL97 (39). Por lo tanto, mutaciones específicas en los genes del CMV que codifican la ADN polimerasa UL54 o la proteína quinasa UL97 pueden conferir resistencia a las terapias aprobadas (39). Maribavir tiene un mecanismo de acción multimodal (40), no requiere procesamiento intracelular por parte de la proteína quinasa UL97 (32) y se dirige a una ubicación diferente en UL97 que valganciclovir/ganciclovir. Debido a su mecanismo de acción único, maribavir permanece activo contra las cepas de CMV resistentes a ganciclovir, foscarnet o cidofovir debido a mutaciones en la cinasa viral UL54 o UL97 (41, 42). Por lo tanto, maribavir puede estar bien posicionado para satisfacer la gran necesidad no satisfecha asociada con las infecciones por CMV refractaria con o sin resistencia. Como maribavir inhibe directamente la proteína quinasa UL97, no se puede administrar maribavir junto con valganciclovir/ganciclovir (dado que la proteína UL97 es necesaria para la activación/fosforilación del ganciclovir y ganciclovir).

Maribavir se investigó previamente para la profilaxis del CMV, con estudios previos de fase 3 que demostraron que el tratamiento (administrado a 100 mg dos veces al día) no logró prevenir la enfermedad por CMV en los receptores de trasplantes (43, 44, 45). Sin embargo, los hallazgos de los estudios actuales de fase 3 (35) y fase 2 (36, 37) que usan una dosis más alta de maribavir (400 mg dos veces al día) muestran la eficacia de maribavir para eliminar la viremia por CMV entre los receptores de trasplantes con infección por CMV resistente o refractaria.

Por lo tanto, la demostración de los datos de eficacia y seguridad de maribavir se basa en el estudio fundamental de fase 3 (SHP-620-303) (35) y los dos estudios de apoyo de fase 2 SHP620-202 (36) y SHP620-203 (37). Sin embargo, estos estudios de apoyo se realizaron en dos poblaciones de pacientes diferentes con dos formulaciones diferentes de maribavir que el estudio 303 y el estudio 202 carece de un grupo de control, por lo que solo se puede considerar como apoyo a la actividad antiviral.

Este ensayo de fase 3 (35) en receptores de trasplantes con infección por CMV refractario a tratamiento previo demostró que maribavir fue superior al tratamiento elegido por el investigador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) para la eliminación de la viremia por CMV en la semana 8. Los pacientes en el grupo de maribavir tuvieron una tasa de interrupción del tratamiento más baja que aquellos con el tratamiento control (estándar) elegido por el investigador y también tenían una frecuencia reducida de neutropenia versus valganciclovir/ganciclovir y lesión renal aguda versus foscarnet (toxicidades limitantes del tratamiento frecuentemente asociadas con las terapias disponibles).

El brazo de control activo elegido, que incluía los fármacos anti-CMV ganciclovir, valganciclovir y foscarnet, se utiliza empíricamente para tratar la infección por CMV y se considera aceptable como comparador activo.

El beneficio con respecto a la eliminación de la viremia en la semana 8 de maribavir sobre el tratamiento estándar elegido por el investigador (grupo control) fue constante en las subpoblaciones clave, incluidos los receptores de precursores hematopoyéticos y de órgano sólido, y los pacientes con infección por CMV resistente. La eliminación de la viremia por citomegalovirus apareció antes con maribavir versus el tratamiento control. En particular, la persistencia de la viremia por CMV en pacientes con CMV refractario o resistente puede ser el presagio de un deterioro clínico (46). El CMV Consensus Forum concluyó recientemente que el tratamiento de la viremia previno la enfermedad, la cinética de la carga viral predijo la progresión a la enfermedad y la carga viral es un criterio de valoración sustituto apropiado en los ensayos clínicos de CMV (46). Por lo tanto, los resultados del estudio 303 muestran que maribavir permite la eliminación

de la viremia de CMV (incluidas las cepas resistentes a los medicamentos) con un perfil de seguridad mejorado, lo que ilustra el potencial de maribavir para cambiar el manejo de la infección por CMV.

