



HAL
open science

Modélisations pharmacocinétique et pharmacodynamique du ganciclovir en greffe d'organes solide et greffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie

Bénédicte Franck

► **To cite this version:**

Bénédicte Franck. Modélisations pharmacocinétique et pharmacodynamique du ganciclovir en greffe d'organes solide et greffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2021. Français. NNT : 2021LIMO0080 . tel-04348088

HAL Id: tel-04348088

<https://theses.hal.science/tel-04348088v1>

Submitted on 16 Dec 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Limoges

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

INSERM UMR 1248 IPPRITT

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Pharmacologie, Infectiologie et Sciences du médicament

Présentée et soutenue par

Bénédicte Franck

Le 14 décembre 2021

Modélisations pharmacocinétique et pharmacodynamique du ganciclovir en greffe d'organes solides et greffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie.

Thèse dirigée par Jean-Baptiste WOILLARD

JURY :

Président du jury

M. Pierre Marquet, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Limoges

Rapporteurs

Mme. Laure Elens, Professeur des Universités, Université Catholique de Louvain, Belgique

Mme. Evelyne Jacqz-Aigrain, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Paris

Examineurs

Mme. Julie Autmizguine, Professeur agrégé, Pédiatre Infectiologue, Université de Montréal, Canada

M. Jean-Baptiste Woillard, Maître de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier, Université de Limoges



À ma famille, à mes amis

Sachez vous éloigner car, lorsque vous reviendrez à votre travail, votre jugement sera plus sûr.

Léonard De Vinci

La chance ne sourit qu'aux esprits bien préparés.

Louis Pasteur

Remerciements

À Mr le Professeur Pierre Marquet,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service il y a quelques années, pour vos conseils et remarques toujours pertinentes et vos enseignements prodigués tout au long de mon internat, puis tout au long de ma thèse. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Mme le Professeur Laure Elens,

Merci de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et de l'intérêt que vous vous voudrez bien lui porter. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

À Mme le Professeur Evelyne Jacqz-Aigrain,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. Vos connaissances en pharmacologie pédiatrique sauront apporter sans aucun doute une grande valeur à ce travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

À Mme le Professeur Julie Autmizguine,

Je te remercie pour l'opportunité qui m'a été donnée de réaliser ce travail et la confiance que tu m'as accordée. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton accueil chaleureux à Montréal. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

Au Dr Jean-Baptiste Woillard,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie pour toutes les connaissances partagées et ta bienveillance. Je te remercie également de m'avoir inculqué la passion de la pharmacocinétique et de la recherche et de m'avoir confrontée à ma phobie de l'écriture.

À tous les membres du service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges et de l'UMR1248, biologistes, ingénieurs, techniciens et secrétaires, qui m'ont accueillie à mes débuts dans le monde de la pharmacologie et aux côtés desquels j'ai énormément appris et grandi. Une pensée toute particulière pour mes cointernes et cothésards, Joseph et Ali, puissiez-vous vous épanouir dans vos nouvelles carrières respectives.

À mes collègues du service de pharmacologie du CHU de Rennes, biologistes et techniciens, pour leur accueil et la confiance qu'ils m'ont accordée dès mon arrivée, et pour avoir été d'une aide précieuse lors de ces derniers mois de thèse.

À l'équipe du CHU Sainte-Justine et au Dr Philippe Ovetchkine, pour leur disponibilité, leur participation et leur aide pour mener à bien ce travail.

À mes parents, à mes sœurs, à ma famille

Sans qui je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui, ni où j'en suis. Merci pour votre soutien indéfectible pendant toutes ces années et d'avoir toujours cru en moi, surtout lorsque je n'en étais plus capable. Je ne vous remercierai jamais assez.

À mes amis,

De la fac à Clermont à l'internat à Limoges, en passant par Montréal, pour leur présence à mes côtés durant de ce long chemin, pour tous les beaux moments partagés et tous ceux qui restent à venir.

À ceux que j'oublie, mais seulement sur le papier, j'espère que vous ne m'en tiendrez pas rigueur.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	12
Partie I. Généralités sur le Cytomégalovirus et son traitement.....	13
I.1. Cytomégalovirus.....	13
I.1.1. Épidémiologie	13
I.1.2. Infection et maladie à Cytomégalovirus.....	13
I.1.3. Physiopathologie	15
I.1.3.1. Effets directs	15
I.1.3.2. Effets indirects.....	15
I.1.4. Facteurs de risque	16
I.1.4.1. Statut sérologique	17
I.1.4.2. Type d'organe transplanté	17
I.1.4.3. Degré d'immunosuppression	18
I.1.4.4. Cas particulier de la pédiatrie.....	19
I.2. Ganciclovir et Valganciclovir	19
I.2.1. Pharmacocinétique	19
I.2.1.1. Absorption et biodisponibilité	19
I.2.1.2. Distribution	21
I.2.1.3. Métabolisme.....	21
I.2.1.4. Excrétion	21
I.2.2. Pharmacodynamie.....	21
I.2.3. Effets indésirables	22
I.2.3.1. Myélotoxicité	22
I.2.3.2. Autres.....	22
I.2.4. Indications	23
I.2.4.1. Prophylaxie de la maladie à CMV	23
I.2.4.1.1. Prophylaxie universelle.....	23
I.2.4.1.2. Traitement préemptif	23
I.2.4.1.3. Recommandations.....	24
I.2.4.2. Traitement de la maladie à CMV.....	25
I.2.5. Posologies	26
I.2.5.1. Adultes	26
I.2.5.2. Pédiatrie	26
I.2.6. Suivi thérapeutique pharmacologique	27
I.2.7. Résistance au ganciclovir	27
I.3. Alternatives thérapeutiques.....	28
I.3.1. Foscarnet.....	28
I.3.2. Letermovir.....	29
I.3.3. Cidofovir et Brincidofovir.....	29
I.3.4. Maribavir	30
Partie II. Pharmacocinétique, pharmacodynamie et suivi thérapeutique pharmacologique du ganciclovir en greffe, état de la littérature	32
Partie III. Travaux personnels	116
III.1. Développement d'un modèle de pharmacocinétique de population du ganciclovir et du valganciclovir en greffe pédiatrique.....	116

III.2. Développement d'estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités en greffe pédiatrique	127
III.3. Étude de la relation entre exposition au ganciclovir et efficacité ou toxicité	167
III.3.1. Introduction	167
III.3.2. Matériel et méthode	169
III.3.2.1. Patients	169
III.3.2.2. Echantillons et exposition au ganciclovir.....	169
III.3.2.3. Relations exposition-effets	169
III.3.2.3.1. Efficacité	170
III.3.2.3.2. Toxicité	170
III.3.3. Résultats.....	170
III.3.3.1. Patients	170
III.3.3.2. Efficacité.....	172
III.3.3.3. Toxicité.....	176
III.3.4. Discussion	178
III.3.5. Conclusion	180
Discussion.....	181
Conclusion	184
Références bibliographiques	185
Annexes	191

Table des illustrations

Figure 1 : Infection à Cytomégalovirus.	16
Figure 2 : Absorption, métabolisme intestinal et mécanisme d'action du valganciclovir.	20
Figure 3 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion ou de résistance avérée au GCV.....	28
Figure 4 : Mécanisme d'action des différents antiviraux efficaces contre le CMV et mécanismes de résistance	30
Figure 5 : Relation entre exposition systémique au GCV et probabilité de virémie positive à CMV (A) à 100 jours et (B) à 4 mois après la transplantation.....	167
Figure 6 : Relation entre exposition systémique au GCV et probabilité de développer (A) une neutropénie et (B) une leucopénie jusqu'à 4 mois après la transplantation.	168
Figure 7 : Analyse de la survie avec charge virale positive en fonction de l'AUC _{0-24h}	173
Figure 8 : Corrélation entre log(AUC _{0-24h}) et (A) âge, (B) poids corporel, (C) dose journalière administrée et (D) créatinine sérique.....	175
Figure 9 : Corrélation entre log(C ₀) et (A) âge, (B) poids corporel, et (C) créatinine sérique.	176
Figure 10 : Analyse de la survie sans leucopénie en fonction de l'AUC _{0-24h}	177

Table des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque d'infection ou de maladie à CMV [5,8,13]	17
Tableau 2 : Incidence d'infection à CMV en fonction de l'organe transplanté, du risque et de la stratégie prophylactique.....	18
Tableau 3 : Avantages et inconvénients de la prophylaxie universelle et du traitement préemptif d'après Kotton et al, 2018.....	24
Tableau 4 : Recommandations de prévention de la maladie à CMV en greffe d'organes solides d'après Kotton et al, 2018.....	25
Tableau 5 : Posologies de GCV IV et VGCV en traitement curatif et préemptif chez l'adulte adaptées à la fonction rénale.....	26
Tableau 6 : Caractéristiques des antiviraux approuvés pour le traitement du cytomegalovirus, d'après El Helou et al, 2019.....	31
Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude pharmacodynamique.	171
Tableau 8 : Paramètres des modèles de survie avec une charge virale positive univariés.	174
Tableau 9 : Paramètres des modèles linéaires à effets mixtes.	174
Tableau 10 : Paramètres des modèles de survie sans leucopénie univariés.....	178

Table des abréviations

ATP : Adénosine triphosphate

AUC : *Area Under the Curve of the concentrations over the time*, Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.

C₀ : Concentration résiduelle

CDV : Cidofovir

CI50 : Concentration inhibitrice 50

ClCr : Clairance de la créatinine

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CMV : Cytomégalovirus

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

D \pm /R \pm : Donneur/Receveur ; + IgG anti-CMV positives, - IgG anti-CMV négatives

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EB : Estimateurs bayésiens

EBV : Epstein-Barr virus

EI : Effets Indésirables

FDA : Food and Drug Administration

FOS : Foscarnet

GCV : Ganciclovir

GvHD : *Graft versus host disease*, maladie du greffon contre l'hôte

HHV : *Human herpesvirus*, Herpesvirus humain

HLA: *Human leukocyte antigen*, antigènes des leucocytes humains

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

IV : Intraveineux

LLoQ : *Lower limit of quantification*, limite inférieure de quantification

Log : logarithme népérien

PK : pharmacocinétique

PK-PD : Pharmacocinétique-pharmacodynamique

PKPOP : pharmacocinétique de population

PO : *Per os* : voie orale

SC : surface corporelle

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

VGCV : Valganciclovir

Introduction

Les transplantations d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques sont le traitement de dernier recours de nombreuses pathologies et hémopathies malignes et leur nombre a considérablement augmenté ces dernières années. Les traitements immunosuppresseurs administrés pour éviter les rejets de greffe sont à l'origine d'une immunodépression qui favorise les infections opportunistes bactériennes, virales et fongiques. Parmi elles, l'infection à cytomégalovirus qui représente la première cause d'infection opportuniste et une des premières causes de morbidité et mortalité chez les patients transplantés. L'infection par le cytomégalovirus est notamment responsable d'atteintes d'organes pouvant mettre en jeu le pronostic vital mais aussi d'un risque accru de rejet du greffon ou d'autres infections opportunistes. La prévention et le traitement de l'infection à cytomégalovirus sont donc des enjeux majeurs de la prise en charge des patients transplantés. Parmi l'arsenal thérapeutique disponible pour la prévention et le traitement de l'infection et de la maladie à Cytomégalovirus, le ganciclovir intraveineux et le valganciclovir, sa prodrogue administrée par voie orale, sont les traitements de première intention. La pharmacocinétique du ganciclovir et du valganciclovir a été largement étudiée chez les patients transplantés adultes et dans une moindre mesure chez les patients pédiatriques, et une forte variabilité interindividuelle en terme d'exposition systémique est décrite. La réponse au traitement est également largement variable notamment en raison de l'apparition de résistances virales ou d'exposition insuffisante au ganciclovir. Cependant la relation entre l'exposition au ganciclovir et son efficacité n'est pas tout à fait élucidée.

Les objectifs de cette thèse sont donc de faire un état de la littérature sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du ganciclovir en transplantation, puis de développer un modèle de pharmacocinétique de population et des estimateurs bayésiens du ganciclovir chez des patients pédiatriques et enfin d'étudier la relation entre exposition au ganciclovir et efficacité et/ou toxicité dans cette population.

Le protocole de l'étude est disponible en Annexe 1.

Partie I. Généralités sur le Cytomégalovirus et son traitement

I.1. Cytomégalovirus

I.1.1. Épidémiologie

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus de la famille des Herpesviridae, largement répandu dans la population mondiale avec une séroprévalence moyenne de 83% dans la population générale (66% en Europe, 75% en Amérique) et de 86% chez les donneurs de sang et d'organes (69% en Europe, 78% en Amérique). On observe une augmentation de la séroprévalence lorsque l'âge augmente, lorsque le statut socioéconomique diminue ou chez les personnes de sexe féminin. [1,2]

La transmission du virus s'effectue par contact direct avec des liquides corporels (salive, larmes, urine, selles, sperme, lait maternel), par transmission materno-fœtale ou encore au décours d'une transplantation (organe transplanté ou transfusions sanguines).

En transplantation, plus de 50% des patients greffés d'organes solides développeront une infection à CMV dans les 3 mois suivant la transplantation en l'absence de prophylaxie, 40% des patients séropositifs réactiveront leur CMV sous l'effet de leurs traitements immunosuppresseurs et 30% des patients à haut risque (D+/R-) développeront une infection à CMV malgré un traitement prophylactique. [3,4]

En greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), on estime à 30% l'incidence de réactivation du CMV après la greffe et entre 1,4 et 10% l'incidence de maladie à CMV. [5]

I.1.2. Infection et maladie à Cytomégalovirus

D'après le CMV Drug Development Forum, on distingue différentes définitions d'infections à CMV [6] :

L'infection à CMV est définie comme la détection d'antigènes ou d'acides nucléiques viraux dans un liquide biologique ou un tissu. On retrouve également le terme de réplication du CMV en cas d'évidence de réplication virale ;

L'Infection primaire à CMV est définie comme la première détection de CMV chez un patient sans preuve d'exposition au CMV avant sa transplantation ;

L'Infection récurrente à CMV est définie comme une nouvelle infection à CMV chez un patient avec antécédent d'infection à CMV après un intervalle libre de tout virus de 4 semaines ou plus. L'infection récurrente peut-être due à une réactivation du virus latent (endogène) ou à une réinfection (exogène) ;

La réinfection à CMV est définie comme la détection d'une souche de CMV différente de celle initialement identifiée ;

La réactivation du CMV est définie comme une infection dont la souche est impossible à distinguer de celle de l'infection d'origine.

On distingue également différentes définitions de maladie à CMV selon l'organe atteint [6] :

La pneumonie à CMV est définie par l'association de symptômes cliniques et/ou de signes de pneumonie (infiltrations à l'imagerie, hypoxie, tachypnée et/ou dyspnée) à la mise en évidence du virus dans les tissus pulmonaires (histopathologie, isolement viral, culture, immunohistochimie, techniques d'hybridation de l'ADN) ;

La colite à CMV est définie par l'association de symptômes gastro-intestinaux (hauts ou bas) à des lésions muqueuses macroscopiques et une mise en évidence du CMV dans les tissus (histopathologie, isolement viral, culture, immunohistochimie, techniques d'hybridation de l'ADN) ;

L'hépatite à CMV est définie par l'association d'une fonction hépatique anormale à la mise en évidence du CMV dans les tissus hépatiques (histopathologie, isolement viral, culture, immunohistochimie, techniques d'hybridation de l'ADN) et l'absence d'autre cause d'hépatite ;

La rétinite à CMV est définie par l'association de symptômes ophtalmologiques typiques à la mise en évidence du CMV dans le liquide vitreux (PCR) ;

L'encéphalite à CMV est définie par l'association de troubles du système nerveux central et la mise en évidence du virus dans les tissus cérébraux (isolement viral, culture, immunohistochimie, hybridation *in situ* ou PCR) ;

La néphrite à CMV est définie par l'association d'une dysfonction rénale et la mise en évidence du virus dans une biopsie de greffon rénal (isolement viral, culture, immunohistochimie, hybridation *in situ*) ;

Le syndrome à CMV, présent uniquement chez les patients transplantés d'organes solides, est défini par la mise en évidence du virus dans le sang associée à au moins deux critères parmi : fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ depuis au moins 48h ; malaise de grade 2 ou fatigue de grade 3 (d'après les critères du National Cancer Institute [7]) ; leucopénie (< 3500 leucocytes/ μL si $\geq 4000/\mu\text{L}$ avant le début des symptômes, sinon diminution de plus de 20%) ou neutropénie (< 1500 leucocytes/ μL ou diminution de plus de 20% si $< 1500/\mu\text{L}$ avant le début des symptômes) sur 2 mesures à 24h d'intervalle ; lymphocytes atypiques $\geq 5\%$; thrombocytopénie ($< 100\ 000$ plaquettes/ μL si $\geq 115\ 000/\mu\text{L}$ avant le début des symptômes, sinon diminution de plus de 20%) ; élévation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT) supérieure à 2 fois la normale.

I.1.3. Physiopathologie

Le CMV est la majorité du temps présent sous forme latente, mais peut être réactivé en cas d'immunodépression comme lors de greffes d'organes solides ou de cellules souches (figure 1). L'infection à CMV survient dans la majorité des cas dans les 3 premiers mois suivant la greffe, au moment où l'immunosuppression est la plus élevée. L'infection à CMV est responsable d'effets dits « directs » et « indirects ». [8]

I.1.3.1. Effets directs

Parmi les effets dits « directs » de l'infection à CMV, on retrouve principalement la maladie invasive à CMV, qui peut se manifester sous la forme d'un syndrome viral avec fièvre, myalgies, arthralgies, adénopathies et myélosuppression ou causer des défaillances d'organes : rétinite, hépatite, colite, myocardite, néphrite, pneumonie et encéphalite. La maladie invasive à CMV apparaît généralement dans la première année suivant la fin de la prophylaxie.

I.1.3.2. Effets indirects

Le CMV est également responsable d'effets immunologiques dits « indirects » par augmentation de l'immunosuppression de l'hôte.

D'un point de vue infectieux, le CMV est associé à une augmentation du risque de développer des infections opportunistes bactériennes ou fongiques invasives et à une augmentation de l'incidence des troubles lymphoprolifératifs post-transplantation liés au virus Epstein Barr dont l'incidence est multipliée par 7 voire 10 en cas d'infection à CMV.

L'infection à CMV est également responsable d'une augmentation du risque de rejet de greffe, de lésions du greffon (bronchiolite oblitérante chez les greffés de poumons, vasculopathie chez les greffés de cœur, néphropathie chez les greffés de rein) et de maladie du greffon contre l'hôte. Une diminution de la survie des patients est parfois décrite. [9–12]

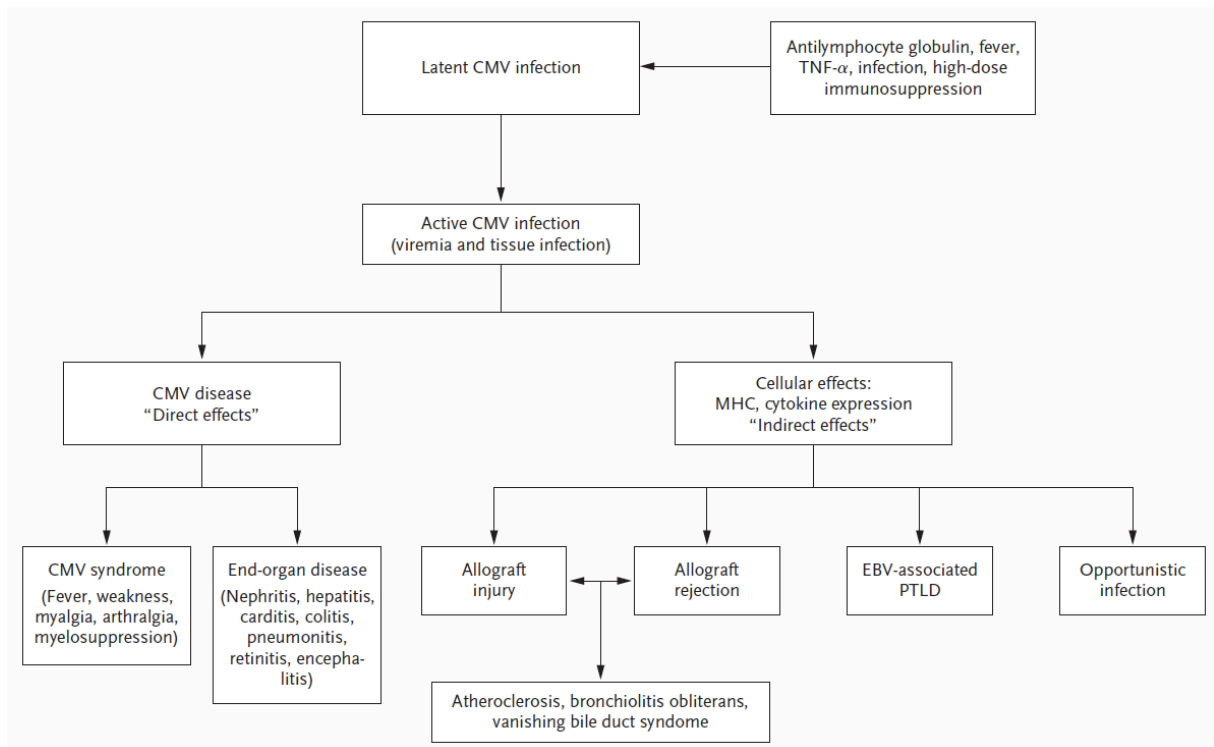


Figure 1 : Infection à Cytomégalovirus.