La mortalidad por todas las causas fue baja y comparable entre los grupos de maribavir y control (~11 %), y fue más baja que la informada previamente en algunos estudios de pacientes con infección por CMV resistente o refractaria (31-50 %) (47, 48). Estas diferencias pueden deberse al diseño del estudio y la exclusión del ensayo de pacientes con alto riesgo de muerte debido a una enfermedad subyacente; estos factores también pueden explicar las similitudes en la mortalidad por todas las causas entre los grupos de tratamiento en este estudio.

Respecto a la seguridad, la incidencia de TEAEs importantes fue similar entre los grupos y estas reacciones adversas relacionadas con el tratamiento ocurrieron con menos frecuencia con maribavir que con el tratamiento control. La disgeusia, aunque es común con maribavir, solo provocó la suspensión en el 0,9 % de los pacientes del grupo de maribavir. Es importante destacar que, en consonancia con estudios previos (36, 37), los pacientes tratados con maribavir tuvieron tasas sustancialmente más bajas de neutropenia e insuficiencia renal en comparación con valganciclovir/ganciclovir y foscarnet, respectivamente. Sin embargo, el TEAE del aumento del nivel de concentración del fármaco inmunosupresor fue más común en los pacientes que recibieron maribavir que en aquellos que recibieron el tratamiento control. Se han observado previamente niveles elevados de inmunosupresores en pacientes tratados con maribavir (particularmente en la dosis más alta [1200 mg dos veces al día]) (36, 37), y se sabe que maribavir inhibe la P-gp, un transportador involucrado en la distribución y disposición de los medicamentos inmunosupresores estándar (49).

Sin embargo, el estudio 303 tiene limitaciones, incluido un diseño abierto, que puede haber introducido sesgo. No fue factible un diseño "ciego" debido a la necesidad de una selección individualizada del fármaco control con ajustes de dosis y las diferentes vías de administración del tratamiento control en comparación con maribavir. Otra limitación fue que la definición de refractario utilizada en el estudio 303, es decir, fracaso documentado para lograr una disminución $\geq 1 \log_{10}$ en los niveles de ADN del CMV después de 14 días o más de tratamiento, no está en consonancia con las directrices de tratamiento clínico actuales. Esta definición refleja más bien la definición de "probable infección por CMV refractaria" (5). La definición actual de infección por CMV refractaria es "viremia por CMV que aumenta (es decir, $\geq 1 \log$ de aumento en los niveles de ADN de CMV) después de al menos 14 días de terapia antiviral en dosis adecuadas". Además, los pacientes con títulos persistentes de ADN de CMV <1000 UI/mL y, en particular, detectados pero no cuantificables (<137 UI/mL) no deben considerarse refractarios. Si bien este estudio se diseñó para incluir pacientes pediátricos de 12 años o más, no se inscribió a ningún paciente pediátrico. El beneficio de maribavir sobre el tratamiento control fue consistente en subpoblaciones clave, incluida una respuesta numéricamente mayor en pacientes con CMV refractario sin resistencia genotipada. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para detectar diferencias entre los tratamientos en este subgrupo de pacientes. Además, dado que los pacientes no se estratificaron por CMV refractario o resistente en la aleatorización, se incluyeron más pacientes con CMV refractario solo en el grupo de maribavir. Sin embargo, se observó una tendencia numérica para maribavir versus el tratamiento estándar para este subgrupo de pacientes, en línea con los resultados generales del propio estudio. También se observó en el estudio una mayor tasa de interrupción del tratamiento antes de la semana 8 en el grupo control. Estas interrupciones se debieron principalmente a eventos adversos y toxicidades que se sabe que están asociados con los agentes anti-CMV disponibles. Finalmente, la duración del tratamiento especificada en el estudio puede haber requerido que los pacientes con CMV residual al final de la fase de tratamiento de 8 semanas recibieran un tratamiento alternativo durante la fase de seguimiento y que, por lo tanto, se consideraron no respondedores al criterio de valoración secundario clave.