Source : Fishman et al, 2007

I.1.4. Facteurs de risque

Le risque de réactivation du CMV chez les patients transplantés dépend de différents facteurs, incluant : l'âge, le statut sérologique du donneur et du receveur (un receveur séronégatif R-recevant un greffon de donneur séropositif D+ est considéré à haut risque), le type d'organe transplanté, les comédications (mycophénolate mofétil, corticostéroïdes, sérum anti-lymphocytaire) ou encore la présence d'une maladie du greffon contre l'hôte chez les receveurs de cellules souches, ainsi que de leur association (tableaux 1 et 2). Les facteurs de risques sont similaires entre adultes et enfants.

Tableau 1 : Facteurs de risque d'infection ou de maladie à CMV [5,8,13]

Facteur de risque	Exemples
Statut sérologique	D+/R- en greffe d'organe solide R+ en greffe de CSH
Facteurs immunologiques	HLA Mismatch Rejet d'allogreffe Maladie du greffon contre l'hôte (GvHD)
Niveau d'immunosuppression	Déplétions lymphocytaires (anticorps anti-thymocytes, Alemtuzumab) Anticorps (basiliximab, daclizumab) Inhibiteurs de calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) Antimétabolites (mycophénolate mofétil, azathioprine) Inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus)
Facteurs dépendants du donneur et du receveur	Type d'organe transplanté (foie-pancréas, intestin, foie, poumon) Greffe de CSH allogéniques (vs. CSH autologues) Donneur décédé Âges extrêmes chez le receveur Re-transplantation Transfusion sanguine, plasmaphérèse Hypogammaglobulinémie
Facteurs liés au virus	Charge virale élevée Infection virale concomitante (HHV-6, HHV-7)

I.1.4.1. Statut sérologique

Le principal facteur de risque est le statut sérologique du donneur et du receveur. En effet, les receveurs séronégatifs (R-), recevant un organe d'un donneur séropositif (D+) sont les plus à risque et sont dits à « haut-risque », tandis que les receveurs séropositifs d'organes de donneurs séropositifs ou négatifs (D±/R+) sont dits de « risque intermédiaire » et les receveurs séronégatifs de greffons séronégatifs (D-/R-) sont dits de « faible risque » [14]. Ainsi on considère que, en l'absence de prophylaxie anti-CMV, 80 à 100% des patients D+/R- développeront une infection à CMV et 50 à 70% d'entre eux développeront une maladie à CMV. [15]

Inversement, chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, le statut sérologique R+ est celui considéré comme le plus à risque d'infection ou de maladie à CMV. Dans une étude multicentrique incluant 9469 patients, l'incidence de réactivation du CMV était de 34% (selon l'hétopathie initiale, de 29 à 40%) dans le groupe D+/R+, 28% [20-30%] dans le groupe D-/R+, 27% [25-32%] dans le groupe D+/R- et 11% [11-13%] dans le groupe D-/R-. [16–18]

I.1.4.2. Type d'organe transplanté

Le type d'organe transplanté constitue également un des facteurs de risque principaux. Les greffes de poumons, d'intestins et greffes multiples (pancréas-rein/foie) sont celles

considérées comme les plus à risque tandis que les greffes de foie, cœur ou pancréas et les greffes rénales sont considérées comme à risque intermédiaire et faible, respectivement. Cette hiérarchisation est en partie expliquée par l'intensité de l'immunosuppression nécessaire à chacune de ces greffes et à la quantité de tissu lymphoïde greffé [8,13,19,20]. En ce qui concerne les greffes de cellules souches, les greffes de CSH allogéniques sont plus à risque que les greffes de CSH autologues.

Tableau 2 : Incidence d'infection à CMV en fonction de l'organe transplanté, du risque et de la stratégie prophylactique.

Organe	Risque	Prophylaxie	Incidence	Réf
Rein	Élevé : D+/R-	Prophylaxie universelle 900mg/jour, 100 jours	3.8% infection à CMV à 1 an 19.2% maladie à CMV à 1 an	[21]
	Intermédiaire : D±/R+	Aucune	1.5% infection à CMV à 1 an 10.8% maladie à CMV à 1 an	
	Faible : D-/R-	Aucune	0% infection à CMV à 1 an 2.5% maladie à CMV à 1 an	
Foie	Élevé : D+/R-	Prophylaxie universelle VGCV 900mg/jour, 100 jours	9.4% infection à CMV à 1 an 31.3% maladie à CMV à 1 an	[21]
	Intermédiaire : D±/R+	Aucune	4.2% infection à CMV à 1 an 2.5% maladie à CMV à 1 an	
	Faible : D-/R-	Aucune	0% infection à CMV à 1 an 3.2% maladie à CMV à 1 an	
Cœur	Élevé (D+/R-, D±/R-, D-/R- transfusé)	Prophylaxie 1 mois puis traitement préemptif	50% infection à CMV à 1 an 25% maladie à CMV à 1 an	[22]
	Faible (D+/R+, D-/R+, D-/R-)		46% infection à CMV à 1 an 3.6% maladie à CMV à 1 an	
Poumon	Élevé : D+/R-	Prophylaxie universelle VGCV 900mg x2/jour, 6 mois puis 900mg/jour, 6 mois	26.7% maladie à CMV à 1 an	[23]
	Intermédiaire : D±/R+	Prophylaxie universelle VGCV 900mg x2/jour, 6 semaines puis 900mg/jour jusqu'à 6 mois post-greffe	4.1% maladie à CMV à 1 an	
Pancreas (± rein)	Élevé : D+/R-	Prophylaxie universelle VGCV 900mg/jour, jusqu'à 6 mois post-greffe	20% infection à CMV	[24]
	Autres : D+/R+, D-/R+, D-/R-	Prophylaxie universelle VGCV 900mg/jour, jusqu'à 3 mois post-greffe	17% infection à CMV 5% infection à CMV 3% infection à CMV	

I.1.4.3. Degré d'immunosuppression

Les patients hautement immunosupprimés sont plus à risque de développer une infection ou une maladie à CMV. Ainsi, les traitements par anticorps anti-lymphocytes, anticorps anti-

thymocytes, anticorps anti-CD3 ou alemtuzumab augmentent le risque de maladie à CMV par inhibition de la reconstitution immunitaire anti-CMV. Les traitements par corticoïdes et mycophénolate mofétile ont également été identifiés comme facteurs de risque de développer une infection à CMV. [20,25]

I.1.4.4. Cas particulier de la pédiatrie

Les adultes et les enfants partagent les mêmes facteurs de risque de développer une maladie à CMV (statut sérologique, immunosuppression). Cependant, la population pédiatrique représente un groupe à haut risque de développer une infection voire une maladie à CMV en raison de son caractère naïf de CMV et dépourvu d'immunité à médiation cellulaire, et donc comprend la plus forte proportion de patients séronégatifs susceptibles de recevoir un greffon de donneur séropositif. En effet, en l'absence de prophylaxie anti-CMV on estime entre 25 et 80% la proportion de patients pédiatriques greffés d'organes solides ou de CSH qui développeront une infection à CMV (dont 8 à 41% développeront une maladie à CMV) et à 7% la proportion d'enfants D-/R- qui développeront une infection à CMV dans la première année suivant la transplantation. [9,12,19,26–28]

I.2. Ganciclovir et Valganciclovir

I.2.1. Pharmacocinétique

I.2.1.1. Absorption et biodisponibilité

Le GCV est aujourd'hui administré par voie intraveineuse (IV) uniquement, en raison de sa faible biodisponibilité par voie orale (environ 6%).

Le valganciclovir (VGCV), un ester de valine, a été développé comme prodrogue du ganciclovir afin d'augmenter sa biodisponibilité par voie orale. Le valganciclovir est bien absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal puis rapidement métabolisé en ganciclovir par des estérases au niveau de la paroi intestinale et hépatique ce qui permet une biodisponibilité de plus de 60% (figure 2). L'administration de valganciclovir à la dose de 900mg permet d'obtenir une exposition équivalente à celle obtenue après l'administration d'une dose de 5mg/kg de ganciclovir intraveineux ($AUC_{0-24h} = 41.7 \pm 9.9 \mu\text{g.h/mL}$ et $AUC_{0-24h} = 48.2 \pm 17.3 \mu\text{g.h/mL}$ après 900mg de VGCV et 5mg/kg de GCV IV, respectivement) [29].

L'absorption du valganciclovir est facilitée et augmentée par la prise concomitante d'aliments riches en acides gras, modifiant ainsi la pharmacocinétique et l'exposition au GCV : multipliant par 1,14 la concentration maximale (C_{max}) et par 1,30 l'aire sous la courbe (AUC) [30].

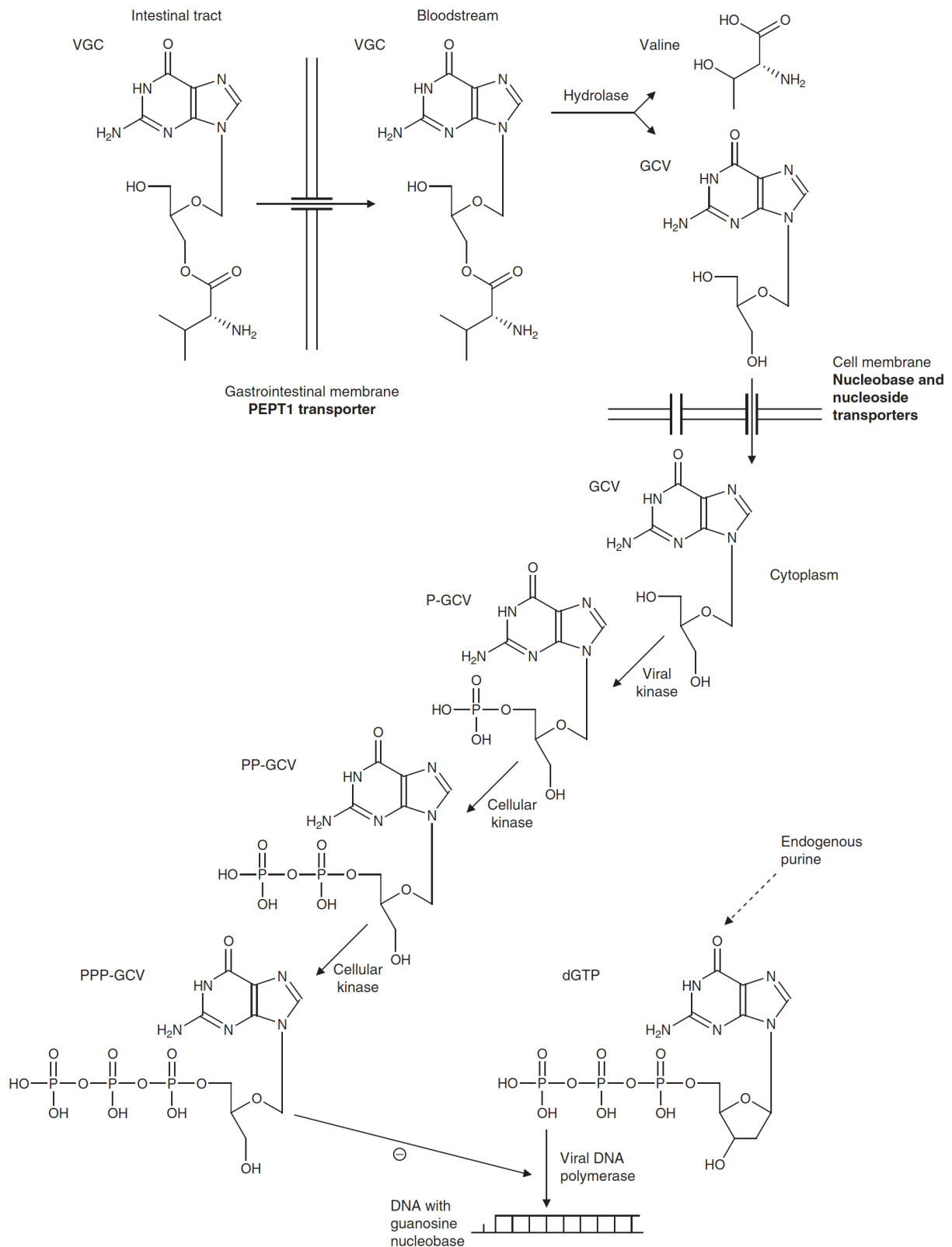


Figure 2 : Absorption, métabolisme intestinal et mécanisme d'action du valganciclovir. **dGTP** : deoxyguanosine triphosphate, **PEPT1** : intestinal peptide transporter, **P-GCV**, **PP-GCV**, **PPP-GCV** : GCV monophosphate, biphosphate et triphosphate, **VGC** : Valganciclovir.

Source : Perrotet et al, 2009

I.2.1.2. Distribution

Le ganciclovir est faiblement lié aux protéines plasmatiques, de l'ordre de 1 à 2% pour des concentrations plasmatiques entre 0,5 et 51 µg/mL, lui permettant de se distribuer largement dans les tissus après administration, notamment au niveau cérébral et intraoculaire.

Son volume de distribution est de 0,54 à 0,87 L/kg de poids corporel.

Le ganciclovir se distribue également dans les érythrocytes avec un ratio $GCV_{\text{érythrocytes}}/GCV_{\text{plasma}}$ de 0,77 à l'équilibre. [29,31]

I.2.1.3. Métabolisme

Le ganciclovir n'est pas métabolisé.

I.2.1.4. Excrétion

Le ganciclovir est éliminé à 90% par voie rénale sous forme inchangée, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active, d'où la nécessité d'une adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Le ganciclovir a une demi-vie d'élimination de 3,8 heures et 4,1 heures après administration de ganciclovir intraveineux et valganciclovir oral, respectivement. La demi-vie d'élimination est allongée à 4,9, 10,2, 21,8 et 67,5 heures en cas de DFG réduit à 51-70, 21-50, 11-20 et <10 mL/min, respectivement. La demi-vie du GCV-TP intracellulaire est quant à elle plus élevée avec une demi-vie de 16,5 heures. [32]

I.2.2. Pharmacodynamie

Le ganciclovir est un analogue nucléosidique virostatique qui inhibe la réplication de l'ADN viral des Herpesvirus. Le ganciclovir est dans un premier temps triphosphorylé en ganciclovir monophosphate (GCV-MP), diphosphate (GCV-DP) puis triphosphate (GCV-TP) au niveau intracellulaire par des kinases virale (codée par le gène UL97) et cellulaires (figure 2). Le GCV inhibe, par compétition, l'incorporation de la déoxyguanosine triphosphate dans l'ADN par l'ADN polymérase, réduisant ainsi la synthèse de l'ADN. Son incorporation dans l'ADN entraîne également une instabilité des brins ce qui empêche l'ajout d'autres nucléotides.

L'aciclovir, autrefois utilisé pour le traitement de l'infection à CMV présente le même mécanisme d'action. Cependant les concentrations intracellulaires en aciclovir-triphosphate

étaient 10 fois plus faibles que celles du GCV-TP, l'aciclovir a donc rapidement été remplacé par le GCV. [32,33]

I.2.3. Effets indésirables

I.2.3.1. Myélotoxicité

Les effets indésirables hématologiques sont les plus fréquents et les plus graves. La neutropénie est l'anomalie sanguine la plus fréquente avec une incidence de 40% et peut apparaître à n'importe quel moment lors d'un traitement par VGCV mais est plus souvent observée lors des 2 premières semaines après l'initiation du traitement. Viennent ensuite la thrombocytopénie avec une incidence de 20% puis l'anémie avec une incidence de 2%. Ces effets indésirables sont réversibles à l'arrêt du traitement. Ainsi, le ganciclovir ne doit pas être administré en cas de neutrophiles < 500 / μ L, d'hémoglobine < 8g / dL ou de plaquettes < 25 000 / μ L.

Ces effets indésirables seraient liés au niveau et à la durée d'exposition au GCV. En effet, il a été observé une incidence de leucopénie significativement plus faible chez les patients recevant du GCV en traitement préemptif plutôt qu'en prophylaxie universelle (67% vs. 82% ; $p=0.039$) avec un recours moins fréquent aux facteurs de croissance granulocytaire (24% vs. 33% ; $p = 0.196$)

De nombreux facteurs confondants ont été identifiés comme l'administration concomitante de médicaments myélotoxiques (sulfaméthoxazole/triméthoprime, mycophénolate mofétil, azathioprine) ou encore la dérégulation hématologique entraînée par l'infection à CMV elle-même. [34]

I.2.3.2. Autres

Parmi les autres effets indésirables (EI) liés à l'administration de GCV ou de VGCV on retrouve, avec une fréquence moindre, des EI neuropsychiatriques (agitation, désorientation, convulsions, insomnies, dépression, anxiété), hépatiques (altération de la fonction hépatique, élévations des enzymes) et néphrologiques (diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de la créatinine sérique). Seuls les effets neurologiques ont été corrélés à des concentrations élevées dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien. [29,35]

I.2.4. Indications

Le GCV est indiqué en France chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour le traitement et la prévention (traitement préemptif) des infections à CMV chez les patients immunodéprimés (incluant la transplantation) et dès la naissance en prophylaxie universelle chez les patients immunodéprimés par un traitement médicamenteux (greffe d'organe et chimiothérapie anticancéreuse).

Le VGCV est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir de donneurs CMV-positifs.

Le GCV et le VGCV sont les traitements de première intention en prévention et traitement de l'infection et de la maladie à CMV. [10,36]

I.2.4.1. Prophylaxie de la maladie à CMV

I.2.4.1.1. Prophylaxie universelle

La prophylaxie universelle consiste à administrer un traitement prophylactique à tous les patients à risque de maladie à CMV dans les 10 jours suivant la transplantation et pendant 3 à 6 mois, selon le type de transplantation. Les avantages de la prophylaxie universelle incluent une faible incidence d'infection à CMV, une facilité de mise en place et la prévention des infections aux autres Herpesviridae (tableau 3).

I.2.4.1.2. Traitement préemptif

Le traitement préemptif se base sur la surveillance hebdomadaire de la virémie à CMV, un traitement prophylactique est instauré dès la détection d'une virémie à CMV positive, avant l'apparition de symptômes et jusqu'à négativation de la virémie. Les avantages du traitement préemptif incluent : une faible incidence d'infection à CMV tardive et une diminution des coûts et effets indésirables liés au traitement (tableau 3).

Tableau 3 : Avantages et inconvénients de la prophylaxie universelle et du traitement préemptif d'après Kotton et al, 2018

	Prophylaxie universelle	Traitement préemptif
Infection à CMV	Rare	Fréquent
Prévention maladie à CMV	Très efficace	Très efficace
Infection/maladie à CMV tardive	Fréquent	Rare
Résistance	Peu fréquent	Peu fréquent
Facilité de mise en place	Relativement simple	Plus difficile
Prévention des autres Herpesviridae	Prévention HSV, VZV	Non
Prévention des autres infections opportunistes	Peut prévenir	Inconnu
Coûts	Liés au médicament	Liés au suivi de la charge virale
Sécurité	Effets indésirables liés au médicament	Moins d'effets indésirables
Prévention du rejet	Peut prévenir	Inconnu
Survie du greffon	Peut améliorer	Peut améliorer

I.2.4.1.3. Recommandations

La prophylaxie anti-CMV dépend principalement des statuts sérologiques du donneur et du receveur (risque d'infection à CMV), du type d'organe transplanté et du niveau d'immunosuppression du receveur (utilisation d'anticorps antilymphocytes) (tableau 4) [10,27].

Chez les patients à haut risque (D+/R-), une prophylaxie est recommandée quel que soit l'organe transplanté, avec une durée variant de 3 à plus de 6 mois.

Chez les patients à risque intermédiaire (D+/R+, D+/R-), une prophylaxie de 3 mois est recommandée, sauf chez les patients recevant un traitement hautement immunosuppresseur pour lesquels une prophylaxie de 6 mois serait plus adaptée.

Chez les patients à faible risque (D-/R-), le risque d'infection à CMV est minimal et la mise en place d'une prophylaxie n'est pas recommandée.

Tableau 4 : Recommandations de prévention de la maladie à CMV en greffe d'organes solides d'après Kotton et al, 2018.