En resumen, el estudio 303 principalmente ha demostrado la superioridad en eficacia de maribavir frente al brazo control activo en la población diana. Sin embargo, debido a una poca barrera a la aparición de resistencia, la durabilidad de la respuesta puede ser limitada. Sin embargo, maribavir podría ser una opción terapéutica preferible para los pacientes receptores de trasplante cuya infección es resistente/refractaria después del tratamiento con agentes anti-



CMV de primera línea, no teniendo muchas otras opciones alternativas de tratamiento, y que, en última instancia, podrían originar la pérdida del trasplante o la muerte debido a una infección o enfermedad por CMV.

La reciente publicación del ensayo de fase 3 doble ciego más grande en pacientes sometidos a TCMH (38) no demostró la no-inferioridad de maribavir frente a valganciclovir para el criterio de valoración principal de eliminación confirmada de la viremia por CMV en la semana 8. No obstante, durante la fase posterior al tratamiento, una proporción similar de pacientes mantuvo la eliminación de la viremia por CMV sin enfermedad invasiva de tejidos en ambos brazos de tratamiento. Los hallazgos de seguridad de maribavir en este estudio fueron consistentes con los estudios anteriores.

Conclusión

En el ensayo clínico 303, de fase III, maribavir fue superior al resto de tratamientos elegidos por el investigador (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir) con respecto a la eliminación de CMV en receptores de trasplante con infección por CMV en pacientes refractarios con o sin resistencia al menos a un tratamiento previo, y los análisis de sensibilidad demostraron que se observó un beneficio de maribavir sobre otros tratamientos con respecto a la eliminación de CMV en la semana 8, independientemente de las interrupciones tempranas o la necesidad de tratamientos alternativos. Los análisis para el criterio de valoración principal mostraron que la proporción de pacientes que lograron una eliminación confirmada de la viremia por CMV en la semana 8 fue mayor en el grupo maribavir en comparación con el grupo del tratamiento estándar elegido por el investigador (56% en comparación con 24%, diferencia ajustada en la proporción de respondedores). Los resultados de eficacia para el criterio de valoración secundario clave demostraron que más pacientes con maribavir lograron la eliminación de la viremia por CMV y el control de los síntomas de infección por CMV en la semana 8, con el mantenimiento de este efecto del tratamiento hasta la semana 16 en comparación con pacientes en el grupo del tratamiento estándar elegido por el investigador (19% vs 10%, respectivamente). Se debe tener en cuenta que, entre los pacientes que respondieron al tratamiento, el 17,9% del grupo maribavir (33 pacientes) así como el 12,3% del brazo control (8 pacientes) tuvieron recurrencia de la viremia de CMV.

Maribavir demostró un perfil de seguridad mejorado frente a valganciclovir/ganciclovir con respecto a la neutropenia y frente a foscarnet con respecto a la lesión renal aguda, que son toxicidades limitantes del tratamiento frecuentemente asociadas con estas terapias convencionales, y cuando ocurren, aumentan la mortalidad asociada al TPH. En su perfil de seguridad destaca fundamentalmente las alteraciones gastrointestinales y disgeusia. Así mismo, se debe tener precaución porque puede aumentar los niveles de inmunosupresores.

Teniendo en cuenta los datos disponibles, maribavir se considera la opción terapéutica preferente para el tratamiento de la infección y/o enfermedad por CMV que es refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluidos ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a trasplante de precursores hematopoyéticos o de órganos sólidos. Sin embargo, debido a una baja barrera a la aparición de resistencia, la durabilidad de la respuesta puede ser limitada. Por otro lado, la duración del tratamiento establecido de 8 semanas en el ensayo clínico de referencia puede no ser reflejo de la práctica clínica habitual. Por ello, se desconoce la duración óptima de tratamiento.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Jonathan Gómez-Raja. FundeSalud. Junta de Extremadura

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Sociedad Española de Trasplante (SET), la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH), la Asociación Española de Trasplantados (AET), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Federación Nacional de Asociaciones ALCER (Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón), la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos (FNETH) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla A 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Maribavir (Livtency)	Ganciclovir	Valganciclovir	Foscarnet	Cidofovir
Presentación	Comprimidos de 200 mg	500 mg polvo concentrado para solución de perfusión	450 mg comprimidos recubiertos con película	24 mg/ml solución para perfusión	75mg/ml concentrado para solución para perfusión
Posología	400 mg 2 veces al día durante 8 semanas	5mg/kg administrados mediante perfusión intravenosa durante una hora, cada 12 horas durante 14 – 21 días	900 mg de dos veces al día durante 21 días	120 mg/kg/día en 2 perfusiones intermitentes cada 12 horas, durante al menos 2 semanas	5mg/kg 1 vez por semana durante 2 semanas. Dosis de mantenimiento: 5mg/kg 1 vez cada 2 semanas
Indicación aprobada en FT o no	Está indicado para el tratamiento de la infección y/o enfermedad por CMV que es refractaria (con o sin resistencia) a uno o más tratamientos previos, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) o a un trasplante de órganos sólidos (TOS)	Está indicado en adultos y adolescentes ≥ 12 años de edad para el: <ul style="list-style-type: none"> - tratamiento de la enfermedad por CMV en pacientes inmunodeprimidos; - prevención de la enfermedad por CMV utilizando tratamiento preventivo en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo, después de un trasplante de órgano o de una quimioterapia antineoplásica). También está indicado desde el nacimiento para la prevención de la enfermedad por CMV utilizando profilaxis universal en pacientes con inmunosupresión iatrogénica (por ejemplo, después de un	Está indicado para: <ul style="list-style-type: none"> - el tratamiento de inducción y mantenimiento de la retinitis por CMV en pacientes adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) - la prevención de la enfermedad por CMV en adultos y niños (desde el nacimiento hasta los 18 años) seronegativos al CMV que han recibido un trasplante de órgano sólido de un donante seropositivo al CMV. 	Está indicado en: <ul style="list-style-type: none"> - el tratamiento de inducción y mantenimiento en la retinitis por CMV en pacientes con infección por VIH. - el tratamiento de las infecciones por CMV asociada a VIH del tracto gastrointestinal superior e inferior. - el tratamiento de infecciones mucocutáneas por el virus de herpes simple (VHS) en pacientes inmunosuprimidos que no responden al tratamiento con Aciclovir - en los pacientes que hayan sido sometidos a trasplante de células madres hematopoyéticas (TMCH), 	Está indicado para el tratamiento de la retinitis por CMV en adultos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y sin alteración renal.

		trasplante de órgano o de una quimioterapia antineoplásica).		cuando el tratamiento de primera línea no se considere adecuado: a. en el tratamiento anticipado de la infección por CMV en pacientes de alto riesgo; b. en el tratamiento de la infección por CMV	
Efectos adversos	<p>Perdida del gusto</p> <p>Diarrea, náuseas y vómitos</p> <p>Fatiga</p>	Neutropenia, anemia y trombocitopenia	Neutropenia, anemia y trombocitopenia	<p>Granulocitopenia, anemia</p> <p>Apetito disminuido, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia</p> <p>Mareo, cefalea, parestesia</p> <p>Diarrea, náuseas, vómitos</p> <p>Erupción</p> <p>Astenia, escalofríos, fatiga, pirexia</p> <p>Creatinina en sangre elevada, hemoglobina disminuida</p>	<p>Neutropenia</p> <p>Dolor de cabeza</p> <p>Náuseas, vómitos</p> <p>Erupción, alopecia</p> <p>Proteinuria, incremento de la creatinina en sangre</p> <p>Astenia, fiebre</p>

Tabla A2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT

Variable evaluada en el estudio	Tratamiento estudiado	Tratamiento control (N = 117)	RAR (IC 95%)	p
	Maribavir (N = 235)		Diferencia Riesgo Absoluto	
Resultado principal Respuesta de aclaramiento de viremia por CMV en la semana 8	131 (56%)	28 (24%)	32,8% (IC95: 22,8% a 42,7%)	<0,001
Resultados secundarios de interés Eliminación de la viremia por CMV y el control de los síntomas de infección por CMVb en la semana 8, con mantenimiento hasta la semana 16	44 (19%)	12 (10%)	9,45% (IC95: 2,0% a 16,9%)	0,013