Organe	Statut sérologique	Risque	Recommandations
Tous	D-/R-	Faible	Surveillance des symptômes cliniques Ou traitement préemptif (si risque élevé, transfusions)
Rein	D+/R-	Élevé	VGCV/GCV 6 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
	D±/R+	Intermédiaire	VGCV 3 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
Foie	D+/R-	Élevé	VGCV/GCV 3-6 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
	D±/R+	Intermédiaire	VGCV 3 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
Pancréas	D+/R-	Élevé	VGCV 3-6 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
	D±/R+	Intermédiaire	VGCV 3 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
Ilôts pancréatiques	D+/R-	Intermédiaire	VGCV 3 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
	D±/R+	Intermédiaire	VGCV 3 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
Heart	D+/R-	Élevé	VGCV/GCV 3-6 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif, ou Ig anti-CMV
	D±/R+	Intermédiaire	VGCV/GCV 3 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif
Poumon	D+/R-	Élevé	VGCV/GCV 6-12 mois en prophylaxie universelle Ou traitement préemptif, ou Ig anti-CMV
	D±/R+	Intermédiaire	GCV/VGCV 6 mois minimum en prophylaxie universelle
Intestin, Peau (mains et face)	D+/R-	Élevé	GCV/VGCV 6 mois minimum en prophylaxie universelle, +/- surveillance après la fin de la prophylaxie Ou traitement préemptif, ou CMV Ig
	D±/R+	Élevé	GCV/VGCV 3-6 mois en prophylaxie universelle, +/- surveillance après fin de prophylaxie

I.2.4.2. Traitement de la maladie à CMV

Le VGCV et le GCV sont associés aux mêmes effets à long terme chez les patients greffés d'organes solides traités pour un syndrome à CMV ou une maladie à CMV. Cependant, en cas de maladie à CMV mettant en jeu le pronostic vital, le GCV IV sera préféré afin d'atteindre une exposition optimale. En cas de maladie ne mettant pas en jeu le pronostic vital, le VGCV oral est préféré en raison de l'absence de risque d'évènements indésirables associés à l'administration par voie intraveineuse (infections) et de la diminution de la durée d'hospitalisation. [27]

I.2.5. Posologies

I.2.5.1. Adultes

Les posologies de GCV et de VGCV chez l'adulte en traitement curatif et préemptif sont de 5 mg/kg et 900 mg, respectivement, 2 fois par jour pendant 7 à 14 jours d'induction puis une fois par jour en traitement d'entretien jusqu'à négativation de la charge virale. En raison de son élimination quasi-exclusivement rénale, une adaptation à la fonction rénale est nécessaire (tableau 5)

Tableau 5 : Posologies de GCV IV et VGCV en traitement curatif et préemptif chez l'adulte adaptées à la fonction rénale.

Clairance de la créatinine (mL/min)	Induction	Entretien
GCV IV		
≥ 70	5,0mg/kg q12h	5,0mg/kg q24h
50-69	2,5mg/kg q12h	2,5mg/kg q24h
25-49	2,5mg/kg q24h	1,25mg/kg q24h
10-24	1,25mg/kg q24h	0,625mg/kg q24h
< 10	1,25mg/kg 3x par semaine	0,625mg/kg 3x par semaine
VGCV		
≥ 60	900mg q12h	900mg q24h
40-59	450mg q12h	450mg q24h
25-39	450mg q24h	450mg q48h
10-24	450mg q48h	450mg 2x par semaine
< 10	Non recommandé	Non recommandé

I.2.5.2. Pédiatrie

En pédiatrie, la FDA recommande des posologies de GCV et VGCV basées sur la surface corporelle (SC) d'après la formule de Mosteller [37] (équation 1) et sur la clairance de la créatinine (ClCr) d'après la formule modifiée de Schwartz (équation 2) [38].

$$SC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{poids (kg)} \times \text{taille (cm)}}{3600}} \quad (1)$$

$$ClCr (mL/min/1.73^2) = \frac{k \times \text{taille}}{\text{créatinine (mg/dL)}} \quad (2)$$

Où k est une constante déterminée en fonction de l'âge et du sexe du patient : k=0,45 pour les enfants de moins de 2 ans, k=0,55 pour les filles de 2 à 16 ans et les garçons de 2 à 12 ans et k=0,7 pour les garçons de 12 à 16 ans.

Les doses journalières de GCV et VGCV sont calculées d'après les équations 3 et 4 :

$$\text{GCV} = 3 \times \text{SC} \times \text{ClCr} \quad (3)$$

$$\text{VGCV} = 7 \times \text{SC} \times \text{ClCr} \quad (4)$$

Concernant le VGCV, en raison d'un risque de surdosage chez les patients les plus jeunes, de faible surface corporelle et/ou poids ou de faible créatinine sérique, la clairance de la créatinine utilisée pour le calcul de la dose ne doit pas dépasser 150 mL / min / 1,73m² et la dose administrée ne doit pas dépasser 900 mg. [39]

I.2.6. Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique du ganciclovir n'est pas recommandé en routine chez l'adulte transplanté recevant du ganciclovir ou du valganciclovir en prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV. Lorsque celui-ci est réalisé, il est la plupart du temps basé sur l'évaluation des concentrations résiduelles extrapolées des données de concentrations minimales inhibitrices et parfois sur le calcul de l'aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24h (AUC_{0-24h}) avec une cible d'AUC_{0-24h} entre 40 et 60 µg.h/mL. [40]

I.2.7. Résistance au ganciclovir

Les résistances au ganciclovir sont rares avec une prévalence de 11,4% chez les patients transplantés et 19,5% chez les patients séropositifs. [41]

Ces résistances sont favorisées par la présence de facteurs liés à l'hôte : traitement prolongé (> 6 mois en greffe d'organe, > 3 mois en greffe de CSH), infection récurrente, réplication virale continue liée à l'absence d'immunité anti-CMV avant l'exposition (patient D+/R-), GvHD active, faible compliance, sous-exposition au GCV et de facteurs liés au virus : charge virale initiale élevée, augmentation ou absence de diminution de la charge virale malgré une exposition au GCV adéquate.

La résistance au ganciclovir est principalement due à deux mutations : UL97, la plus fréquente, qui code pour la kinase virale permettant la phosphorylation du ganciclovir en ganciclovir monophosphate, et UL54 qui code pour l'ADN polymérase la rendant ainsi insensible à l'inhibition par le ganciclovir triphosphate. En cas de mutation UL54, une double voire triple résistance croisée au cidofovir et/ou au foscarnet peut être observée. [42–44]

I.3. Alternatives thérapeutiques

En cas de résistance au GCV, quelques alternatives thérapeutiques sont disponibles (figures 3 et 4). Cependant leurs indications sont limitées et certaines molécules présentent des résistances croisées avec le GCV (tableau 6).

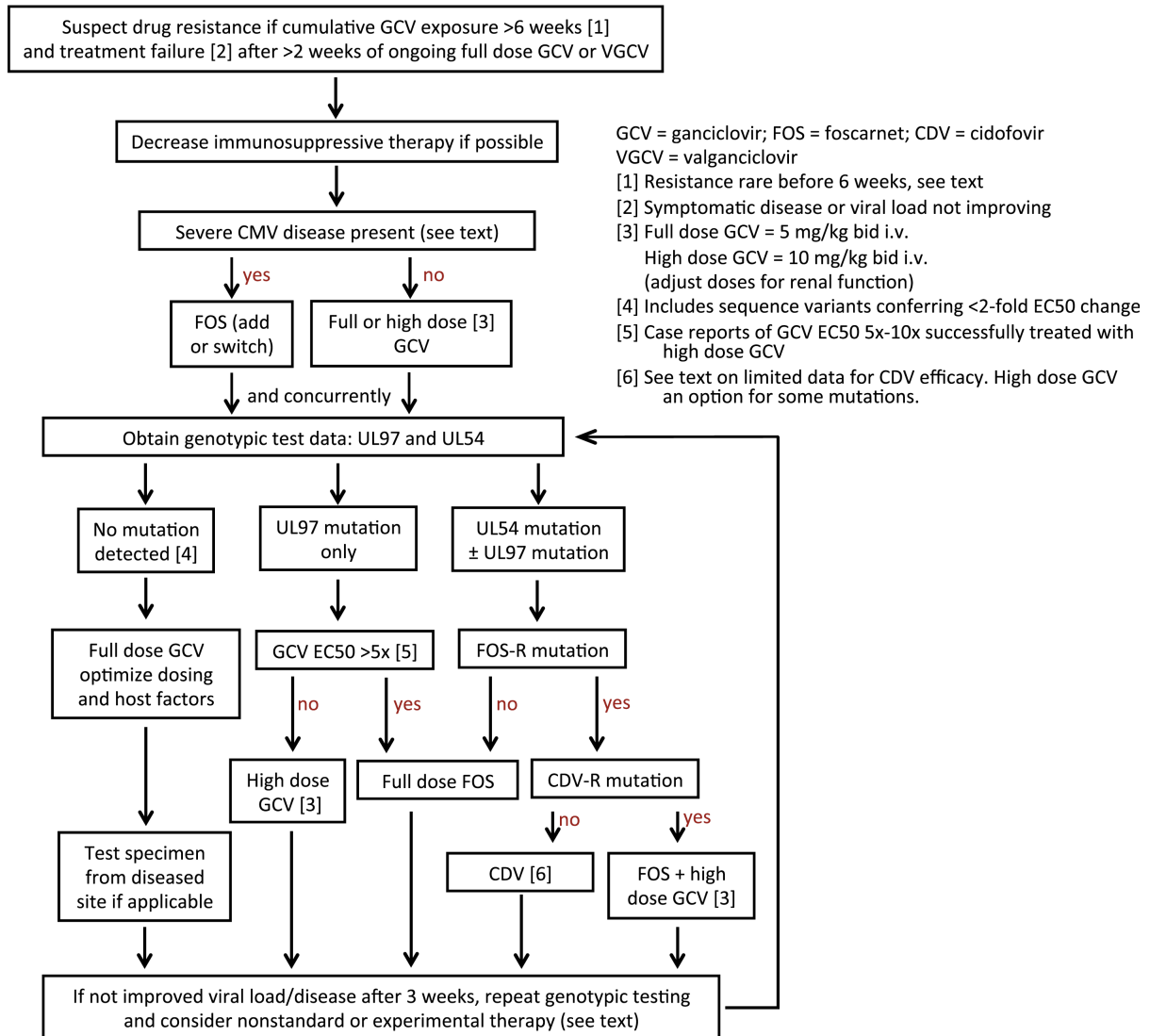


Figure 3 : Algorithme décisionnel en cas de suspicion ou de résistance avérée au GCV

Source : Kotton et al, 2018

I.3.1. Foscarnet

Le foscarnet est un analogue de pyrophosphate qui inhibe de façon non compétitive l'ADN polymérase virale (codée par UL54) et la transcriptase inverse sans phosphorylation

intracellulaire préalable, contrairement au ganciclovir. Son utilisation en association avec le ganciclovir a montré une action synergique.

L'avantage du foscarnet est qu'il n'entraîne pas de myélosuppression, contrairement au GCV ou au VGCV, mais il est hautement néphrotoxique. Son usage doit ainsi être réservé aux souches résistantes au GCV, notamment par mutation du gène UL97. [43]

I.3.2. Letermovir

Le letermovir inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV (codé par le gène UL56), indispensable au clivage et à l'assemblage de l'ADN viral des descendants. Il affecte la formation d'unités génomiques de bonne longueur et interfère ainsi avec la maturation des virions. Il est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients adultes séropositifs receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique et en cours d'essai dans la prophylaxie des patients séronégatifs receveurs de greffe de rein.

Le letermovir n'est pas éliminé par voie rénale, il ne nécessite donc pas d'adaptation à la fonction rénale contrairement au GCV.

Son avantage par rapport au GCV est qu'il n'induit pas d'effets indésirables de type myélotoxicité ou pancytopenie ce qui pourrait permettre son introduction avant la transplantation chez les patients greffés de CSH. Le letermovir n'est pas affecté par les mutations du gène UL54 ce qui le rend actif contre les souches résistantes au GCV, au foscarnet ou au cidofovir. [45,46]

I.3.3. Cidofovir et Brincidofovir

Le cidofovir est un analogue non cyclique de la cytidine monophosphate qui, après diphosphorylation par les kinases cellulaires, est incorporé à l'ADN viral et inhibe son élongation. Le brincidofovir est un analogue lipidique du cidofovir qui permet son administration par voie orale. Le cidofovir est hautement néphrotoxique et doit être réservé pour le traitement des souches de CMV résistantes au GCV. Le brincidofovir quant à lui n'est pas un substrat des transporteurs anioniques du tubule proximal et présente donc une moindre toxicité rénale. [43,47]

I.3.4. Maribavir

Le maribavir est un inhibiteur compétitif de la liaison de l'ATP à la protéine kinase UL97. Il inhibe la triphosphorylation du GCV et contre-indique donc leur administration concomittante. Le maribavir n'est pas affecté par les mutations du gène UL54 ce qui le rend actif contre les souches résistantes au GCV, au foscarnet ou au cidofovir. [47–49]

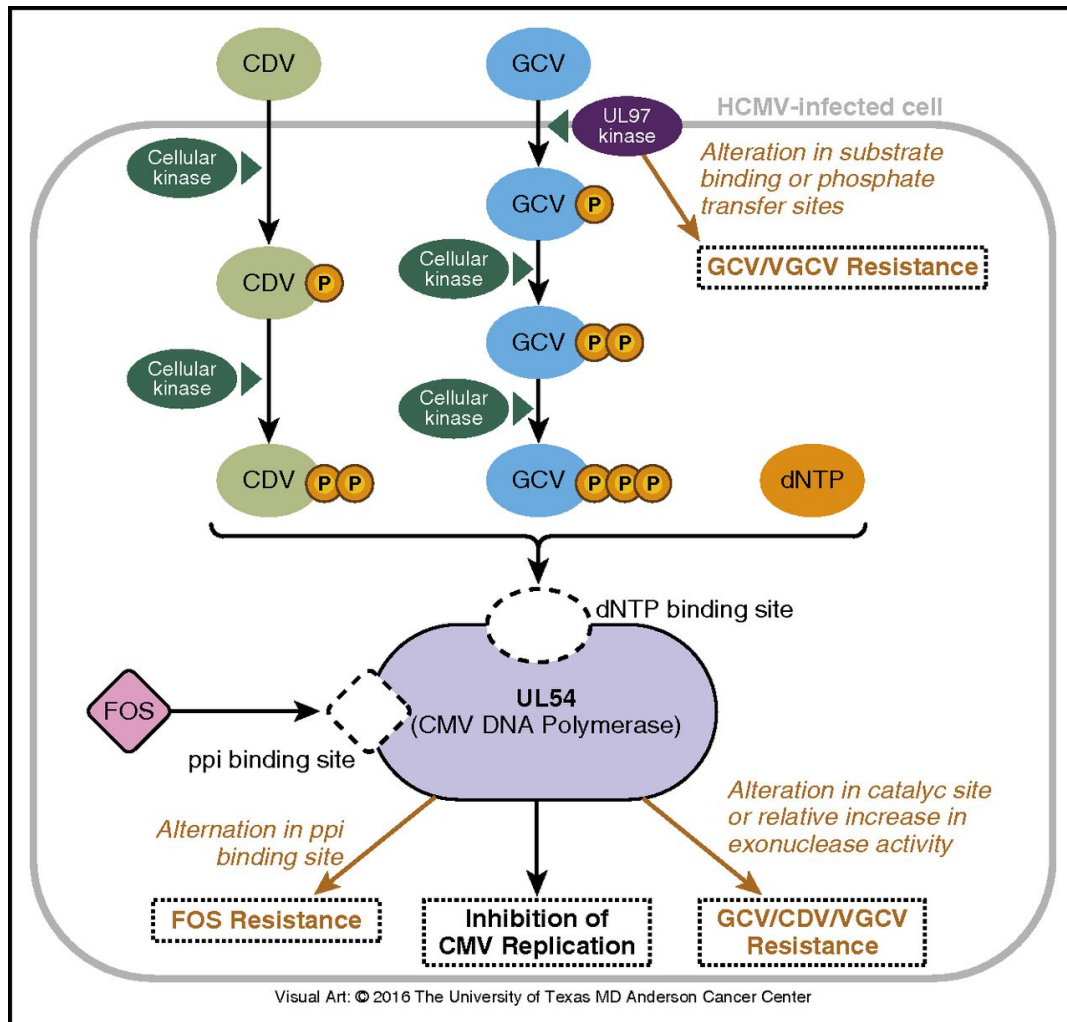


Figure 4 : Mécanisme d'action des différents antiviraux efficaces contre le CMV et mécanismes de résistance

CDV : Cidofovir, **FOS** : Foscarnet, **GCV** : Ganciclovir, **VGCV** : Ganciclovir.

Source : El Chaer et al, 2016

Tableau 6 : Caractéristiques des antiviraux approuvés pour le traitement du cytomégalovirus, d'après El Helou et al, 2019.

Traitement	Ganciclovir et valganciclovir	Foscarnet	Cidofovir et brincidofovir	Letemovir
Mécanismes d'action	Analogue nucléosidique Liaison compétitive à l'ADN polymérase (UL54) Nécessite une tri-phosphorylation (UL97)	Analogue du pyrophosphate Inhibiteur non compétitif de l'ADN polymérase (UL54)	Analogue de la cytidine Substrat compétitif de l'ADN polymérase (UL54), inhibition de la synthèse de l'ADN par incorporation.	Inhibe le complexe terminase codé par les gènes UL56, UL51 et UL89.
Effet	Virostatique	Virostatique	Virostatique	Virostatique
Indications	Rétinite à CMV Prophylaxie en greffe d'organe Non approuvées par la FDA : Maladie à CMV Traitement préemptif Prophylaxie en greffe de CSH	Rétinite à CMV Non approuvées par la FDA : 2 ^{ème} ligne des CMV résistants au GCV	Rétinite à CMV Non approuvées par la FDA : 2 ^{ème} ligne des CMV résistants au GCV	Prophylaxie en greffe de CSH
Formulations et voie d'administration	IV (GCV) PO (VGCV)	IV	IV (cidofovir) PO (brincidofovir)	IV et PO
Effets indésirables	Pancytopénie et myélotoxicité Insuffisance rénale Diarrhée	Insuffisance rénale Neutropénie Céphalées, diarrhées, fièvre, allongement du QTc	Insuffisance rénale Protéinurie Neutropénie Toxicité oculaire Céphalées, rash, alopecie, dyspnée	Gastro-intestinaux Dyspnée Hépatite
Résistance	Mutation UL97 : empêche l'activation du GCV Mutation UL54 : empêche la liaison à l'ADN polymérase	Mutations UL54 : empêche la liaison à l'ADN polymérase	Mutation UL54 : empêche la liaison à l'ADN polymérase	Mutations UL56, UL51 ou UL89

Partie II. Pharmacocinétique, pharmacodynamie et suivi thérapeutique pharmacologique du ganciclovir en greffe, état de la littérature

Une revue exhaustive de l'état de la littérature concernant la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et le suivi thérapeutique pharmacologique du ganciclovir IV et du valganciclovir en transplantation a été réalisée. Cette revue concerne indistinctement les populations adultes et pédiatriques. En effet, les données disponibles dans la littérature pédiatrique sont peu nombreuses, et des extrapolations sont faites à partir des données disponibles dans la population adulte.

Dans un premier temps, les études rapportant des modèles de pharmacocinétique de population et/ou des données d'exposition au VGCV et au GCV ont été incluses afin de déterminer les paramètres et covariables qui influencent l'exposition au GCV et contribuent à sa variabilité interindividuelle et devraient donc être pris en compte lors de la détermination de la dose à administrer. Chez l'adulte, la covariable la plus souvent significative était le débit de filtration glomérulaire, ce qui était attendu en raison de l'élimination principalement par voie rénale du GCV. Des ajustements de dose sont proposés en cas d'altération de la fonction rénale, mais les données d'exposition disponibles suggèrent que ces adaptations seraient à l'origine d'une forte proportion de patients sous-exposés, en particulier dans les groupes de patients insuffisants rénaux sévères. Le type d'organe transplanté et la présence d'une GvHD digestive n'influaient que très peu les paramètres pharmacocinétiques. Chez l'enfant, deux covariables étaient régulièrement rapportées comme ayant un effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques : le débit de filtration glomérulaire et le poids. L'allométrie sur le poids reste le marqueur le plus souvent utilisé (en comparaison à la taille, l'âge ou la surface corporelle) pour décrire les variations physiologiques liées à la croissance. De nombreux algorithmes de calcul de doses ont ainsi été proposés au cours du temps, incluant la surface corporelle, le poids, le débit de filtration glomérulaire, mais aucun n'a permis d'assurer une exposition satisfaisante de toute la population pédiatrique de 0 à 18 ans.

Dans un second temps, les études de pharmacodynamie s'intéressant aux relations entre exposition et efficacité et/ou entre exposition et toxicité du GCV ont été incluses afin de déterminer le paramètre d'exposition le mieux corrélé à l'efficacité et à la toxicité du ganciclovir, ainsi que les cibles thérapeutiques associées. Parmi le peu d'études ayant évalué ces relations, seule la relation entre l' AUC_{0-24h} et la diminution de l'incidence d'infection à CMV et la toxicité hématologique a été mise en évidence.

Finalement, l'intérêt de la mise en place du suivi thérapeutique pharmacologique chez l'adulte et chez l'enfant a été évalué. Les outils disponibles à la mise en place du suivi thérapeutique ont été recensés et leurs performances ont été comparées. Chez l'adulte l'intérêt du suivi

thérapeutique pharmacologique en population générale est discutable en raison de la forte proportion de patients atteignant les cibles thérapeutiques définies. Cependant, en population particulière comme en cas d'insuffisance rénale ou de suspicion de malabsorption, où le nombre de patients sous-exposés est important, le suivi thérapeutique pourrait s'avérer utile. Au contraire, chez l'enfant, au vu de la forte variabilité interindividuelle entre les différents groupes d'âge, l'utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique devrait être systématisée. Pour cela, plusieurs estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités en 2 ou 3 points ont été développés.

L'article qui suit a été accepté dans *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.

Pharmacokinetics, pharmacodynamics and therapeutic drug monitoring of valganciclovir and ganciclovir in transplantation.

Bénédicté Franck^{1,2}, Julie Autmizguine^{3,4,5}, Pierre Marquet^{1,2}, Philippe Ovetchkine⁴, Jean-Baptiste Woillard^{1,2}

(1) IPPRITT, UMR1248 Université de Limoges, INSERM, Limoges, France. (2) CHU Limoges, Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, Limoges, France; (3) Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; (4) Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; (5) Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Corresponding author:

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

Address: Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, CBRS, CHU Limoges, 2 rue du Pr Descottes, 87000 Limoges Cedex, France

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare for this work

Funding: No funding

Keywords: Ganciclovir, pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic drug monitoring, transplantation

Abstract:

Ganciclovir (GCV) and valganciclovir (VGCV) are first choice drugs for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease in solid organ and stem cell transplant recipients. Only a few studies on the pharmacokinetics and exposure/efficacy or exposure/safety relationships of ganciclovir and valganciclovir in transplant recipients have been published so far and there are still controversies about the exposure parameter to use for therapeutic drug monitoring (TDM). We performed an extensive literature review of the clinical pharmacokinetics data, the exposure/effect relationships in terms of efficacy and safety and the available tools for valganciclovir and ganciclovir TDM in adults and pediatrics transplant recipients. The pharmacokinetics of GCV and VGCV is well described in adults and children and a high interindividual variability is commonly observed. In contrast, the drug pharmacodynamics has been poorly described in adults and barely in children. The AUC_{0-24h} seems to be the best predictor of efficacy and toxicity. The benefit of the TDM remains controversial in adult patients but should be considered in children due to higher interindividual variability and lower probability of target attainment. Several Bayesian estimators based on limited sampling strategies have been developed in this aim and may be used in clinical practice for the AUC-based individual dose adjustment of ganciclovir and valganciclovir.

Introduction

Ganciclovir (GCV) is a nucleoside analogue of guanosine inhibiting viral DNA replication. GCV is administered intravenously and is mainly eliminated through glomerular filtration and active tubular secretion. Given GCV low oral bioavailability (~6%), the prodrug Valganciclovir (VGCV) was developed for oral treatment with a better oral bioavailability (65%) [1]. VGCV is a valine ester well absorbed from the gastrointestinal tract and rapidly metabolized in the intestinal wall and liver to GCV.

Together, GCV and VGCV represent the first-line drug for the prevention and treatment of cytomegalovirus (CMV), which remains one of the most frequent cause of morbidity and mortality in transplant recipients patients [2–4]. Two strategies are commonly used to prevent CMV disease in transplant recipients: universal prophylaxis (antiviral agent for all transplant recipients at high risk of CMV disease) and preemptive therapy (antiviral agent after detection of CMV replication but before occurrence of the disease) [2,5]. In adults, the prophylactic recommended oral dose of 900mg VGCV is expected to provide the same exposure as 5mg/kg GCV IV with an average 24h area under the concentration time curve (AUC_{0-24h}) of 52.1 mg.h.L⁻¹ and 53.8 mg.h.L⁻¹, respectively [6]. For children, GCV and VGCV dosing recommendations rely on an algorithm including the body surface area (BSA) computed using Mosteller's formula, and creatinine clearance using the modified Schwartz (CrCL) formula [7–10]. These algorithms are supposed to provide similar AUC_{0-24h} across age and organ type groups in children, but higher AUC_{0-24h} than in adults while remaining within the AUC_{0-24h} range considered to be safe and effective [9].

Because of the lack of clinical studies assessing the efficacy target in adult or pediatric transplant recipients, therapeutic drug monitoring (TDM) of GCV is either based on the trough concentration (C_0) or the AUC, depending on the local practice. The C_0 target is based on *in vitro* observations of GCV 50% inhibitory concentrations (IC50) and minimum inhibitory

concentrations (0.02–3.48 mg/L and 0.31–1.63 mg/L, respectively [11]), whereas the AUC_{0-24h} target range of 40-60mg.h/L was extrapolated from a randomized double-blind study [12]. In any case, determining the AUC_{0-24h} using the trapezoidal method is challenging because it requires many blood samples. Bayesian estimators based on limited sampling strategies may represent an elegant solution.

This article is a narrative review of the literature about: 1) GCV clinical pharmacokinetics data and population pharmacokinetic (POPPK) models after oral administration of VGCV or IV infusion of GCV; 2) GCV exposure/efficacy and exposure/safety relationships; and 3) the available tools for valganciclovir and ganciclovir TDM.

This review was performed in the research database MEDLINE using combination of search terms: *ganciclovir, valganciclovir, pharmacokinetics, pharmacodynamics, therapeutic drug monitoring, cytomegalovirus, solid organ transplant, stem cell transplantation, transplantation*. The detail of the combination of search terms is presented in supplementary material S1.

Pharmacokinetics

Adults

Twenty-eight PK studies including 35 [1-372] patients aged between 17 and 82 years were selected (Table 1). Patients were transplanted for kidney (19/28 studies, 67.9%), liver (42.9%), heart (39.3%), SCT (25.0%), lung (25.0%), kidney-liver (17.9%), kidney-pancreas (14.3%), small intestine (7.1%), pancreas or heart-liver (3.6%) (of note, some of these studies included several type of organs transplanted). The characteristics of the patients included in pharmacokinetics studies are presented in Table 1 and the pharmacokinetic models developed and their parameters are presented in Table 2.

Population PK models

Overall, 8 articles reported population PK models of valganciclovir and/or ganciclovir in adults transplant recipients, including 4 studies with mixed solid organ transplants (kidney, liver, heart, lung, pancreas), 3 in kidney transplant recipients only [13–15] and 1 in SCT recipients [16]. The pharmacokinetics of GCV in plasma was mainly and best described using 2-compartment models; only 2 studies used a 1-compartment model [14,16] one of which was only based on C_0 values [14]. The oral absorption of VGCV is commonly modelled using first order absorption and a lag-time to describe the rapid absorption by the intestinal peptide transporter PEPT1 and hydrolysis of VGCV to GCV in the gastrointestinal wall [17]. Creatinine clearance (CrCL) or the glomerular filtration rate (eGFR) estimated using the Cockcroft and Gault or MDRD formulas are the covariates most frequently used to describe the interindividual variability of GCV clearance. This is highly consistent with the known route of GCV elimination through glomerular filtration and tubular secretion with approximately 90% of GCV recovered unchanged in the urine in 24h [9,18,19]. Bodyweight (BW) and sex were also commonly reported as covariates for GCV CL and/or volumes of distribution. To our knowledge, there is no biological or physiological variations between male and female and sex is probably a cofounder of BW and CrCL. Only one study found that the type of solid organ transplant was a significant covariate for GCV CL [20]. Finally, one study included tacrolimus co-treatment as a significant covariate (increased GCV CL) [21] but they finally considered that this covariate was not clinically relevant due to its small effect. The frequency of each covariate is summarized in Figure 1A.

Parameters influencing patient exposure to GCV

Type of transplant

Only one popPK model showed a significant relationship between the type of solid organ transplant and popPK parameters. GCV CL was higher in kidney recipients than in lung/liver or heart transplant recipients (1.68, 1.17 and 0.86 L/h, respectively). The authors explained this relationship by the difference in immunosuppressive treatment used for each type of solid organ transplant. They stated that cyclosporine, only received by heart transplant recipients in their study, is known to decrease the renal plasma flow [20].

Few PK studies investigated the GCV exposure according to the organ transplanted. Two studies did not observe different exposure across organs, regarding either C_0 [22] or AUC [23]. Only one study observed differences in GCV $AUC_{0-\infty}$ between 3 types of transplant (kidney, lung and liver). The authors hypothesized that the difference was probably due to the higher dose received by lung transplant recipients (mainly 900mg per day) compared to that received by kidney or liver transplant recipients (mainly 450mg per day) [24].

Renal impairment

As ganciclovir is mainly eliminated in urine (glomerular filtration and active tubular secretion), dose adjustments are required for patients with impaired renal function [9,25].

Two studies focused on the PK and exposure of enteral VGCV in patients with renal impairment. Whilshire et al. [21] administered reduced doses of VGCV according to the recommendations of the manufacturer, leading to lower exposure in patients with moderate-severe renal impairment (GFR = 25-40 mL/min, dose received = 225 mg daily, $AUC_{0-24h} = 22.6 \pm 4.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) than in patients with moderate renal impairment (GFR = 40-60 mL/min, dose received = 450 mg daily, $AUC_{0-24h} = 38.6 \pm 11.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) or normal renal function (GFR > 60 mL/min, dose received = 900 mg daily, $AUC_{0-24h} = 49.9 \pm 15.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Conversely, Manuel et al. [26] administered VGCV at the reduced dose of 450mg daily to all patients, regardless of renal function, which showed that patients with GFR=25-40mL/min achieved exposure (AUC_{0-

$_{24h} = 59.3 [39.0-85.3] \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) similar to that of patients with normal renal function treated with VGCV 900mg daily (Figure 2A). Based on these studies, reduced dosing in patient with altered GFR is leading to underexposure, and the *a priori* dose reduction in these patients has to be associated with systematic TDM.

Only one study focused specifically on the PK of IV GCV in patients with renal impairment, where patients were dose-adjusted according to the recommendations of the manufacturer. This led to similar GCV $\text{AUC}_{0-\infty}$ (29.8 [20.2-111] vs. 24.6 [22.5-28.3]; $p=0.57$) between renal function groups, but to significant lower C_{max} in patients with moderate renal failure than in those with normal renal function (9.20 [5.5-19.03] vs. 4.75 [3.32-6.61]; $p<0.01$) [27]. Another study performed simulations for 10 creatinine clearance cutoffs and showed higher predicted exposure in patients with the lowest GFR despite dose adjustment according to the manufacturer recommendations [28] (Figure 2B).

Others

Two studies in SCT recipients explored the effect of gastro-intestinal Graft versus Host Disease (GvHD) on PK and exposure of GCV [6,29]. GvHD grade I-II did not seem to affect VGCV intestinal absorption since GCV AUCs were comparable to the values observed in patients without GvHD. Only one case of GvHD grade III with malabsorption was reported and showed decreased GCV exposure ($\text{AUC}_{0-12h} = 14.8 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) [29] (Figure 2A). Moreover, no significant difference in GCV PK parameters was found between patients with chronic or acute GvHD, nor any association between PK parameters and severity of diarrhea [6].

GCV PK data on cystic fibrosis lung transplant recipients is scarce, but GCV PK and exposure following VGCV administration were apparently not modified despite gastrointestinal modifications in this population (acid production, gut motility and pancreatic insufficiency) [22].

Children

Seventeen PK studies including 33 [10-119] patients aged between 0 and 20.5 years were selected (Table 1). Patients were transplanted for kidney (13/17 studies, 76.5%), liver (58.8%), heart (47.1%), kidney-liver (29.4%), SCT (17.6%), lung, kidney-pancreas, intestine or pancreas (5.9%)(of note, some of these studies included several type of organs transplanted). The pharmacokinetic models developed and their parameters are presented in Table 2.

Populations PK models

Overall, 10 studies developed population PK models of VGCV and/or GCV in pediatric transplant recipients, including 5 encompassing several solid organ transplant types (kidney, liver, heart, lung, pancreas) [10,24,30–32], 2 studies in kidney transplant recipients [33,34], 1 in heart transplant recipients [35] and 1 study in SCT recipients (in addition to various SOT transplant recipients) [36]. The last study did not specify the type of transplant [37]. Compared to adult studies, GCV plasma PK was exclusively described using 2-compartment models with first-order absorption and first-order elimination and mostly (9/10 studies) with a lagtime to describe the hydrolyzation of VGCV into GCV. Allometric scaled bodysize (WT, BSA or height) to describe the influence of age was always used as a covariate of GCV CL and almost always of volumes of distribution. As previously described in adults, CrCL (using Cockcroft and Gault or modified Schwartz formula) or serum creatinine were always used as determinants of GCV CL. No study found a relation between the type of solid organ transplant and GCV PK parameters. The percentages of models including each covariate are summarized in Figure 1B. Accordingly, CrCL and bodysize, especially bodyweight, should always be considered for dosing calculation.

Interindividual variability

IV GCV

A high interindividual variability in GCV PK parameters and exposure was commonly observed in pediatric transplant recipients. On the one hand, the administration of similar dosing of GCV resulted in large variations of GCV exposure (CV for AUC_{0-12h}/C_0 of 41.5%/78.7% and 49.3%/62.6% for oral and IV GCV, respectively) [38]. On the other hand, a large range of IV GCV dosing was necessary to attain C_0 targets (dosing of 41.6 ± 33.7 mg/kg/day and 83.1 ± 67.3 mg/kg/day required to attain C_0 of 0.5mg/L and 1mg/L, respectively in 9 patients) [39]. Moreover, in pediatric patients, IV GCV is commonly administered using the adult dose of 5mg/kg, twice a day for treatment and daily for prophylaxis. However, one simulation study showed that the 5mg/kg dosing regimen led to underexposure (median GCV AUC_{0-24h} of 18.2 and 36.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ for 5mg/kg/24h and 5mg/kg/12h, respectively in children from 0 to 16 years), especially in the youngest patients, while a WT-CrCL-based algorithm ($\text{mg} = 3 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$, based on the bioavailability of VGCV) would provide sufficient and similar exposure across age groups (Figure 2D) [40]. These results are consistent with a POPPK study which simulated different GCV WT-based dosing regimens in different age-groups and showed that a dosing of 7.5mg/kg/12h in 0-6 year-old children is necessary to achieve exposure similar to 5mg/kg/12h in children 6-18 years [36].

Oral VGCV

Across the years, several dosing regimens for VGCV have been proposed and recommended to overcome physiological variations in the pediatric population and reduce exposure variability. VGCV dosing was initially calculated using a BSA-normalization equation based on the adult dose (approximately $520\text{mg}/\text{m}^2$). However, the BSA-based dosing regimen resulted in underexposure in the youngest children with a GCV AUC twice lower in kidney and liver transplant recipients ≤ 5 years of age [10] (Figure 2C). In a small study on 11 patients, a larger

range of VGCV doses (1120 ± 1006 mg/m²/day, corresponding to 38.4 ± 37.4 mg/kg/day) was necessary to attain the C₀ target of 0.5mg/L [39].

The CrCL, estimated using the modified Schwartz formula [8] was then included in the manufacturer's recommended dosing equation, and most PK studies have reported or simulated VGCV dose following these recommendations [30,31,34,35,41]. Among them, only a few studies assessed the relationship between age and exposure or did include very young children and they reported that young patients and neonates had higher GCV AUC than elder children [30,31,35]. The FDA also notified the risk of overdosing with the BSA-based algorithm in children with a low WT, low BSA and/or below the normal serum creatinine. Therefore, a CrCL upper limit of 150mL/min/1.73m² and a maximum VGVC dose of 900 mg were set in pediatric dosing recommendations [42]. Similarly, Peled et al. reported that the manufacturer's recommended dosing regimen (including the FDA warning about maximum CrCL) led to up to 3-times higher VGCV doses in infants than the WT-based dosing regimen they used ($p=0.002$) [43]. In a PK simulation study, a slightly modified equation following this formula: dose (mg) = 6 x BSA x CrCL did not result in better AUC target achievement ($AUC_{0-24h}=40-60\mu\text{g.h/mL}$). Actually, the distribution of AUC_{0-24h} shifted toward lower levels, increasing the number of patients underexposed [32]. In addition, this study included only a limited number of infants under 6 months of age. Finally, a physiologically-based pharmacokinetic model developed in adults and children and extended to neonates suggested that physiological differences with older children are minor [32,44].

Despite the FDA and manufacturer's recommendations, the WT-based dosing regimen was still administered in a few studies resulting in contradictory conclusions [36,43,45]. Some studies stated that WT-based regimen led to underexposure compared with BSA-CrCL based regimen, particularly among young children. In a small cohort of 13 children aged 0.6 to 17.3 years

receiving 17mg/kg per dose, lower GCV exposure was observed in the youngest ($AUC_{0-24h} = 19.1 \mu\text{g.h/mL}$ vs. $41.9 \mu\text{g.h/mL}$ in < 9 years and > 9 years, respectively) [43]. Moreover, a simulation study showed that WT-based dosing (Villeneuve and Åsberg algorithm [31,45]) led to underexposure, especially in the youngest patients, while therapeutic exposure was best achieved with BSA/CrCL-based dosing [40].

Some other stated that WT-based regimen provide optimal exposure while BSA-CrCL-based dose led to overexposure. In a study of 22 infants aged 7 to 48 months receiving 14-16mg/kg, optimal exposure was obtained in half of them, whereas the manufacturer's recommended dose ($\text{mg} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CrCL}$) would have resulted in overexposure in 19 of them [45]. Furthermore, a study of 50 patients receiving 10mg/kg twice daily, showed through simulations that higher doses were necessary in the youngest children to achieve similar probability of target achievement (40mg/kg/day in $0- < 6$ years and 30mg/kg/day in $12-18$ years) and that the use of the FDA-dosing regimen would have led to a high percentage of overexposure for the $0- < 6$ years and underexposure for the $12-18$ years [36]. Finally, they recommended different WT-based dosing strategies depending on age (0-2 years, 2-6 years, 6-12 years and 12-18 years) and CrCL [36]. Nevertheless, WT-based dosing is still employed since it is the easiest in clinical practice. Overall, these studies suggest that none of the standard dosing regimens proposed has suppressed the differences in ganciclovir exposure between age groups and that age should be considered for the calculation of VGCV dose.

Exposure - effect relationships

Efficacy

Adults

Twenty PK-PD studies assessing the efficacy of GCV were found. Patients received GCV as universal prophylaxis in 13 studies, preemptive therapy in 11 studies and treatment of CMV

disease in 9 studies. The characteristics of the adult patients included in pharmacokinetics-pharmacodynamics or exposure-efficacy/toxicity studies are presented in Tables 1 and 3, respectively.

Solid organ transplant

Some studies investigating the exposure/effect relationships used a GCV C_0 threshold from 0.06 to 3.0 mg/L (depending on the studies) as a surrogate of efficacy. However, none of them showed strong relationships between C_0 and CMV viral clearance. Indeed, Gagermeier et al. found, in their retrospective study, delayed GCV response (improvement in symptoms and a eradication of CMV VL occurring more than 14 days after initiation of GCV treatment) despite “therapeutic” C_0 levels ($C_0 = 2.2 [1.17-5.80]$ mg/L) [46]. Additionally, Ritchie et al. using univariate logistic regression did not find significant associations between peak ($C_{max} = 3.0-12.5$ mg/L) or trough concentrations ($C_0 = 1.0-3.0$ mg/L) and the rates of undetectable / reduced CMV viremia, or improvement in clinical conditions [47].

Other studies investigated GCV $AUC_{0-12/24h}$ as a surrogate efficacy marker. A randomized multicenter prospective study by Wiltshire et al. showed that GCV systemic exposure after oral VGCV was 1.65 times higher than with oral GCV (AUC_{0-24h} : $46.3 \pm 15.2 \mu\text{g.h/mL}$ vs. AUC_{0-24h} : $28.0 \pm 10.9 \mu\text{g.h/mL}$, respectively). This higher exposure was associated with a lower incidence of CMV viremia incidence between the 2 groups during the prophylactic period (VGCV: 2.9% vs. GCV: 10.4%, $p=0.001$). Moreover, they found a decreased incidence of CMV viremia breakthrough on day 100 post-transplant with an incidence = 1.3% when GCV $AUC_{0-24h} = 50.0 \mu\text{g.h/mL}$ while an $AUC_{0-24h} = 25.0 \mu\text{g.h/mL}$ was associated with a risk of breakthrough viremia 8-times higher. However, they did not find any association between systemic exposure to GCV and the risk of developing CMV disease over the first 12 months post-transplantation [12,23]. These results were confirmed by Padulles et al., who observed that patients with $AUC_{0-24h} =$

40-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ were more likely to have a shorter time to CMV clearance, less CMV viremia breakthrough and less recurrence of CMV disease [48].

It should be noted that the baseline viral load has also been associated with GCV efficacy. A single-center single-arm prospective study by Caldes et al. showed statistically significant lower baseline viral load in patients with viral eradication compared with those with viral persistence (median/range of 33,250 [3,940-227,000] copies/mL vs. 200,000 [31,800-517,000] copies/mL, $p=0.025$). A weak tendency to a shorter time to CMV clearance was also observed in the group with low baseline viral load (baseline viral load $< 100,000$ copies/mL) [49].