Referencias

1. Beam E & Razonable RR. Cytomegalovirus in solid organ transplantation: Epidemiology, prevention, and treatment. *Current Infectious Disease Reports* 2012. pp 633–641. . (doi:10.1007/s11908-012-0292-2)
2. Cannon MJ, Schmid DS, & Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in Medical Virology* 2010. pp 202–213. . (doi:10.1002/rmv.655)
3. Meesing A & Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs* 2018. pp 1085–1103. . (doi:10.1007/s40265-018-0943-1)
4. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, & Griffiths P. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology* 2019. (doi:10.1002/rmv.2034)
5. Ssentongo P, Hehny C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, Wang M, Murray-Kolb LE, Al-Shaar L, Chinchilli VM, Broach JR, Ericson JE, & Schiff SJ. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open* 2021 4 e2120736–e2120736. (doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2021.20736)
6. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez-Rivilla A, García-Álvarez M, Pinilla Martín MT, Freire X, Vergas J De, Aragón AM De, Zamora B, Epalza C, Moraleda C, Rojo P, Prieto L, Fernández-Cooke E, Ruíz-Contreras J, Delgado R, & Folgueira MD. Prevalence and Clinical Manifestations of Congenital Cytomegalovirus Infection in a Screening Program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatric Infectious Disease Journal* 2020 39 1050–1056. (doi:10.1097/INF.0000000000002808)
7. Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, Cantisán S, Carratalá J, Cervera C, Cisneros JM, Cordero E, Crespo-Leiro MC, Fortún J, Frauca E, Gavalda J, Gil-Vernet S, Gurguí M, Len O, Lumbreras C, Marcos MÁ, Martín-Dávila P, Monforte V, Montejo M, Moreno A, Muñoz P, Navarro D, Pahissa A, Pérez JL, Rodríguez-Bernot A, Rumbao J, San Juan R, ... Zurbano F. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011 29 735–758. (doi:10.1016/J.EIMC.2011.05.022)
8. Ljungman P, Hakki M, & Boeckh M. Cytomegalovirus in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2011 25 151–169. (doi:10.1016/J.HOC.2010.11.011)
9. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C, Fortun J, Muñoz P, Gavalda J, Lopez-Medrano F, Montejo M, Bou G, Blanes M, Ramos A, Moreno A, Torre-Cisneros J, & Carratalá J. Impact of current transplantation management on the development of cytomegalovirus disease after renal transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 2008 47 875–882. (doi:10.1086/591532/2/47-7-875-TBL004.GIF)
10. Falagas ME, Paya C, Ruthazer R, Badley A, Patel R, Wiesner R, Griffith J, Freeman R, Rohrer R, Werner BC, & Snyderman DR. Significance of cytomegalovirus for long-term survival after orthotopic liver transplantation: a prospective derivation and validation cohort analysis. *Transplantation* 1998 66 1020–1028. (doi:10.1097/00007890-199810270-00010)
11. Razonable RR & Humar A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2013 13 93–106. (doi:10.1111/AJT.12103)

12. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, & Clark A. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British Journal of Haematology* 2013 162 25–39. (doi:10.1111/BJH.12363)
13. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Åsberg A, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A, Lautenschlager I, Preiksaitis J, Abate D, Emery V, Khanna R, Lillier D, Manuel O, Sester M, Blumberg E, Camargo LF, Gordon C, Huprikar S, Kamar N, Lattes R, Merville P, Mueller N, Paget G, Reischig T, Singh N, Snyderman DR, Torre-Cisneros J, Westall G, ... Michaels M. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013 96 333–360. (doi:10.1097/TP.0B013E31829DF29D)
14. Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, & Boeckh M. Neutropenia in Allogeneic Marrow Transplant Recipients Receiving Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease: Risk Factors and Outcome. *Blood* 1997 90 2502–2508. (doi:10.1182/BLOOD.V90.6.2502)
15. Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, González-Roncero FM, Berdaguer S, Gómez MA, Lage E, Sánchez M, Cisneros JM, & Cordero E. Clinical impact of neutropenia related with the preemptive therapy of CMV infection in solid organ transplant recipients. *Journal of Infection* 2014 69 500–506. (doi:10.1016/j.jinf.2014.07.001)
16. Jacobsen T & Sifontis N. Drug interactions and toxicities associated with the antiviral management of cytomegalovirus infection. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2010 67 1417–1425. (doi:10.2146/AJHP090424)
17. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, & Limaye AP. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2017 65 57–63. (doi:10.1093/CID/CIX259)
18. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, Trollinger B, Shah P, Ambinder R, Neofytos D, Ostrander D, Forman M, & Valsamakis A. Outcomes in Transplant Recipients Treated with Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation* 2016 100 e74–e80. (doi:10.1097/TP.0000000000001418)
19. Limaye AP, Corey L, Koelle DM, Davis CL, & Boeckh M. Emergence of ganciclovir-resistant cytomegalovirus disease among recipients of solid-organ transplants. *Lancet* 2000 356 645–649. (doi:10.1016/S0140-6736(00)02607-6)
20. Mincses LR, Nguyen MH, Mitsani D, Shields RK, Kwak EJ, Silveira FP, Abdel-Massih R, Pilewski JM, Crespo MM, Bermudez C, Bhama JK, Toyoda Y, & Clancy CJ. Ganciclovir-Resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2014 58 128–135. (doi:10.1128/AAC.00561-13/ASSET/FFEEF068-D4D5-48A3-A9C7-5B0E1BAC55C3/ASSETS/GRAPHIC/ZAC0011424460001.JPEG)
21. Hantz S, Garnier-Geoffroy F, Mazon MC, Garrigue I, Merville P, Mengelle C, Rostaing L, Marcoux F Saint, Essig M, Rerolle JP, Cotin S, Germe R, Pillet S, Lebranchu Y, Turlure P, Alain S, Group on behalf of the FCRSS, Herbein G, Coaquette A, Lafon ME, Garrigue I, Archimbaud C, Henquell C, Peigue-Lafeuille H, Pothier P, Bour JB, Cesaire R, Majiollah F, Morand P, ... Ribaud P. Drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients: a French cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2010 65 2628–2640. (doi:10.1093/JAC/DKQ368)
22. Assessment Report Livtency, European Medicines Agency. Procedure No. EMEA/H/C/005787/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf
23. Williams SL, Hartline CB, Kushner NL, Harden EA, Bidanset DJ, Drach JC, Townsend LB, Underwood MR, Biron KK, & Kern ER. In vitro activities of benzimidazole D- and L-ribonucleosides against herpesviruses. *Antimicrobial Agents and*