Stem Cell Transplant

Only 4 studies focused on the efficacy of IV GCV and VGCV used as preemptive therapy after SCT transplantation. Among them, 2 studies looked at the AUC_{0-t} as a surrogate of efficacy, but neither of them observed a significant relationship between GCV AUC and efficacy outcomes [16,29]. One study used C_0 as a surrogate of efficacy and found that achieving $C_0 > 0.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ as a target was not consistently associated with CMV viremia clearance [50]. Indeed, among 9 patients with CMV viral clearance, 3 had median GCV $C_0 < 0.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ whereas 4 patients had CMV viral persistence despite $C_0 > 0.6 \mu\text{g}/\text{mL}$ (median $C_0 = 5.80, 2.57, 1.17$ and $5.48 \mu\text{g}/\text{mL}$). Finally, another study found using multivariate analysis a higher risk of poor outcome in patients with $C_{\text{max}} < 8.37 \mu\text{g}/\text{mL}$ or $> 11.86 \mu\text{g}/\text{mL}$ [51].

VGCV reduced dosing

Dose reduction seems to be safe and effective in intermediate/high-risk renal and intermediate-risk liver transplant recipients [52–54]. On the contrary, VGCV high dose (900mg) seems to be more effective in intermediate risk transplant recipients with no difference in adverse events incidence [55]. However, these studies used retrospective data in universal prophylaxis only

and no exposure data were available. Further investigations are needed to determine whether VGCV reduced dosing is as effective and safer than the actual recommendation.

Children

Due to the lack of pharmacodynamic studies in children, the surrogate efficacy target determined in adult ($AUC_{0-24h}=40-60\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) has been extrapolated for the prevention of CMV disease in children. Overall, 5 PK studies explored the efficacy of GCV in pediatric SOT recipients and none in SCT recipients [30,38,41,43,45] (Table 3). Contradictory results were reported. In preemptive therapy, CMV viral clearance was observed despite $AUC_{0-24h} < 40\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ [38,41], whereas in universal prophylaxis, breakthrough CMV viremia was almost systematically associated with $AUC_{0-24h} < 40\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ [43,45].

Safety

Adults

Solid organ transplant

Myelotoxicity including leucopenia, neutropenia and lymphopenia is the most frequent adverse event investigated in exposure/effect studies. Most of the studies assessed the relationship between GCV AUC_{0-24h} and myelotoxicities (Table 3, Figure 3).

The incidence of leukopenia, lymphopenia and neutropenia was evaluated in 240 patients using logistic regression, showing an increased probability of developing leukopenia and neutropenia with higher GCV exposure (at 4 months post-transplantation, incidence of leukopenia of 40% and 50% for $AUC_{0-24h} = 34.0\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ and $62.0\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectively; incidence of neutropenia of 15% and 20% for $AUC_{0-24h} = 39.0\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ and $61.0\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectively) [12]. Another study performed in 120 patients showed a weak tendency towards an increased probability of developing leukopenia and lymphopenia with increased GCV exposure [13]. Finally, a study

in 120 adult patients showed a probability of leukopenia of 10% and 30% and a probability of neutropenia of 10% and 20% when GCV AUC_{0-24h} was 40-60µg.h/mL and 80-120µg.h/mL, respectively [40]. Only one study assessed the association between the intracellular concentrations of GCV, GCV-monophosphate (GCV-MP) and GCV-triphosphate (GCV-TP) (C_{max}, C_{min} and AUC_{0-5h}) and the evolution of the neutrophil count under treatment. Univariate analyses found significant association for the 3 exposure markers of IC GCV-TP, whereas multivariate analysis showed that only the AUC_{0-5h} was significantly associated with the decrease in neutrophil count ($\beta = -0.0019 \pm 5.10^{-4}$ ($p < 0.01$; $r_{\text{Spearman}} = -0.64$)). [56].

Regarding the incidence of anemia, a significant association was observed with GCV overexposure: 51.9% and 26.6% of patients developed anemia with an AUC_{0-24h} > 50µg.h/mL and AUC_{0-24h} < 50µg.h/mL, respectively ($p = 0.010$) [48]. Another study observed that the incidence of anemia was significantly higher in the GFR=26-39mL/min group compared with the GFR=40-59mL/min and GFR≥60mL/min groups, with incidences 50%, 17% and 24%, respectively ($p = 0.01$) [26]. However, even if the GFR=26-39mL/min group had the highest AUC_{0-24h} and C₀ values and the highest incidence of AEs, GCV exposure was not associated with the rate of AEs. Finally, a study found, using logistic regression, a probability of anemia 3-times higher when GCV AUC_{0-24h} was 80-120µg.h/mL compared with 40-60µg.h/mL [40].

In contrast, 2 studies did not find a significant relationship between GCV AUC and the occurrence of hematological toxicities during prophylaxis [20,23], and 3 others between C_{max} or C₀ and the incidence of hematological abnormalities, nephrotoxicity or neurotoxicity [11,47,51].

Stem Cell Transplant

We found no study that assessed the relationships between GCV exposure (using AUC_{0-24h} , C_{max} or C_0) and GCV toxicities in SCT patients.

Children

Among the 8 PK studies of IV GCV and VGCV in pediatric SOT recipients with adverse events data reported, 1 study showed higher probabilities of anemia and neutropenia with increased GCV AUC_{0-24h} [40], 5 of them did not study the relationship with GCV exposure, and observed a low proportion of GCV-related AEs [10,30,35,38,43] and 2 studies did not observe any AEs or GCV-related AEs [41,45].

Therapeutic Drug monitoring

Relevance of clinical pharmacokinetic monitoring

Adults

The relevance of GCV TDM in adult transplant recipients remains controversial. It is not fully recommended in clinical practice due to the lack of relationships between GCV concentrations (C_{max} and C_0) and safety/toxicity. The monitoring of therapeutic efficacy is then commonly performed using the clearance of CMV or decreased viral load [57,58]. Moreover, POPPK studies and simulations showed a high probability of target achievement (using $AUC_{0-24h} = 40-60\text{mg}\cdot\text{h/L}$ as the surrogate efficacy target) in patients with normal renal function using the IV GCV and VGCV recommended doses.

However, as previously described, a wide range of exposure is observed, especially in patients with low GFR (Figure 2), so that TDM could be useful to enhance the proportion of patients attaining the surrogate efficacy target. Additionally, many studies and case reports also recommended TDM in case of treatment failure or suspected resistance to GCV [59–61].

Moreover, in SCT recipients, grade I-II intestinal GvHD, equivalent VGCV exposure compared to health patients was observed unlike the biopsy-proven grade III intestinal GvHD which appeared to be associated with malabsorption in 1 patient. In this later group, VGCV TDM should be required to ensure proper VGCV exposure.

Children

In pediatric transplant recipients, a high interindividual variability of exposure parameters (C_0 and AUC) was commonly observed and the probability of target achievement is largely lower than in adult patients and highly variable considering age, BSA and renal function. Consistently, recommended doses led to a very high variability in GCV exposure and variable doses are necessary to achieve target exposure [38,39]. Moreover, for enteral VGCV, despite an equation taking account of BSA and eGFR, many studies found a low proportion of patients attaining the surrogate efficacy target and a risk of overexposure in the youngest (Figure 4) [30,31,35]. Finally case reports confirmed the utility of TDM for GCV/VGCV in pediatrics [62,63].

Trough concentrations versus AUC

In exposure/effects relationships studies, only AUC_{0-24h} was significantly associated with GCV efficacy and safety [12,13,46]. Few studies assessed the relationship between C_0 and AUC_{0-24h} , and a large range of correlation coefficient between C_0 and AUC_{0-24h} is observed : 0.27-0.61 [61,64–67]. The TDM of GCV is then commonly performed based on the estimation of the AUC_{0-24h} .

Limited Sampling Strategy

Determining the AUC_{0-24h} using the reference trapezoidal method is challenging because it requires many blood samples. Few studies have developed maximum a posteriori Bayesian estimators (MAP-BE) based on limited sampling strategies (LSS) to determine GCV AUC_{0-24h} (Table 4).

Adults

In adult transplant recipients, 3 studies developed LSS for the determination of GCV AUC_{0-24h} after oral VGCV or IV GCV [15,67,68]. The first one developed a LSS for SOT recipients treated either with VGCV or IV GCV based on 3 sampling windows (0.5-1.5h, 4-5h, 6-8h) using POPPK modeling and Bayesian estimation. The LSS was evaluated based on PK parameters (CL and V) estimation precision and no internal or external validation was performed [68]. The second study did not develop POPPK models but used multiple linear regression between 2 or 3 sampling times and the trapezoidal AUC_{0-24h} measured from full profiles, and validated the resulting equation in an independent dataset obtained by data splitting [67]. The last study was performed in Chinese kidney transplant recipients treated with VGCV and developed Bayesian estimation that, together with the (0h, 2h, 4h) LSS, yielded good performances [15]. None of these studies selected the same LSS however.

Children

In pediatric transplant recipients, 3 studies developed LSSs for GCV AUC_{0-24h} estimation after oral VGCV or IV GCV administration [45,65,66]. One LSS using 3 PK samples at 0, 2 and 4 hours post-dose fed a MAP-BE for children, specifically for enteral VGCV in kidney transplant recipients. It showed good performances in both the development and independent validation datasets ($MPE_{dev} = 2.6 \pm 7.7\%$, $MAPE_{dev} = 5.5 \pm 5.9\%$; $MPE_{val} = 3.1 \pm 13.8\%$, $MAPE_{val} = 10.5 \pm 9.1\%$) [65]. Another study assessed the correlation between AUC_{0-24h} and single concentrations

or 2-point estimated AUCs and determined that the 2-point trapezoidal AUC_{2-5h} was well correlated with the 4 points trapezoidal AUC_{0-24h} ($R^2=0.846$). They developed a formula for the calculation of GCV AUC_{0-24h} based on trapezoidal AUC_{2-5h} but no validation was performed [45]. In the last, we developed 2 LSS-based MAP-BEs for oral VGCV and IV GCV s using 3 PK samples at 1, 2, 6 hours and 1, 2, 3 hours, respectively, in both solid organ and stem cell transplant recipients. These MAP-BEs were thoroughly validated in 3 independent datasets and showed good performances encouraging us to develop a webservice for the therapeutic drug monitoring of GCV/VGCV, available at <https://pharmaco.chu-limoges.fr/> [66].

Conclusion

The pharmacokinetics of GCV and VGCV have been well described in children and adults. It shows a high interindividual variability, partly explained by renal function and age. The pharmacodynamics of GCV has been less well described, especially in pediatrics. The commonly accepted surrogate efficacy marker is GCV AUC_{0-24h} and its presumed therapeutic target range (AUC_{0-24h} 40-60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) would not be attained in a majority of patients. The probability of target attainment could be improved by using AUC-based dose adjustment using maximum a posteriori Bayesian estimators and limited sampling strategies.

Highlights

- What is the current knowledge on the topic?

Studies about ganciclovir and valganciclovir PK-PD relationships in transplant recipients show controversies about the exposure markers to use for individual dose adjustment.

- What question did this study address?

We performed an extensive literature review of GCV and VGCV PK, PD and TDM in adult and pediatric solid organ or stem cell transplant recipients

- What does this study add to our knowledge?

GCV AUC_{0-24h} would be the best surrogate efficacy and toxicity marker, although it has not been confirmed in a prospective, comparative clinical trial so far.

- How might this change clinical pharmacology or translational science?

GCV AUC_{0-24h} estimation by means of a limited blood sampling strategy may help to improve individual dose adjustment, hence benefit-risk balance

Author contributions: BF performed the research. BF and JBW wrote the manuscript. JA, PM and PO contributed to manuscript writing.

References

1. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB, et al. Valganciclovir Results in Improved Oral Absorption of Ganciclovir in Liver Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:2811–5.
2. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation: Transplantation. 2018;102:900–31.
3. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 0:e13512.
4. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. 2009;113:10.
5. Singh N. Preemptive Therapy Versus Universal Prophylaxis with Ganciclovir for Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;32:742–51.
6. Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, Emmanouilides C, Shaw LM, Lange WR, et al. Pharmacokinetics of Ganciclovir after Oral Valganciclovir versus Intravenous Ganciclovir in Allogeneic Stem Cell Transplant Patients with Graft-versus-Host Disease of the Gastrointestinal Tract. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12:635–40.
7. Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *New England Journal of Medicine*. 1987;317:1098.
8. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*. 1987;34:571–90.
9. Genentech, Inc. Valcyte monography [Internet]. 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf

10. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2010;12:195–203.
11. Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH. Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69:389–94.
12. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79:1477–83.
13. Welker H, Farhan M, Humar A, Washington C. Ganciclovir Pharmacokinetic Parameters Do Not Change When Extending Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis From 100 to 200 Days: *Transplantation.* 2010;90:1414–9.
14. Tängdén T, Cojutti PG, Roberts JA, Pea F. Valganciclovir Pharmacokinetics in Patients Receiving Oral Prophylaxis Following Kidney Transplantation and Model-Based Predictions of Optimal Dosing Regimens. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:1399–405.
15. Chen B, Hu S-S, Rui W-B, An H-M, Zhai X-H, Wang X-H, et al. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimation of the Area Under the Concentration-Time Curve for Ganciclovir in Adult Chinese Renal Allograft Recipients After Valganciclovir Administration. *J Clin Pharmacol.* 2021;61:328–38.
16. Lim ZY, Cook G, Johnson PR, Parker A, Zuckerman M, Marks D, et al. Results of a phase I/II British Society of Bone Marrow Transplantation study on PCR-based pre-emptive therapy with valganciclovir or ganciclovir for active CMV infection following alemtuzumab-based reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia Research.* 2009;33:244–9.
17. Sugawara M, Huang W, Fei Y-J, Leibach FH, Ganapathy V, Ganapathy ME. Transport of valganciclovir, a ganciclovir prodrug, via peptide transporters PEPT1 and PEPT2. *Journal of*

pharmaceutical sciences. 2000;89:9.

18. Shepp DH, Dandliker PS, de Miranda P, Burnette TC, Cederberg DM, Kirk LE, et al. Activity of 9-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxymethyl]guanine in the treatment of cytomegalovirus pneumonia. *Ann Intern Med.* 1985;103:368–73.

19. Fletcher C, Sawchuk R, Chinnock B, de Miranda P, Balfour HH. Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40:281–6.

20. Perrottet N, Csajka C, Pascual M, Manuel O, Lamoth F, Meylan P, et al. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir in Solid-Organ Transplant Recipients Receiving Oral Valganciclovir. *AAC.* 2009;53:3017–23.

21. Wiltshire H, Hirankarn S, Farrell C, Paya C, Pescovitz MD, Humar A, et al. Pharmacokinetic Profile of Ganciclovir After its Oral Administration and From its Prodrug, Valganciclovir, in Solid Organ Transplant Recipients: Clinical Pharmacokinetics. 2005;44:495–507.

22. Lefeuvre S, Chevalier P, Charpentier C, Zekkour R, Havard L, Benammar M, et al. Valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in thoracic transplant patients: retrospective study of efficacy, safety, and drug exposure: Valganciclovir prophylaxis in transplantation. *Transplant Infectious Disease.* 2010;12:213–9.

23. Paya C, Humar A, Dominguez E, Washburn K, Blumberg E, Alexander B, et al. Efficacy and Safety of Valganciclovir vs. Oral Ganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2004;4:611–20.

24. Vezina HE, Brundage RC, Balfour HH. Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis in paediatric and adult solid organ transplant recipients: Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis after transplantation. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2014;78:343–52.

25. Exela Pharma Sciences. Ganciclovir monography [Internet]. 2017. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2093471bl.pdf

26. Manuel O, Pascual M, Perrottet N, Lamoth F, Venetz J-P, Decosterd LA, et al. Ganciclovir exposure under a 450 mg daily dosage of valganciclovir for cytomegalovirus prevention in kidney transplantation: a prospective study: Fixed dose of valganciclovir. *Clinical Transplantation*. 2010;24:794–800.
27. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, Watanabe T, Shoda E, Motokura T, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir in haematopoietic stem cell transplantation recipients with or without renal impairment. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1004–7.
28. Caldés A, Colom H, Armendariz Y, Garrido MJ, Troconiz IF, Gil-Vernet S, et al. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir after Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir Administration in Solid Organ Transplant Patients Infected with Cytomegalovirus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53:4816–24.
29. Einsele H. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107:3002–8.
30. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, et al. Valganciclovir Dosing According to Body Surface Area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:636–43.
31. Åsberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatric Transplantation*. 2014;18:103–11.
32. Jorga K, Chavanne C, Frey N, Lave T, Lukacova V, Parrott N, et al. Bottom-up Meets Top-down: Complementary Physiologically Based Pharmacokinetic and Population Pharmacokinetic Modeling for Regulatory Approval of a Dosing Algorithm of Valganciclovir in Very Young Children. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100:761–9.
33. Zhao W, Baudouin V, Zhang D, Deschênes G, Guellec CL, Jacqz-Aigrain E. Population

Pharmacokinetics of Ganciclovir Following Administration of Valganciclovir in Paediatric Renal Transplant Patients: *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48:321–8.

34. Facchin A, Elie V, Benyoub N, Magreault S, Maisin A, Storme T, et al. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir after Valganciclovir Treatment in Children with Renal Transplant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e01192-19, /aac/63/12/AAC.01192-19.atom.

35. Bradley D, Moreira S, Subramoney V, Chin C, Ives J, Wang K. Pharmacokinetics and Safety of Valganciclovir in Pediatric Heart Transplant Recipients 4 Months of Age and Younger: *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2016;35:1324–8.

36. Franck B, Woillard J, Théorêt Y, Bittencourt H, Demers E, Briand A, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;bcp.14719.

37. Nguyen T, Oualha M, Briand C, Bendavid M, Béranger A, Benaboud S, et al. Population Pharmacokinetics of Intravenous Ganciclovir and Oral Valganciclovir in a Pediatric Population To Optimize Dosing Regimens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65.

38. Zhang D, Lapeyraque A-L, Popon M, Loirat C, Jacqz-Aigrain E. Pharmacokinetics of ganciclovir in pediatric renal transplant recipients. *Pediatric Nephrology*. 2003;18:943–8.

39. Vethamuthu J, Feber J, Chretien A, Lampe D, Filler G. Unexpectedly high inter- and inpatient variability of Ganciclovir levels in children. *Pediatric Transplantation*. 2007;11:301–5.

40. Jorga K, Reigner B, Chavanne C, Alvaro G, Frey N. Pediatric Dosing of Ganciclovir and Valganciclovir: How Model-Based Simulations Can Prevent Underexposure and Potential Treatment Failure. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8:167–76.

41. Launay E, Théorêt Y, Litalien C, Duval M, Alvarez F, Lapeyraque A-L, et al. Pharmacokinetic Profile of Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients: *The Pediatric*

Infectious Disease Journal. 2012;31:405–7.

42. FDA. FDA Drug Safety Communication: New dosing recommendations to prevent potential Valcyte (valganciclovir) overdose in pediatric transplant patients | FDA [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 29]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-dosing-recommendations-prevent-potential-valcyte-valganciclovir#ds>

43. Peled O, Berkovitch M, Rom E, Bilavsky E, Bernfeld Y, Dorfman L, et al. Valganciclovir Dosing for Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Solid-organ Transplant Recipients: A Prospective Pharmacokinetic Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36:745–50.

44. Lukacova V, Goelzer P, Reddy M, Greig G, Reigner B, Parrott N. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Ganciclovir and Its Prodrug Valganciclovir in Adults and Children. *AAPS J*. 2016;18:1453–63.

45. Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, Kemna M, Law Y, Nemeth T, et al. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplantation*. 2013;17:80–5.

46. Gagermeier JP, Rusinak JD, Lurain NS, Alex CG, Dilling DF, Wigfield CH, et al. Subtherapeutic ganciclovir (GCV) levels and GCV-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:941–50.

47. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, Crow SA, Dierkhising RA, Jannetto PJ, et al. Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical Efficacy and Patient Safety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63:10.

48. Padullés A, Colom H, Bestard O, Melilli E, Sabé N, Rigo R, et al. Contribution of Population Pharmacokinetics to Dose Optimization of Ganciclovir-Valganciclovir in Solid-Organ Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:1992–2002.

49. Caldés A, Gil-Vernet S, Armendariz Y, Colom H, Pou L, Niubó J, et al. Sequential treatment

of cytomegalovirus infection or disease with a short course of intravenous ganciclovir followed by oral valganciclovir: efficacy, safety, and pharmacokinetics: IV ganciclovir followed by valganciclovir for CMV infection in SOT. *Transplant Infectious Disease*. 2009;12:204–12.

50. Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of Trough Plasma Ganciclovir Levels and Peripheral Blood Cytomegalovirus (CMV)-Specific CD8⁺ T Cells To Predict CMV DNAemia Clearance in Preemptively Treated Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5602–5.

51. Galar A, Valerio M, Catalán P, García-González X, Burillo A, Fernández-Cruz A, et al. Valganciclovir—Ganciclovir Use and Systematic Therapeutic Drug Monitoring. An Invitation to Antiviral Stewardship. *Antibiotics*. 2021;10:77.

52. Gabardi S, Asipenko N, Fleming J, Lor K, McDevitt-Potter L, Mohammed A, et al. Evaluation of Low- Versus High-dose Valganciclovir for Prevention of Cytomegalovirus Disease in High-risk Renal Transplant Recipients. *Transplantation*. 2015;99:1499–505.

53. Khan S, Sullivan T, Ali M, Dunn D, Patel G, Huprikar S. Low-dose valganciclovir for cytomegalovirus prophylaxis in intermediate-risk liver transplantation recipients. *Liver Transpl*. 2018;24:616–22.

54. Heldenbrand S, Li C, Cross RP, DePiero KA, Dick TB, Ferguson K, et al. Multicenter evaluation of efficacy and safety of low-dose versus high-dose valganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in donor and recipient positive (D+/R+) renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:904–12.

55. Hunt J, Chapple KM, Nasar A, Cherrier L, Walia R. Efficacy of low-dose valganciclovir in CMV R+ lung transplant recipients: a retrospective comparative analysis. *Multidiscip Respir Med*. 2021;16:706.

56. Billat P-A, Woillard J-B, Essig M, Sauvage F-L, Picard N, Alain S, et al. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association

with haematological toxicity? *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:484–9.

57. Scott JC, Partovi N, Ensom MHH. Ganciclovir in Solid Organ Transplant Recipients: Is There a Role for Clinical Pharmacokinetic Monitoring? *Therapeutic Drug Monitoring.* 2004;26:68–77.

58. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:399–418.

59. Bedino G, Esposito P, Bosio F, Corradetti V, Valsania T, Rocca C, et al. The role of therapeutic drug monitoring in the treatment of cytomegalovirus disease in kidney transplantation. *Int Urol Nephrol.* 2013;45:1809–13.

60. Märtson A-G, Touw D, Damman K, Bakker M, Lansink-Hartgring AO, Alffenaar J-WC. Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring: A Case Series. *Ther Drug Monit.* 2019;41:4.

61. Märtson A-G, Edwina AE, Burgerhof JGM, Berger SP, de Joode A, Damman K, et al. Ganciclovir therapeutic drug monitoring in transplant recipients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;76:2356–63.

62. Stockmann C, Sherwin CMT, Knackstedt ED, Hersh AL, Pavia AT, Spigarelli MG. Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Infections Among Immunocompromised Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5:231–2.

63. Autmizguine J, Théoret Y, Launay L, Duval M, Rousseau C, Tapiéro B, et al. Low systemic ganciclovir exposure and preemptive treatment failure of cytomegalovirus reactivation in a transplanted child. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* *J Popul Ther Clin Pharmacol;* 2011;18:257–60.

64. Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with

- cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11:205–19.
65. Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of Valganciclovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Pediatric Kidney Transplant Patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2012;34:326–30.
66. Franck B, Autmizguine J, Åsberg A, Théorêt Y, Marquet P, Ovetchkine P, et al. Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2021; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40262-021-01034-w>
67. Rui W-B, An H-M, Shao K, Zhai X-H, Lu J-Q, Hu S-S, et al. Limited sampling strategy for the estimation of the area under the concentration-time curve for ganciclovir in Chinese adult renal allograft recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75:677–86.
68. Padullés Caldés A, Colom H, Caldes A, Cerezo G, Torras J, Grinyó JM, et al. Optimal sparse sampling for estimating ganciclovir/valganciclovir AUC in solid organ transplant patients using NONMEN. *Ther Drug Monit*. 2014;36:371–7.
69. Fortún Abete J, Martín-Dávila P, Moreno S, Quijano Y, de Vicente E, Pou L. Pharmacokinetics of Oral Valganciclovir and Intravenous Ganciclovir Administered to Prevent Cytomegalovirus Disease in an Adult Patient Receiving Small-Intestine Transplantation. *AAC*. 2004;48:2782–3.
70. Pescovitz MD, Jain A, Robson R, Mulgaonkar S, Freeman R, Bouw MR. Establishing Pharmacokinetic Bioequivalence of Valganciclovir Oral Solution Versus the Tablet Formulation. *Transplantation Proceedings*. 2007;39:3111–6.
71. Chamberlain CE, Penzak SR, Alfaro RM, Wesley R, Daniels CE, Hale D, et al. Pharmacokinetics of Low and Maintenance Dose Valganciclovir in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2008;8:1297–302.
72. Perrottet N, Manuel O, Lamothe F, Venetz J-P, Sahli R, Decosterd LA, et al. Variable viral

clearance despite adequate ganciclovir plasma levels during valganciclovir treatment for cytomegalovirus disease in D+/R- transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2010;10:2.

73. Luck S, Lovering A, Griffiths P, Sharland M. Ganciclovir treatment in children: evidence of subtherapeutic levels. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2011;37:445–8.

74. Kiser TH, Fish DN, Zamora MR. Evaluation of valganciclovir pharmacokinetics in lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2012;31:159–66.

75. Trevillyan J, Angus P, Shelton E, Whitlam J, Ierino F, Pavlovic J, et al. Electronic Estimations of Renal Function Are Inaccurate in Solid-Organ Transplant Recipients and Can Result in Significant Underdosing of Prophylactic Valganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:4058–60.

76. Krens SD, Hodiament CJ, Juffermans NP, Mathôt RAA, van Hest RM. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir in Critically Ill Patients: Therapeutic Drug Monitoring. *2020;42:295–301.*

77. Jarrell AS, Crow JR, Strout SE, Kruer RM, Toman LP, Dioverti-Prono MV, et al. Valganciclovir Dosing for Cytomegalovirus Prophylaxis in Solid-organ Transplant Recipients on Continuous Veno-venous Hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2021;73:101–6.

78. Acosta EP, Brundage RC, King JR, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, et al. Ganciclovir Population Pharmacokinetics in Neonates Following Intravenous Administration of Ganciclovir and Oral Administration of a Liquid Valganciclovir Formulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81:867–72.

Table 1: Characteristics of the studies and patients enrolled

Type of patients	Type of study	Population (n)	Molecule	Indication	Dosing regimen	Graft type (n)	Sex (% male)	Age (years)	Bodysize	Creatinine clearance
Fishman 2000 [11] Adult	Prospective trial	44 + 25	IV GCV	Prophylaxis + Preemptive therapy + Treatment	Scr<2.0mg/dL: GCV 5mg/kg/q12h Scr=2-3mg/dL: GCV 5mg/kg/q24h Scr=3-5mg/dL: GCV 2.5mg/kg/q24h Scr>5.0mg/dL: GCV 5mg/kg/q48h	Liver Lung Kidney Heart	NK	NK	NK	NK
Pescovitz 2000 [1] Adult	Open label randomized, 4way crossover design	28	IV GCV + VGCV	Prophylaxis + Treatment	Treatment A: 1000mg oral GCV tid Treatment B: 450mg VGCV daily Treatment C: 900mg VGCV daily Treatment D: 5mg/kg IV GCV daily	Liver	75%	47.2±8.3	WT: 88.2±18.3	92.7±20.8 ^a
Zhang 2003 [38] Pediatric	Prospective PK study	11	IV GCV + PO GCV	Preemptive therapy	IV GCV: 5mg/kg twice daily for 15 days PO GCV: 50mg/kg twice daily for 3 months	Kidney	36%	11.0 ±3.9	NK	NK
Fortun-Abete 2004 [69] Adult	Case report	1	IV GCV + VGCV	Universal prophylaxis	IV GCV 5mg/kg daily 3-day washout period VGCV 900mg daily	Small intestine	0%	23	WT: 50	NK
Paya 2004 [23] Adult	prospective multicenter randomized double blind double dummy study	372 patients: - 245 VGCV - 127 GCV 364 patients ITT: - 239 VGCV - 125 GCV 299 patients PP	VGCV (+ oral GCV)	Universal Prophylaxis	Randomly assigned in a 2:1 - VGCV 900mg once daily - oral GCV 1g three time in a day From D10 through D100 post transplantation	Liver (183) Kidney (120) Heart (56) K-P (11) L-K (2)	VGCV: 73% GCV: 75%	VGCV: 45.7 ^b GCV: 45.3 ^b	VGCV: WT: 81.2 ^b GCV: WT: 84.2 ^b	VGCV: <40mL/min ^a : 53 (21.6%) 40-70mL/min ^a : 64 (26.1%) >70mL/min ^a : 126 (51.4%) Not done: 2 (0.8%) GCV: <40mL/min ^a : 27 (21.3%) 40-70mL/min ^a : 31 (24.4%) >70mL/min ^a : 67 (52.8%) Not done: 2 (1.6%)
Wiltshire 2005 [21]	Randomised, double blind study	240 patients: - 160 VGCV - 80 GCV	VGCV (+ oral GCV)	Universal Prophylaxis	VGCV 900mg daily or oral GCV 1000mg 3 times daily	Liver Heart Kidney	NK	NK	NK	NK

Adult						K-P				
Wiltshire 2005 [12] Adult	Randomised, double blind study	364 patients (analyse ITT): - 239 VGCV - 125 GCV	VGCV (+ oral GCV)	Universal Prophylaxis	VGCV 900mg daily or oral GCV 1000mg 3 times daily For 100 days	VGCV: Liver (118) Kidney (81) Heart (35) K-P (5) GCV: Liver (59) Kidney (39) Heart (21) K-P (6)	VGCV: 73% GCV: 74%	NK	VGCV: WT: 81.0 ^b GCV: WT: 84.2 ^b	NK
Asano-Mori 2006 [27] Adult	Prospective PK study	12	IV GCV	Preemptive therapy	Group A: 5mg/kg/day Group B: 2.5mg/kg/day	SCT	75%	50.5 [23-61]	WT: 57.5 [36.7-80]	Groupe A (n=7) 98.1 [74.9-142] ^{c,d} Groupe B (n=5) 59.1 [51.3-67.4] ^{c,d}
Einsele 2006 [29] Adult	Prospective, randomized, multicenter, crossover, open label, clinical trial	48 - 26 in group A - 22 in group B	IV GCV + VGCV	Preemptive therapy	Group A: D1-7: VGCV 900mg/q12h D8-14: IV GCV 5mg/kg/q12h Group B: D1-7: IV GCV 5mg/kg/q12h D8-14: VGCV 900mg/q12h	Allogeneic SCT	Gp A: 57.7% Gp B: 68.2%	Group A: 44.7 ±12.9 Group B: 44.9 ±12.6	Group A: BMI: 23.3 ±3.96 Group B: BMI: 23.2 ±3.39	NK
Winston 2006 [6] Adult	Prospective randomized 2-arms cross over study	22 patients	IV GCV + VGCV	Universal Prophylaxis	Single dose of 900mg of oral VGCV or 5mg/kg of IV GCV Wash out: 2-7 days Cross-over to the alternate study drug	Allogeneic SCT	73%	45 [23-63]	WT: 76 [52-107]	92 [45-182] ^a
Pescovitz 2007 [70] Adult	Multicenter open-label 3-way crossover study	23	VGCV	Universal Prophylaxis	900 mg daily Tablet or oral solution for 2 days followed by crossover to the other formulation	Kidney	52%	44 [24-68]	WT: 89.4 [49-129]	NK Inclusion criteria: estimated CrCl ≥60mL/min
Vethamut hu 2007 [39] Pediatric	Retrospective study	20	IV/PO GCV + VGCV	NK	IV GCV (9 patients): - 5mg/kg/day (1 patient) - 9.6 ±2.1mg/kg/day (8 patients) VGCV (15 patients): - 25.8 ±10.2mg/kg/day - 734 ±207mg/m ² /day	Kidney (17) SCT (1) Kidney/liver (1) Other ^{††} (1)	NK	All patients: 8.6 ±5.5 IV GCV: 5.6 ±4.4	NK	IV GCV: 101 ±23 ^e
Chamberlain 2008 [71]	Open label four-phase	9: - Phase I-II or III-IV: 6	IV GCV + VGCV	Universal Prophylaxis	I: IV GCV 2.5mg/kg q12h II: VGCV 900mg daily III: VGCV 450mg daily	Kidney	57%	I-II (n=7): 39 [29-54]	NK	Phase I: 66 [61-107] Phase II: 62 [60-68] Phase III: 64 [61-73]

Adult	crossover PK study	- Phase I-IV: 4			IV: oral GCV 1000mg q8h			III-IV (n=7): 39 [28-64]		Phase IV: 66 [56-102]
Caldes 2009 [28] Adult	Prospective clinical trial	20	VGCV + IV GCV	Preemptive therapy	GCV: 5mg/kg twice daily for 5 days VGCV: 900mg twice daily for 16 days	Kidney (10) Liver (5) Heart (5)	50%	55.7 ±11.8	WT: 66.2 ±12.9	57 ±25.3 ^a
Lefeuvre 2009 [22] Adult	Retrospective	32	VGCV	Universal Prophylaxis	IV GCV 5mg/kg twice a day then VGCV 900mg daily for 3-6 months in HTx for 8-12 months in LTx	Heart (11) Lung (7) Lung/CF (14)	73% 71% 50%	50 ±19 43 ±16 25 ±6	WT: 64 ±17 WT: 61 ±7 WT: 48 ±14	Scr: 119 ±30 Scr: 87 ±22 Scr: 81 ±19
Lim 2009 [16] Adult	Prospective multicenter open randomized phase I/II study	27	VGCV + IV GCV	Preemptive therapy	Group A: 900mg VGCV twice daily Group B: 5mg/kg GCV twice daily	SCT	56%	51 [34-68]	NK	NK
Perrottet 2009 [20] Adult	Prospective observational study	65	VGCV + IV GCV	Prophylaxis + Preemptive therapy + Treatment	Prophylaxis: VGCV 900mg daily for lung & heart VGCV 450mg daily for kidney Treatment: 900mg VGCV twice daily 5mg/kg GCV twice daily	Kidney (41) Heart (10) Lung (12) Liver (2)	69%	55 [18-70]	WT: 72 [46-115]	Scr: 108 [29-691]
Pescovitz 2009 [10] Pediatric	2 open label multicenter studies	46	VGCV + IV GCV	Universal Prophylaxis	Renal study: D1-D2: IV GCV 200mg/m ² D3: VGCV 260mg/m ² D4: VGCV 520mg/m ² Stratified dose reductions for impaired CrCl Liver study: D1-D12: IV GCV D13-D14: VGCV twice daily	Kidney (26) Liver (20)	65% 55%	12 [1-16] 2 [0-16]	WT: 32.4 [10.6-81.6] WT: 11.9 [5.7-56.9]	109.9 ±43.6 ^a 153.4 ±75.3 ^a
Vaudry 2009 [30] Pediatric	Phase II/III multicenter open label single dose level, non comparative study	63	VGCV	Universal prophylaxis	7 x BSA x CrCL ^f Once daily from D1-2 up to D100 post transplantation	Kidney (33) Liver (17) Heart (12) Kidney/liver (1)	54%	9 [0-16]	WT: 26 [5.2-91]	NK

Zhao 2009 [33] Pediatric	Clinical trial	22	VGCV	Universal Prophylaxis	>12years: 900mg once daily <12 years: adjusted according to C ₀	Kidney	50%	9 [3-17]	WT: 28 [12-76]	89 [41-118] ^f
Perrottet 2010 [72] Adult	Consecutive series of patients from POPPK study	7	VGCV	Preemptive therapy + Treatment	900-1800mg/day adjusted to calculated CrCL	Kidney (4) Liver (2) Heart (1)	86%	62 [46-68]	NK	NK
Caldes 2010 [49] Adult	Single-center, single-arm, prospective clinical trial	21	VGCV + IV GCV	Preemptive therapy + treatment	IV GCV: 5mg/kg twice daily for 5 days Then, VGCV: 900mg twice daily for 16 days	Kidney (10) Liver (6) Heart (5)	52%	54 ±11.6	WT: 67.4 ±13.7 BSA: 1.7 ±0.2	58 ±25.8 ^a
Manuel 2010 [26] Adult	Prospective observationnal study	36	VGCV	Universal Prophylaxis	VGCV 450mg once daily	Kidney	69%	54 [25-69]	WT: 75.5 [46-115]	50 [28-90] ^g
Welker 2010 [13] Adult	Multicenter double blind randomized placebo controlled phase III	120 patients: - 63 in group A - 57 in group B	VGCV	Universal Prophylaxis	Group A: VGCV 900mg daily during 100 days followed by placebo during 100 days Group B: VGCV 900mg daily during 200 days	Kidney	Gp A: 71% Gp A: 77%	Group A: 49 [17-77] Group B: 49 [23-72]	Group A: WT: 73.9 [43.3-104.8] Group B: WT: 80.7 [32.9-112.9]	Group A: 44.4 [13.2-101.8] ^a Group B: 42.1 [10.0-93.4] ^a
Luck 2011 [73] Pediatric	Single center observationnal retrospective study	129	NK**	NK**	NK**	NK**	NK**	NK**	NK**	NK**
Bedino 2012 [59] Adult	Case report	1 patient	VGCV + IV GCV	Treatment	IV GCV: 1.25-10mg/kg/day	Kidney	0%	47	WT: 56	NK
Launay 2012 [41] Pediatric	Prospective PK study	10	VGCV + IV GCV	Preemptive therapy	GCV: 5mg/kg twice daily until VL- VGCV: 7 x BSA x CrCL ^f once daily when VL-	Liver (3) Kidney (3) SCT (3) Heart (1)	80%	5.2 [8mth-13.1]	WT: 18.8 [6.5-46]	138 [73-222] ^f
Kiser 2012 [74] Adult	Prospective randomized crossover study	10	VGCV + IV GCV	Universal Prophylaxis	D1-4: IV GCV 5mg/kg once daily D5: randomly - VGCV 450mg twice daily - VGCV 900mg daily D6-8: VGCV 450mg twice daily	Lung: - 7 single - 3 double	60%	56.8 ±3.4	WT: 68.5 ±12.5	69 ±9 ^a

					D9: opposite strategy of D5 - VGCV 900mg daily - VGCV 450 twice daily					
Villeneuve 2012 [45] Pediatric	Single center observational retrospective study	23	VGCV	Prophylaxis + Treatment	14-16 mg/kg Stratified dose reductions for impaired CrCl	Heart (10) Liver (10) Intestine (2) Kidney (1)	NK	22mth [7mth-48mth]	WT: [5.6-16.7]	[69-150] ^f
Åsberg 2013 [31] Pediatric	Based on previously published pediatric data	Total: 104 Development: 43 [10] Validation: 61 [30]	VGCV + IV GCV	Prophylaxis	Development: 520mg/m ² (VGCV) 200 mg/m ² (GCV) Validation : 7 x BSA x CrCL ^f	Kidney (56) Liver (35) Heart (12) Kidney/liver (1)	57% 60% 54%	9.9 [0.3-16.9] 10 [0.5-16] 7.8 [0.3-16.9]	WT: 25.9 [5.8-89.4] WT: 26.0 [6.1-81.6] WT: 23.5 [5.8-89.4]	73 [16-165] ^a 112 [46-212] ^f 80 [29-165] ^a 113 [48-212] ^f 69 [16-142] ^a 112 [46-212] ^f
Trevillyan 2013 [75] Adult	Single center observational prospective study	22 patients	VGCV	Universal Prophylaxis	Liver: 900 (225–1800) mg Kidney: 450 (450–900) mg	Liver (15) Kidney (7)	73%	48.9 [26-63] ^d	WT: 74.2 [53-94] ^d	73.0 [4-160] ^{c,d} 51.9 [13-90] ^{g,d} 68.1 [18-158] ^{a,d}
Gagermeier 2014 [46] Adult	Retrospective review	51 patients - 30 prophylaxis - 10 early GCV response - 6 delayed response - 5 persistent suboptimal response	VGCV + IV GCV	Prophylaxis + Preemptive therapy + Treatment	Prophylaxis (D^{+/R}, D^{-/R}): IV GCV 5mg/kg every 12h during intubation VGCV 900mg daily for 90 days post-extubation Preemptive therapy, treatment: either IV GCV 5mg/kg or VGCV 900mg every 12h. Persistent viremia under VGCV was converted to IV GCV	Lung	50% 50% 83% 60%	52 ±14 55 ±16 52 ±18 37 ±12	NK	NK
Gimenez 2014 [50] Adult	Observational study	13 patients	VGCV + IV GCV	Preemptive therapy	VGCV 900mg twice a day or IV GCV 5mg/kg twice a day When CMV DNA reached 500 copies/mL	SCT	54%	55 [27-64]	NK	NK
Vezina 2014 [24] Adult and pediatric	Prospective PK study	82 adults / 95 patients	VGCV	Prophylaxis	Tablets: 900 mg daily, 450mg every 12h, 24h or 48h Oral solution: 75-350mg	Global: Kidney (54) Liver (24) Lung (11) K-P (4) Pancreas (1) L-K (1)	Global: 63%	Adults: 53 [18-78] Children: - 0-24mth (3) - 2-11yrs (4)	Adults: WT: 71.8 [8.05-115] ^f Children: WT: 33 [6.9-61.1]	Adults: 60.7 [29-108] ^a Children: 72.1 [30.2-154] ^f