- Chemotherapy* 2003 47 2186–2192. (doi:10.1128/AAC.47.7.2186-2192.2003/ASSET/48E790D3-50AE-45C1-8E3A-0716ED7007F6/ASSETS/GRAPHIC/AC0731045001.JPEG)
24. Hamirally S, Kamil JP, Ndassa-Colday YM, Lin AJ, Jahng WJ, Baek MC, Noton S, Silva LA, Simpson-Holley M, Knipe DM, Golan DE, Marto JA, & Coen DM. Viral Mimicry of Cdc2/Cyclin-Dependent Kinase 1 Mediates Disruption of Nuclear Lamina during Human Cytomegalovirus Nuclear Egress. *PLoS Pathogens* 2009 5 e1000275. (doi:10.1371/JOURNAL.PPAT.1000275)
 25. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, & Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *Journal of Clinical Virology* 2006 37 124–127. (doi:10.1016/J.JCV.2006.07.010)
 26. Chou S, Wu J, Song K, & Bo T. Novel UL97 drug resistance mutations identified at baseline in a clinical trial of maribavir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Antiviral Research* 2019 172 104616. (doi:10.1016/J.ANTIVIRAL.2019.104616)
 27. Chou, S., Song, K., Wu, J., Bo, T., & Crumpacker, C. (2022). Drug Resistance Mutations and Associated Phenotypes Detected in Clinical Trials of Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(4), 576–584. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAA462>
 28. Winston DJ, Young JAH, Pullarkat V, Papanicolaou GA, Vij R, Vance E, Alangaden GJ, Chemaly RR, Petersen F, Chao N, Klein J, Sprague K, Villano SA, & Boeckh M. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic stem cell transplant recipients: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Blood* 2008 111 5403–5410. (doi:10.1182/BLOOD-2007-11-121558)
 29. Wang LH, Peck RW, Yin Y, Allanson J, Wiggs R, & Wire MB. Phase I safety and pharmacokinetic trials of 1263W94, a novel oral anti-human cytomegalovirus agent, in healthy and human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2003 47 1334–1342. (doi:10.1128/AAC.47.4.1334-1342.2003/ASSET/ICEBA6D0-1C6C-4156-BC79-E41351E6AF4B/ASSETS/GRAPHIC/AC0430434004.JPEG)
 30. Shannon-Lowe CD & Emery VC. The effects of maribavir on the autophosphorylation of ganciclovir resistant mutants of the cytomegalovirus UL97 protein. *Herpesviridae* 2010 1:12010 11–13. (doi:10.1186/2042-4280-1-4)
 31. Steingruber M & Marschall M. The Cytomegalovirus Protein Kinase pUL97: Host Interactions, Regulatory Mechanisms and Antiviral Drug Targeting. *Microorganisms* 2020, Vol. 8, Page 515 2020 8 515. (doi:10.3390/MICROORGANISMS8040515)
 32. Biron KK, Harvey RJ, Chamberlain SC, Good SS, Smith AA, Davis MG, Talarico CL, Miller WH, Ferris R, Dornsife RE, Stanat SC, Drach JC, Townsend LB, & Koszalka GW. Potent and selective inhibition of human cytomegalovirus replication by 1263W94, a benzimidazole L-riboside with a unique mode of action. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002 46 2365–2372. (doi:10.1128/AAC.46.8.2365-2372.2002/ASSET/B0F34B41-0437-4F8D-833D-15A0B1A81596/ASSETS/GRAPHIC/AC0820844004.JPEG)
 33. Wolf DG, Courcelle CT, Prichard MN, & Mocarski ES. Distinct and separate roles for herpesvirus-conserved UL97 kinase in cytomegalovirus DNA synthesis and encapsidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001 98 1895–1900. (doi:10.1073/PNAS.98.4.1895/ASSET/6828643D-9334-4847-9722-360EABE5DAE8/ASSETS/GRAPHIC/PQ0315788006.JPEG)
 34. Krosky PM, Baek MC, & Coen DM. The Human Cytomegalovirus UL97 Protein Kinase, an Antiviral Drug Target, Is Required at the Stage of Nuclear Egress. *Journal of Virology* 2003 77 905–914. (doi:10.1128/JVI.77.2.905-914.2003/ASSET/25F6F288-852C-49F2-BEB0-C7A087B88EE8/ASSETS/GRAPHIC/JV0231294005.JPEG)

35. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, Wu J, Sundberg AK, & Fournier M. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2022 75 690–701. (doi:10.1093/CID/CIAB988)
36. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, Wijatyk A, Wu J, Boeckh M, Marty FM, & Villano S. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clinical Infectious Diseases* 2019 68 1255–1264. (doi:10.1093/CID/CIY706)
37. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poiré X, Uknis M, Wu J, Wijatyk A, Saliba F, Witzke O, & Villano S. Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. *New England Journal of Medicine* 2019 381 1136–1147. (doi:10.1056/NEJMOA1714656/SUPPL_FILE/NEJMOA1714656_DATA-SHARING.PDF)
38. Papanicolaou, G. A., Avery, R. K., Cordonnier, C., Duarte, R. F., Haider, S., Maertens, J., Peggs, K. S., Solano, C., Young, J.-A. H., Fournier, M., Murray, R. A., Wu, J., Winston, D. J., Investigators, for the A. T., Singhal, D., Sasadeusz, J., Maertans, J., Georgala, A., Selleslag, D., ... Malinis, M. (2023). Treatment for First Cytomegalovirus Infection Post–Hematopoietic Cell Transplant in the AURORA Trial: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase 3 Trial Comparing Maribavir With Valganciclovir. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAD709>
39. Chaer F El, Shah DP, & Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood* 2016 128 2624–2636. (doi:10.1182/BLOOD-2016-06-688432)
40. Prichard MN. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Reviews in Medical Virology* 2009 19 215–229. (doi:10.1002/RMV.615)
41. Drew WL, Miner RC, Marousek GI, & Chou S. Maribavir sensitivity of cytomegalovirus isolates resistant to ganciclovir, cidofovir or foscarnet. *Journal of Clinical Virology* 2006 37 124–127. (doi:10.1016/J.JCV.2006.07.010)
42. Chou S, Wu J, Song K, & Bo T. Novel UL97 drug resistance mutations identified at baseline in a clinical trial of maribavir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Antiviral Research* 2019 172 104616. (doi:10.1016/J.ANTIVIRAL.2019.104616)
43. Marty FM & Boeckh M. Maribavir and human cytomegalovirus—what happened in the clinical trials and why might the drug have failed? *Current Opinion in Virology* 2011 1 555–562. (doi:10.1016/J.COVIRO.2011.10.011)
44. Marty FM, Ljungman P, Papanicolaou GA, Winston DJ, Chemaly RF, Strasfeld L, Young JAH, Rodriguez T, Maertens J, Schmitt M, Einsele H, Ferrant A, Lipton JH, Villano SA, Chen H, & Boeckh M. Maribavir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem-cell transplants: a phase 3, double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2011 11 284–292. (doi:10.1016/S1473-3099(11)70024-X)
45. Winston DJ, Saliba F, Blumberg E, Abouljoud M, Garcia-Diaz JB, Goss JA, Clough L, Avery R, Limaye AP, Ericzon BG, Navasa M, Troisi RI, Chen H, Villano SA, & Uknis ME. 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. *American Journal of Transplantation* 2012 12 3021–3030. (doi:10.1111/J.1600-6143.2012.04231.X)

46. Natori Y, Alghamdi A, Tazari M, Miller V, Husain S, Komatsu T, Griffiths P, Ljungman P, Orchanian-Cheff A, Kumar D, Humar A, Forum for the CC, Abichandani R, Alexander B, Avery R, Baldanti F, Barnett S, Baum P, Berrey MM, Birnkrant D, Blumberg E, Boeckh M, Boutolleau D, Bowlin T, Brooks J, Chemaly R, Chou S, Cloherty G, Cruikshank W, ... Zeiher B. Use of Viral Load as a Surrogate Marker in Clinical Studies of Cytomegalovirus in Solid Organ Transplantation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2018 66 617–631. (doi:10.1093/CID/CIX793)
47. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, Kraus E, Shoham S, Lees L, Trollinger B, Shah P, Ambinder R, Neofytos D, Ostrander D, Forman M, & Valsamakis A. Outcomes in Transplant Recipients Treated with Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation* 2016 100 e74–e80. (doi:10.1097/TP.0000000000001418)
48. Mehta Steinke SA, Alfares M, Valsamakis A, Shoham S, Arav-Boger R, Lees L, Ostrander D, Forman MS, Shedeck A, Ambinder RF, Jones RJ, & Avery RK. Outcomes of transplant recipients treated with cidofovir for resistant or refractory cytomegalovirus infection. *Transplant Infectious Disease* 2021 23 e13521. (doi:10.1111/TID.13521)
49. Song IH, Ilic K, Murphy J, Lasseter K, & Martin P. Effects of Maribavir on P-Glycoprotein and CYP2D6 in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2020 60 96–106. (doi:10.1002/JCPH.1504)