								- 12-17yrs (6)		
Billat 2015 [56] Adult	Clinical trial	22 patients	VGCV	Universal prophylaxis	450mg once daily (19 patients) 450mg twice daily (3 patients) for 3 months since transplantation	Kidney	82%	57.5 [25-76]	NK	45.7 [18.8-95.7]
Bradley 2016 [35] Pediatric	Phase I, multicenter, open-label study	17	VGCV	Universal prophylaxis	7 x BSA x CrCl ^f Once daily	Heart	59%	90.5d [25d-125d]	WT: 4.9 [3.3-6.7]	NK
Jorga 2016 [32] Pediatric	Retrospective PK study	105	VGCV	Universal prophylaxis	NK	Heart Liver Kidney	NK	[1mths-16yrs]	NK	NK
Padulles 2016 [48] Adult	2 arm, randomized, open label single center trial	Group A: 27 patients -14 prophylaxis -13 infection Group B: 26 patients -13 prophylaxis -13 infection	VGCV + IV GCV	Prophylaxis + preemptive therapy + Treatment	Group A: GCV/VGCV according to the manufacturer's recommendations Group B: GCV/VGCV calculated using previously developed POPPK model	Group A: Kidney (23) Liver (2) Heart (2) Group B: Kidney (25) Heart (1)	Gp A: 66.7% Gp B: 50%	Group A: 52.6 ±19.6 Group B: 55.1 ±14.7	Group A: WT: 70.1 ±13.6 Group B: WT: 70.4 ±16.4	Group A: 55.8 ^a Group B: 54.3 ^a
Peled 2017 [43] Pediatric	Prospective PK study	13	VGCV	Universal prophylaxis	17 mg/kg once daily up to a maximum of 900mg 3 months in standard risk 6 months in high risk	Liver (7) Kidney (6)	NK	7.3 [0.6-17.3]	BSA: 0.72 [0.34-1.55]	134 [76-150] ^f
Tängdén 2018 [14] Adult	Retrospective study	97	VGCV	Universal Prophylaxis	Ranging from 900mg twice daily to 450mg every 48h	Kidney	72%	55 [27-75]	WT: 73 [45-114]	46 [17-118] ^a
Facchin 2019 [34] Pediatric	Single center retrospective study	104	VGCV	Prophylaxis + Treatment	>12years: 900mg <12 years: 7 x BSA x CrCl ^f	Kidney	63%	12.2 [2.1-20.5]	WT: 30.4 [11.9-83.0]	94.0 [10.0-189.0] ^f
Ritchie 2019 [47] Adult	Single center retrospective study	82	IV GCV	Preemptive therapy + Treatment	IV GCV: 450 (200–700) ^h	SCT (37) Heart (7) Lung (3) Kidney (4) Liver (7) K-P (3)	50%	54 (48-61) ^h	WT: 80.5 ±25	NK

						L-K (1) H-L (1) Others‡ (20)				
Rui 2019 [67] Adult	Prospective 2 arm randomized study	40	VGCV	Prophylaxis	450mg daily (23) or 900mg daily (17)	Kidney	57% 88%	44.7 ±11.3 41.8 ±8.6	WT: 57.9 ±9.0 WT: 66.2 ±11.9	66.2 ±19.3 ^a 68.6 ±16.2 ^a
Krens 2019 [76] Adult	Retrospective observational study	34	IV GCV	NK	2.5mg/kg twice a day	SCT (7) Kidney (10) HIV (8) Other (9)	50%	56 [30-82]	WT: 70 [44-140]	65.0 [9.0-166.0] ⁱ
Jorga 2019 [40] Adult	Randomized clinical trials	120	VGCV	Universal Prophylaxis	900mg at least 2 weeks	SOT	NK	≥ 17	NK	NK
Chen 2021 [15] Adult	Prospective PK study	70	VGCV	Prophylaxis	3weeks post-transplant: 450mg once daily (41 patients) 900mg once daily (29 patients)	Kidney	66%	42.3±9.95	WT: 61.1±11.0	[29.1-129.7] ^a
Franck 2021 [36] Pediatric	Single center retrospective study	50	VGCV + IV GCV	Preemptive therapy	IV GCV: 5mg/kg q12h VGCV: 10mg/kg q12h	Kidney (6) Liver (18) Heart (3) SCT (23)	60%	7.5 [0.5-17.4]	WT: 26.7 [5.96-87]	150 [56-345] ^e
Galar 2021 [51] Adult	Prospective observational study	70: 14 prophylaxis - 10 VGCV - 4 IV GCV 56 treatment - 15 VGCV - 41 IV GCV	VGCV + IV GCV	Prophylaxis + preemptive therapy + Treatment	IV GCV: 5mg/kg VGCV: 900mg Once daily (prophylaxis) or twice daily (treatment)	Heart (10) Liver (10) Kidney (5) K-L (1) Others (44)	74%	59.2 (46.5-69.7) ⁱ	WT: 65.8 (56.0-75.1) ⁱ	<60mL/min/1.73m ² : 29 (41%) ^g ≥60mL/min/1.73m ² : 41 (59%) ^g Hemodialysis: 10 (14%) ECMO: 8 (11%) CRRT: 2 (3%)
Nguyen 2021 [37] Pediatric	Single center prospective study	105	VGCV + IV GCV	NK	Depending on local protocols and diseases IV GCV: 10 [1.2-15.4] mg/kg/d VGCV: 36 [14.6-83.8] mg/kg/d	NK	59%	2.5 [0.01-17.3] - 0-1 yr: 31 - 1-12 yrs: 63 - 12-18 yrs: 11	WT: 11.7 [2.6-80]	167 [43-425] ^f
Jarrell 2021 [77] Adult	Single center prospective open-label PK study	10	VGCV	Prophylaxis	450mg daily	Liver (6) Lung (2) Heart (1) L-K (1)	30%	51.5 [33-71]	WT: 71.7 [36.6-105.5]	CVVHD for all patients Dialysate flow rate: 1.6 L/h [1.5-2]

Mårtson 2021 [61] Adult	Signe center observational study	47 prophylaxis: - 24 VGCV - 10 IV GCV - 13 VGCV + IV 48 treatment/preemptive therapy : - 14 VGCV - 17 IV GCV - 17 VGCV + IV	VGCV + IV GCV	Universal Prophylaxis + Preemptive therapy + Treatment	Local recommendations depending on indication and GFR	Kidney (6) Lung (19) Liver (8) Heart (7) Small intestine (3) Multiple (4) SCT (31) Kidney (10) Lung (1) Liver (5) Heart (1)	60% 58%	55 (40-62) ^h 61 (49-67) ^h	WT: 71.3 (60.5-80.9) ^h WT: 74 (62.5-87.7) ^h	NK
--------------------------------	----------------------------------	--	---------------	--	---	---	--	--	--	----

BMI, body mass index (kg/m²); BSA, body surface area (m²); CF, cystic fibrosis; CrCL, creatinine clearance; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVHD, continuous veno-venous hemodialysis; D, day; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; GCV, Ganciclovir; H-L, Heart-Liver; HTx, Heart transplant; ITT, intent to treat; IV, intravenous; K-P, kidney-pancreas; L-K, liver-kidney; LTx, liver transplant; NK, not known; PK, pharmacokinetics; PO, per os (by mouth); PP, per protocol; q12h, every 12 hours; q24h, every 24 hours; q48h, every 48 hours; Scr, serum creatinine (µmol/L); SCT: stem cell transplant; SOT, solid organ transplant; t.i.d., three times daily; VGCV, valganciclovir; VL, viral load; WT, body weight (kg)

Data are shown as mean±sd, median [range] or number (percentage) unless otherwise specified

[†]Potential error in the original article

^{††}Patient with systemic lupus erythematosus

[‡]Hematologic malignancies, HIV, chronic critical illness, glomerulonephritis, autoimmune hepatitis, lupus

^{‡‡}Anonymised nature of the data and limited information about pharmacological and clinical data.

^aCreatinine Clearance calculated using Cockcroft-Gault formula (mL/min)

^bMean

^cCreatinine Clearance calculated using 24h urine collection (mL/min)

^dMean [range]

^eCreatinine Clearance calculated using cystatin C (mL/min/1.73m²)

^fCreatinine Clearance calculated using Schwartz formula (mL/min/1.73m²)

^gCreatinine Clearance calculated using Modification of Diet in Renal Disease formula (mL/min)

^hMedian (interquartile range)

ⁱCreatinine clearance calculated using Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (mL/min/1.73m²)

Table 2: Published pharmacokinetic models and their parameters

Study	Population	Methods	Model	Covariates	Parameters	Variability	Exposure
Pescovitz 2000 [1] Adults	28 patients in arms A-C 27 patients in arm D	Non-compartmental	NA	NA	FvGCV,450mg: 60% CI _{95%} [56%-64%] FvGCV,900mg: 59% CI _{95%} [55%-63%] CL _{uv} GCV,450mg: 126 (31%) ^a CL _{uv} GCV,450mg: 137 (31%) ^a CL _{uv} GCV: 125 (30%) ^a	NA	Oral GCV (1000mg tid): - AUC _{0-24h} : 20.7µg.h/mL (22%) ^a - AUC _{0-∞} : could not be calculated - C _{max} : 1.46µg/mL (23%) ^a - T _{max} : 14.3h (22%) ^a - t _{1/2} : could not be calculated VGCV (450mg): - AUC _{0-24h} : 21.1µg.h/mL (23%) ^a - AUC _{0-∞} : 22.2µg.h/mL (24%) ^a - C _{max} : 3.01µg/mL (27%) ^a - T _{max} : 3.0h (44%) ^a - t _{1/2} : 5.22h (20%) ^a VGCV (900mg): - AUC _{0-24h} : 41.7µg.h/mL (24%) ^a - AUC _{0-∞} : 43.9µg.h/mL (25%) ^a - C _{max} : 6.18µg/mL (30%) ^a - T _{max} : 2.9h (36%) ^a - t _{1/2} : 5.1h (22%) ^a IV GCV (5mg/kg): - AUC _{0-24h} : 48.2µg.h/mL (36%) ^a - AUC _{0-∞} : 50.6µg.h/mL (40%) ^a - C _{max} : 12.2µg/mL (24%) ^a - T _{max} : 1.0h (12%) ^a - t _{1/2} : 5.17h (27%) ^a
Zhang 2003 [38] Pediatrics	11 patients	Non-compartmental	NA	NA	CL: 0.13±0.05 L/kg	NA	C ₀ : 0.84 ±0.66 C _{max} : 11.77 ±2.82 C _{ss} : 3.52 ±1.46 AUC _{0-12h} : 42.29 ±17.57
Fortun-Abete 2004 [69] Adults	1	NA	NA	NA	F: 64.7%	NA	IV GCV: - AUC _{0-24h} : 35.27µg.h/mL - C _{max} : 14.36µg/mL - T _{max} : 1h VGCV: - AUC _{0-24h} : 85.67µg.h/mL - C _{max} : 9.82µg/mL

							- T _{max} : 6h
Paya 2004 [23] Adults	242 patients: - 160 VGCV - 82 GCV 449 PK profiles	NK	NK	NK	NK	NK	oral GCV: AUC _{0-24h} : 28.0±10.9µg.h/mL VGCV: AUC _{0-24h} : 46.3 ±15.2 µg.h/mL - Liver: 46.0 ±16.1 µg.h/mL - Heart: 40.2 ±11.8 µg.h/mL - Kidney: 48.2 ±14.6 µg.h/mL
Wiltshire 2005 [21] Adults	160 patients VGCV 298 PK profiles 810 PK samples	NONMEM First order conditional estimation	2 compartment model 2 first order parallel process of absorption	CrCL, WT and Tacrolimus on CL Sex on Vc	ka: 0.36 (11) ^b T _{lag} : 0.661 (fixed) CL: 12.4 (2.48) Vc: 25 (11.8) Vp: 49 (5.76) Q: 12 (20.4)	IIV: CL, Vc	AUC _{0-24h} : 46.34 ±15.22 By CrCL: - CrCL: 25-40 (225mg/day), AUC ₀₋₂₄ : 22.61 ±4.20 - CrCL: 40-60 (450mg/day), AUC ₀₋₂₄ : 38.57 ±11.05 - CrCL>60 (900mg/day), AUC ₀₋₂₄ : 49.88 ±14.95 By transplant: - Liver: AUC _{0-24h} : 46 ±16.1 µg.h/mL - Heart: AUC _{0-24h} : 40.2 ±11.8 µg.h/mL - Kidney: AUC _{0-24h} : 48.2 ±14.6 µg.h/mL
Asano-Mori 2006 [27] Adults	12 patients	Non- compartmental WinNonlin	NA	NA	Group A: CL _T : 3.04 [0.73- 4.31] mL/min/kg Group B: CL _T : 1.66 [1.50- 1.81] mL/min/kg	NA	Group A (5mg/kg/day): - C _{max} : 9.20 [5.5-19.03] - AUC _{0-∞} : 29.8 [20.2-111] - t _{1/2} : 3.57 [3.36-7.94] Group B (2.5mg/kg/day): - C _{max} : 4.75 [3.32-6.61], p<0.01 (vs. Group A) - AUC _{0-∞} : 24.6 [22.5-28.3], p=0.57 (vs. Group A) - t _{1/2} : 5.76 [5.05-8.87], p=0.03 (vs. Group A) Correlation C4/AUC: R ² =0.946
Einsele 2006 [29] Adults	28 patients: - 22 without GvHD - 5 GvHD - 1 GvHD grade III and malabsorption	Linear trapezoidal method	NA	NA	F: 76.4% ±18.27 F _{GvHD} : 74.5% ±14.39	NA	Patients without GvHD (n=22): VGCV: - AUC _{0-12h} : 53.8 ±17.97 - C _{max} : 8.8 ±2.38 - C _{min} : 1.7 ±0.94 - T _{max} : 2.7 ±0.75 GCV: - AUC _{0-12h} : 39.5 ±13.91 - C _{max} : 10.3 ±2.12 - C _{min} : 1.0 ±0.65 Patients with intestinal GvHD I-II (n=5):

							<p>VGCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-12h}: 52.9 ±21.75 - C_{max}: 8.0 ±3.25 - C_{min}: 1.9 ±0.77 - T_{max}: 2.9 ±0.82 <p>GCV</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-12h}: 33.1 ±12.97 - C_{max}: 10.6 ±3.30 - C_{min}: 0.7 ±0.36 <p>Patients with intestinal GvHD III/malabsorption:</p> <p>VGCV</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC₀₋₁₂: 14.8 - C_{max}: 2.6 - C_{min}: 0.4 - T_{max}: 2.0 <p>GCV</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC₀₋₁₂: 46.6 - C_{max}: 13.2 - C_{min}: 1.1
Winston 2006 [6] Adults	22 patients: - 14 chronic GvHD - 8 acute GvHD	Non-compartmental WinNonlin	NA	NA	NA	NA	<p>VGCV 900mg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-∞}: 52.1 (41%) - AUC_{0-t}: 49.0 (37%) - C_{max}: 6.7 (27%) - T_{max}: 3.5 (26%) - t_{1/2}: 5.1 (28%) <p>GCV 5mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-∞}: 53.8 (40%) - AUC_{0-t}: 51.3 (37%) - C_{max}: 13.3 (30%) - T_{max}: 0.9 (14%) - t_{1/2}: 5.2 (29%)
Pescovitz 2007 [70] Adults	21	Non-compartmental WinNonlin	NA	NA	NA	NA	<p>Tablet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - C_{max}: 7.03 [4.08-9.43] - T_{max}: 3.0 [1.0-4.0] - AUC_{0-24h}: 54.0 [33.1-65.1] - t_{1/2}: 5.74 [3.04-8.92] <p>Oral solution:</p> <ul style="list-style-type: none"> - C_{max}: 6.17 [3.90-10.8] - T_{max}: 2.0 [1.0-6.0]

							- AUC _{0-24h} : 52.5 [35.4-72.2] - t _{1/2} : 5.75 [3.28-8.58]
Vethamuthu 2007 [39] Pediatrics	20 patients 57 samples	NA	NA	NA	F: 42.0 ±21.8	NA	IV GCV: C ₀ : 0.20 [ND-0.84] Oral GCV/VGCV: C ₀ < 0.5mg/L in 24/57 samples
Chamberlain 2008 [71] Adults	7 patients in I-II 7 patients in III-IV	Non-compartmental WinNonlin	NA	NA	F: 34%	NA	Phase I: IV GCV 2.5mg/kg/12h (n=6): - AUC _{0-24h} : 60.63 [47.24-85.35] - C _{max} : 6.82 [6.47-7.77] - T _{max} : 1.0 [1.0-1.5] - C _{min} : 0.86 [0.64-2.02] Phase II: VGCV 900mg (n=6): - AUC _{0-24h} : 62.86 [47.27-77.41] - C _{max} : 7.972 [3.81-13.80] - T _{max} : 1.75 [1.0-2.0] - C _{min} : 0.55 [0.32-1.00] Phase III: VGCV 450mg (n=7): - AUC _{0-24h} : 35.90 [27.99-43.40] - C _{max} : 4.15 [3.06-4.68] - T _{max} : 2.0 [1.0-6.0] - C _{min} : 0.26 [0.17-0.80]
Caldes 2009 [28] Adults	20 patients 382 PK samples - 190 IV GCV - 192 VGCV	NONMEM	2 compartment model First order absorption and elimination + lagtime	CrCl on CL	ka: 0.895 (10.77) ^b T _{lag} : 0.382 (4.69) F: 0.825 (7.07) CL: 7.49 (7.76) Vc: 31.9 (9.81) Vp: 32.0 (17.78) Q: 10.2 (11.86)	IIV: ka, F, CL, Vc RRE: σ _p : 37.82% σ _a : 0.465μg/mL	Simulations were performed. IV GCV (manufacturer recos / WT=66.2kg): By CrCL: AUC _{0-24h} / PTA of AUC _{0-24h} ≥ 50μg.h/mL: - 100mL/min (5mg/kg/12h): 26.6 (13.8-51.6) ^c / 3.9% - 80mL/min (5mg/kg/12h): 32.7 (17.2-61.8) ^c / 14.4% - 50mL/min (2.5mg/kg/12h): 25.4 (13.5-47.1) ^c / 3.5% - 30mL/min (2.5mg/kg/12h): 41.3 (22.7-79.4) ^c / 38.9% - 10mL/min (2.5mg/kg/24h): 128.7 (67.9-247.9) ^c / 100% VGCV (manufacturer recos / WT=66.2kg): By CrCL: AUC _{0-24h} / PTA of AUC _{0-24h} ≥ 50μg.h/mL:

							<ul style="list-style-type: none"> - 100mL/min (900mg/12h): 38.1 (9.4-79.4)^c / 35.1% - 80mL/min (900mg/12h): 48.4 (15.2-105.3)^c / 56.7% - 50mL/min (450mg/12h): 38.2 (12.6-78.1)^c / 33.2% - 30mL/min (450mg/24h): 61.8 (19.9-134.6)^c / 75.4% - 10mL/min (450mg/48h): 190.4 (71.3-393.6)^c / 98.8%
Lefevre 2009 [22] Adults	32 patients 300 PK samples 7-12 samples/ patient	NA	NA	NA	NA	NA	<p>C₀: 0.75 ±0.50 µg/mL [0.20-2.00]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20% were undetectable (<0.20µg/mL) - 51% [0.2-1.0 µg/mL] - 19% [1.0-2.0 µg/mL] - 10% > 2µg/mL <p>HTx: C₀: 0.72 ±0.50 µg/mL</p> <p>LTx: C₀: 0.75 ±0.61 µg/mL</p> <p>CFTx: C₀: 0.80 ±0.33 µg/mL</p>
Lim 2009 [16] Adults	18 patients: - 10 GCV - 8 VGCV	NONMEM First order conditional estimation	1 compartment model First order absorption + lagtime	None	ka: 1.66 ±1.24 F: 78.6 ±25.4 CL _{VGCV} : 13.2 ±2.1 CL _{GCV} : 11.6 ±2.9	IIV: ka, F, CL	AUC _{0-12h} : 31.9 ±11.9 µg.h/mL - VGCV: 35.8 [15.8-67.2] - IV GCV: 29.3 [14.8-38.2]
Perrottet 2009 [20] Adults	65 patients 437 PK samples 6 [1-22] samples/ patient	NONMEM First order conditional estimation	2 compartment model First order absorption from the GI tract	Sex, GFR, graft on CL WT on Vc	ka: 0.56 (19) ^b F: 0.6 (fixed) CL _{kidney} : 1.68 (5.5) CL _{heart} : 0.86 (14) CL _{lung/liver} : 1.17 (9.0) Vc: 24 (12) Vp: 22 (7.4) Q: 4.1 (19)	IIV: CL, Vc IOV: CL RRE: σ _p : 21.0%	NK
Vaudry 2009 [30] Pediatrics	106 patients: - 63 patients from the current study - 43 kidney and liver recipients from a previous study	NONMEM	2 compartment model First order absorption + lag time	CrCL and HT on CL HT on Vc and Vp	NK	IIV: exponential error REE: combined (multiplicative and additive)	<p>According to the type of transplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kidney (n=33): AUC_{0-24h}= 51.8 ±11.9 - Liver (n=17): AUC_{0-24h}= 61.7 ±29.5 - Heart (n=12): AUC_{0-24h}= 58.0 ±21.8 <p>According to the age:</p> <ul style="list-style-type: none"> ≤ 2 years (n=17): AUC_{0-24h}= 64.3 ±29.2 > 2 - <12 years (n=21): AUC_{0-24h}= 59.2 ±15.1

							<p>12-16 years (n=25): $AUC_{0-24h} = 50.3 \pm 15.0$</p> <p>According to the CrCLS (mL/min/1.73m²):</p> <p>< 80 (n=12): $AUC_{0-24h} = 54.8 \pm 16.9$ $C_{max}: 7.07 \pm 2.52$ $t_{1/2}: 5.39 \pm 1.59$</p> <p>80-109 (n=21): $AUC_{0-24h} = 55.0 \pm 18.3$ $C_{max}: 8.4 \pm 2.33$ $t_{1/2}: 4.8 \pm 1.49$</p> <p>110-149 (n=19): $AUC_{0-24h} = 51.9 \pm 10.7$ $C_{max}: 9.94 \pm 2.05$ $t_{1/2}: 3.78 \pm 1.38$</p> <p>> 150 (n=11): $AUC_{0-24h} = 69.2 \pm 36.5$ $C_{max}: 11.1 \pm 3.8$ $t_{1/2}: 3.56 \pm 1.39$</p> <p>According to the BSA:</p> <p><0.5m² (n=13): $AUC_{0-24h} = 64.8 \pm 34.7$ $C_{max}: 9.42 \pm 3.48$ $t_{1/2}: 3.29 \pm 1.67$</p> <p>0.5-0.7m² (n=13): $AUC_{0-24h} = 59.9 \pm 11.5$ $C_{max}: 10.73 \pm 2.8$ $t_{1/2}: 3.05 \pm 0.82$</p> <p>0.8-1.3m² (n=20): $AUC_{0-24h} = 53.7 \pm 10.7$ $C_{max}: 8.96 \pm 2.29$ $t_{1/2}: 4.94 \pm 1.21$</p> <p>>1.4m² (n=17): $AUC_{0-24h} = 51.0 \pm 21.7$ $C_{max}: 7.72 \pm 2.59$ $t_{1/2}: 5.60 \pm 1.02$</p>
Zhao 2009 [33] Pediatrics	22 patients 28 PK profiles 164 samples	NONMEM first order conditional estimation	2 compartment model First order absorption and elimination + lagtime	ClCr and WT on CL	ka: 0.369 (11.3) ^d T _{lag} : 0.743 (14.4) CL: 8.04 (10.6) Vc: 5.2 (35.6) Vp: 30.7 (8.9) Q: 3.97 (27.7)	IIV: exponential error on ka, CL, Vc RRE: σ_e : 20.93	<p>Simulations for a typical median patient (9yrs, WT=28kg, CrCLS= 89mL/min):</p> <ul style="list-style-type: none"> - VGCV 400mg/j: $AUC_{0-24h} = 34 (26-46)^e$ - VGCV 500mg/j: $AUC_{0-24h} = 43 (32-57)^e$ $C_0 > 0.5\mu\text{g/mL}$: 97% patients $C_0 > 1.0\mu\text{g/mL}$: 71% patients - VGCV 600mg/j: $AUC_{0-24h} = 52 (39-69)^e$ - VGCV 700mg/j: $AUC_{0-24h} = 60 (45-81)^e$ <p>Dosage of VGCV required to achieve a GCV $AUC_{0-24h} = 45\mu\text{g.h/mL}$ in children with WT = 10 / 60kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CrCLS = 60mL/min/1.73m²: 17.1/7.8 mg/kg - CrCLS = 70mL/min/1.73m²: 23.6/8.8 mg/kg

							<ul style="list-style-type: none"> - CrCLS = 80mL/min/1.73m²: 31.9/10.2 mg/kg - CrCLS = 90mL/min/1.73m²: 42.8/12.0 mg/kg - CrCLS = 100mL/min/1.73m²: 57.0/14.2 mg/kg - CrCLS = 110mL/min/1.73m²: 72.4/17.2 mg/kg
Caldes 2010 [49] Adults	21 patients	Non-compartmental WinNonlin	NA	NA	F: 0.68 ±0.24	NA	<p>GCV IV: AUC: 46.71 ±23.81</p> <p>VGCV: AUC: 55.00 ±19.53</p>
Manuel 2010 [26] Adults	36 patients 102 PK samples 3 [2-4] samples/ patient	NONMEM	2 compartment model First order absorption from the GI tract	GFR, Sex on CL WT, sex on Vc	NK	IIV: CL, Vc IOV: CL RRE: σ _p : NK	<p>All patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - C₀: 0.4 [0.1-2.7] - C_{3h}: 3.9 [1.3-7.1] <p>GFR = 26-39 mL/min (13 patients/22 samples)</p> <ul style="list-style-type: none"> - C₀: 1.29 [0.57-2.34] - AUC_{0-24h}: 59.3 [39.0-85.3] <p>GFR = 40-59 mL/min (23 patients/47 samples)</p> <ul style="list-style-type: none"> - C₀: 0.55 [0.28-1.25] - AUC_{0-24h}: 35.8 [24.9-58.3] <p>GFR ≥ 60 mL/min (17 patients/33 samples)</p> <ul style="list-style-type: none"> - C₀: 0.38 [0.23-0.83] - AUC_{0-24h}: 29.6 [22.0-43.2] <p>NB: Because the GFR was calculated for each sample, a patient could be included in more than one group depending on the evolution of the kidney function.</p>
Pescovitz 2010 [10] Pediatrics	25 kidney recipients 18 liver recipients	NONMEM First order estimation	2 compartment model First order absorption + lagtime	HT and CrCLC on Vss, Vp and CL	ka: 0.42 (0.066) ^f T _{lag} : 0.22 (0.0096) F: 0.55 (0.038) CL: 5.4 (0.29) Vss: 20 (1.2) Vp: 15 (1.0) Q: 8.0 (1.5)	IIV: exponential error on ka, F, CL, Vss, Q RRE: σ _p : 29% σ _a : 0.14ng/mL	<p>IV GCV (200mg/m²):</p> <p>Renal study:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0-5 years (n=4): AUC_{0-24h}= 22.2 [17.1-27.1] C_{max}: 10.2 [9.2-12.3] - 6-11 years (n=7): AUC_{0-24h}= 37.9 [15.8-43.6] C_{max}: 9.0 [6.8-11.3] - 12-18 years (n=14): AUC_{0-24h}= 38.6 [21.0-89.3] C_{max}: 9.4 [3.5-25.3] <p>Liver study</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0-5 years (n=13): AUC_{0-24h}= 24.3 [14.1-38.9] C_{max}: 12.2 [9.2-15.0] - 6-11 years (n=2): AUC_{0-24h}= 35.2 [27.1-43.2] C_{max}: 9.3 [4.7-13.9] - 12-18 years (n=3): AUC_{0-24h}= 23.4 [19.2-25.8]

							<p>C_{max}: 11.8 [11.6-12.4]</p> <p>VGCV (520mg/m²):</p> <p>Renal study:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0-5 years (n=4): AUC_{0-24h} = 22.2 [16.2-24.5] C_{max}: 5.1 [4.2-8.5] - 6-11 years (n=7): AUC_{0-24h} = 43.8 [14.5-55.1] C_{max}: 6.0 [3.4-9.1] - 12-18 years (n=14): AUC_{0-24h} = 39.9 [21.0-70.6] C_{max}: 5.4 [3.6-7.9] <p>Liver study</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0-5 years (n=13): AUC_{0-24h} = 23.4 [11.8-40.6] C_{max}: 5.5 [2.7-7.2] - 6-11 years (n=2): AUC_{0-24h} = 46.8 [35.2-58.4] C_{max}: 5.3 [3.8-6.8] - 12-18 years (n=3): AUC_{0-24h} = 25.8 [25.0-30.9] C_{max}: 6.9 [5.6-7.0]
Welker 2010 [13] Adults	120 patients 1078 PK samples	NONMEM	2 compartment model First order absorption + lagtime	CrCL on CL WT, sex on V	ka: 0.287 fixed T_{lag} : 0.661 fixed CL: 12 $V_{c_{male}}$: 18.5 $V_{c_{female}}$: 8.18 V_p : 44.4		<p>Group A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24h}: 51.3 ±13.8 - C_{max}: 5.5 ±1.4 - C_0: 0.53 ±0.32 - $t_{1/2}$: 7.4 ±1.8 <p>Group B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24h}: 53.7 ±18.0 - C_{max}: 5.7 ±1.8 - C_0: 0.54 ±0.31 - $t_{1/2}$: 7.2 ±1.3
Luck 2011 [73] Pediatrics	117 paired pre- and post-levels - 95 samples in patients < 6 months - 10 samples in neonates	NA	NA	NA	NA	NA	<p>C_0 (µg/mL):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28 days: 1.3 (0.3-1.9)^g; 50% < 0.5mg/L - <6mths: 0.4 (0.1-1.0)^g; 64.8% < 0.5mg/L - 6-12mths: 0.5 (0.1-1.0)^g; 53.9% < 0.5mg/L - 1-5 yrs: 1.3 (0.2-2.3)^g; 37.5% < 0.5mg/L - 5-18 yrs: 0.3 (0.2-0.5)^g; 80% < 0.5mg/L - >18 yrs: 2.1 (1.0-4.2)^g; 15.9% < 0.5mg/L <p>Higher proportion of levels <0.5mg/L in patients <12 months and 5-18 years compared with adults (p<0.001)</p> <p>C_{max} (µg/mL):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 28 days: 4.7 (3.4-5.8)^g; 25.0%<3.0mg/L; 12.5%>7.0mg/L - <6mths: 4.8 (3.5-6.3)^g; 20.9%<3.0mg/L; 17.9%>7.0mg/L

							<p>-6-12mths: 5.2 (2.7-8.0)^g; 34.5%<3.0mg/L; 34.5%>7.0mg/L</p> <p>-1-5 yrs: 4.7 (2.4-7.9)^g; 29.4%<3.0mg/L; 29.4%>7.0mg/L</p> <p>-5-18 yrs: 3.7 (2.4-5.6)^g; 35.7%<3.0mg/L; 14.3%>7.0mg/L</p> <p>->18 yrs: 5.7 (3.7-8.2)^g; 20.0%<3.0mg/L; 35.7%>7.0mg/L</p> <p>Trend towards lower peak levels in the younger age groups, with a significant difference between >18 years and <6 months (p=0.047).</p>
Kiser 2012 [74] Adults	10 patients	Standard PK method - Linear trapezoidal method	1 compartment open model with first order elimination	NA	F: 59% ±28% Vc: 56 ±16 CL: 191 ±65mL/min	NA	<p>IV GCV (5mg/kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> - C_{max}: 8.37±3.03µg/mL - T_{max}: 1.0±0h - C₀: 0.18±0.29µg/mL - AUC_{0-24h}: 32.85±10.76µg.h/mL - t_{1/2}: 3.66±1.31h <p>VGCV (900mg once daily):</p> <ul style="list-style-type: none"> - C_{max}: 7.93±3.97µg/mL - T_{max}: 2.0 ±0.9h - C₀: 0.34 ±0.27µg/mL - AUC_{0-24h}: 47.80±19.71µg.h/mL - t_{1/2}: 4.22 ±1.28h <p>VGCV (450mg twice daily):</p> <ul style="list-style-type: none"> - C_{max}: 5.30±2.09µg/mL - T_{max}: 1.5±0.5h - C₀: 0.60±0.37µg/mL - AUC_{0-24h}: 45.50±22.95µg.h/mL - t_{1/2}: 3.35 ±0.73h
Launay 2012 [41] Pediatrics	10 patients 20 PK profiles	Non-compartmental WinNonlin	NA	NA	NA	NA	<p>IV GCV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - C₀: 0.33µg/mL [0.08-2.48] - AUC_{0-24h}: 22.9µg.h/mL [11.8-65.2] <p>VGCV :</p> <ul style="list-style-type: none"> - C₀: 0.27µg/mL [0-1.03] - AUC_{0-24h}: 34.6µg.h/mL [20.8-84.2]
Villeneuve 2012 [45] Pediatrics	23 patients 28 PK profiles	Trapezoidal AUC	NA	NA	NA	NA	<p>AUC_{0-12/24h}:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 31 [ND-77] µg.h/mL - 29% within the therapeutic range

							<p>WT-based VGCV dose (14-16mg/kg/day) was estimated to result:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 50% within the therapeutic range (40-60µg.h/mL) - 11.5% over 60µg.h/mL - 38.5% under 40µg.h/mL <p>Manufacturer recommended VGCV dose was estimated to result:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15.4% within the therapeutic range (40-60µg.h/mL) - 80.8% over 60µg.h/mL (61.5% in case of bedside Schwartz instead of modified Schwartz formula) - 3.8% under 40µg.h/mL
<p>Åsberg 2013 [31]</p> <p>Pediatrics</p>	<p>104 patients 43 development 61 validation</p>	<p>Pmetrics</p>	<p>3 compartments (dosing, central, peripheral), first order absorption, lag time</p>	<p>WT, CrCl on CL WT on Vc and Vp</p>	<p>Developed model (n=43) ka: 0.72 (1.03)^g T_{lag}: 0.34 (0.27) F: 0.57 (0.22) CL: 4.8 (3.6) Vc: 9.8 (14.5) Vp: 12.7 (20.1) Q: 3.3 (6.1)</p>	<p>REE: lambda model Population bias: 0.175 Imprecision: 0.050</p>	<p>Simulations were performed:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pescovitz algorithm providing overly high AUC_{0-24h} in the youngest patients (0.5 year). - The differences between the two current algorithms diminishes as age increases, but they are both out of the therapeutic window for some age groups. - The new candidate algorithm results in AUC levels more within the target range over the different age and eGFR groups. - The percentage of patients achieving AUC_{0-24h} of 40–60 µg.h/mL is on average acceptable but extreme patients (weight and eGFR) are not perfectly covered with even the new candidate algorithm: 21% within the therapeutic target and 33% above. - Low probability of achieving an AUC_{0-12h} = 40-60 µg.h/mL. In addition to twice daily dosing for treatment, doses should also be increased by an additional 20% for all age and eGFR ranges.
<p>Vezina 2014 [24]</p> <p>Adults and pediatrics</p>	<p>95 patients 269 PK samples</p>	<p>NONMEM</p>	<p>2 compartment model First order absorption with lagtime</p>	<p>WT and CrCl on CL WT on Vc, Vp and Q</p>	<p>ka: 3.0 fixed^b T_{lag}: 0.5 fixed CL: 14.5 (12.7) Vc: 87.5 (38.6) Vp: 42.6 (37.6) Q: 4.8 (46.7)</p>	<p>IIV: CL RRE: σ_p: 33%</p>	<p>Global: AUC_{0-∞}: 37.4 µg.h/mL [11.1-161] - VGCV_{900mg} (n=9): AUC_{0-∞}= 57.4 µg.h/mL [30.9-162] - VGCV_{450mg} (n=4): AUC_{0-∞}= 34.3 µg.h/mL [11.1-70.3] - Kidney: AUC_{0-∞}: 38.6 [11.9-161] - Liver: AUC_{0-∞}: 26.4 [11.1-70.3]</p>

							<p>- Lung: $AUC_{0-\infty}$: 56.5 [39.5-71.9]</p> <p>$t_{1/2}$: 9.2h [4.2-24]:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $t_{1/2, \text{children}}$: 7.0h [4.2-11] - $t_{1/2, \text{adults}}$: 10.0h [7.1-24] - $t_{1/2, \text{kidney}}$: 9.4h [5.2-24] - $t_{1/2, \text{liver}}$: 9.5h [4.2-18] - $t_{1/2, \text{lung}}$: 8.2h [7.7-14]
Billat 2015 [56] Adults	22 patients	Non-parametric Pmetrics	4 compartment model with lagtime: - 1: Plasma GCV - 2: Intracellular GCV - 3: GCV-MP - 4: GCV-TP	NK	<p>ka: 0.35 [0.05-1.0] CL/F: 0.58 [0.4-1.8] V_1/F: 32 (fixed) V_2/F: 40.17 [37-42] k_{12}: 0.016 [0.01-0.09] k_{21}: 72.96 [20-85] V_3/F: 22.55 [12-25] k_{23}: 1.48 [0.2-2.5] k_{30}: 1.18 [0.1-10] V_4/F: 1.48 [1-6] k_{34}: 8.74 [2-12] k_{43}: 18.85 [10-50] k_{40}: 1.28 [0.1-6.5] t_{lag}: 0.0735 [0-0.94]</p>	Analytical variability: linear error model	<p>Plasma GCV: VGCV 450mg daily: - AUC_{0-5h}: 17.13±14.83 µg.h/mL - C_0: 0.74±0.99 µg/mL - C_{max}: 5.47±3.42 µg/mL - T_{max}: 1.58±0.84 h</p> <p>VGCV 450mg twice daily: - AUC_{0-5h}: 34.40±16.73 µg.h/mL - C_0: 2.19 ±1.74 µg/mL - C_{max}: 8.72 ±4.1 µg/mL - T_{max}: 2.33±1.15 h</p> <p>Intracellular GCV (per 10⁶ PBMCs): VGCV 450mg daily: - AUC_{0-5h}: 5.42±3.56 µg.h/mL - C_0: 0.36 ±0.46 µg/mL - C_{max}: 1.77 ±1.16 µg/mL - T_{max}: 2.25±1.07 h</p> <p>VGCV 450mg twice daily: - AUC_{0-5h}: 3.69 ±3.25 µg.h/mL - C_0: 0.25 ±0.23 µg/mL - C_{max}: 1.36 ±1.45 µg/mL - T_{max}: 3.33±1.53 h</p> <p>Intracellular GCV-MP (per 10⁶ PBMCs): VGCV 450mg daily: - AUC_{0-5h}: 4.90±5.72 µg.h/mL - C_0: 0.11±0.20 µg/mL - C_{max}: 1.99±1.86 µg/mL - T_{max}: 3.4±1.30 h</p> <p>VGCV 450mg twice daily: - AUC_{0-5h}: 3.72±2.83 µg.h/mL</p>

							<p>- C_0: 0.17±0.25 µg/mL - C_{max}: 1.25±0.95 µg/mL - T_{max}: 4.0±1.41 h</p> <p>Intracellular GCV-TP (per 10⁶ PBMCs): VGCV 450mg daily: - AUC_{0-5h}: 16.3±13.3 µg.h/mL - C_0: 1.48±1.49 µg/mL - C_{max}: 5.42±4.37 µg/mL - T_{max}: 2.95±0.91 h</p> <p>VGCV 450mg twice daily: - AUC_{0-5h}: 26.3±14.1 µg.h/mL - C_0: 1.82±1.52 µg/mL - C_{max}: 9.88±5.78 µg/mL - T_{max}: 3.67±1.15 h</p>
Bradley 2016 [35] Pediatrics	14 patients + 105 patients from 3 previous published studies [10,30] 985 PK samples	NK	2 compartment model First order absorption + lag time	WT and CrClS on CL WT on Vc, Vp and Q	ka: 0.62 (9.5) ^h T _{lag} : 0.22 (2.4) F: 0.59 (4.6) CL: 4.0 (4.7) Vc: 8.52 (12.3) Vp: 8.25 (9.1) Q: 2.83 (14.3)	IIV: ka, CL, Vc, Vp, F RRE: σ _p : 31.5% σ _a : 0.015µg/mL	<p>Observations (14 patients, 18 AUC): AUC_{0-24h}: 68.1µg.h/mL (29%)^a - 4 patients had a single estimated AUC within the target range (40-60µg.h/mL) - 3 patients had multiple estimates among them 1 AUC within the range, and at least one other estimated above the range - 6 patients had a single AUC over 60µg.h/mL - 1 patient had an estimated AUC under 40 µg.h/mL C_{max}: 10.5µg/mL (32%)^a</p> <p>Simulations (14 patients, 18 AUC): Villeneuve algorithm [45]: AUC_{0-24h}: 25.8 [17.2-45.0] µg.h/mL - 1 patient within the therapeutic range (40-60µg.h/mL) - 13 patients in subtherapeutic range (<40µg.h/mL) Åsberg algorithm [31]: AUC_{0-24h}: 24.2 [11.4-52.0] µg.h/mL - 2 patients within the therapeutic range (40-60µg.h/mL) - 12 patients in subtherapeutic range (<40µg.h/mL)</p>

<p>Jorga 2016 [32]</p> <p>Pediatrics</p>	<p>105 patients from previous published studies [30,35,78]</p>	<p>NONMEM first order conditional estimation</p>	<p>2 compartment model First order absorption and elimination + lagtime</p>	<p>WT and CrCLIS on CL WT on Vc, Vp and Q</p>	<p>kf: 0.63 (9.7)^b T_{lag}: 0.217 (2.7) F: 0.587 (4.7) CL: 4.03 (4.8) Vc: 8.54 (11.7) Vp: 8.31 (9.0) Q: 2.82 (15.2)</p>	<p>IIV: exponential error on kf, CL, Vc, Vp, F</p> <p>RRE: σ_p: 31.7% σ_a: 0.0144 μg/mL</p>	<p>Simulations: VGCV = 7 x BSA x CrCLS</p> <p>< 4 months (n=781): - AUC_{0-24h} = 54.5 [11.8-160] - AUC_{0-24h} < 40μg.h/mL: 148 patients (19%) - AUC_{0-24h} = 40-60μg.h/mL: 343 patients (44%) - AUC_{0-24h} > 60μg.h/mL: 290 patients (37%)</p> <p>≥ 4 months - ≤ 2 years (n=384): - AUC_{0-24h} = 55.2 [19.8-155] - AUC_{0-24h} < 40μg.h/mL: 65 patients (17%) - AUC_{0-24h} = 40-60μg.h/mL: 168 patients (44%) - AUC_{0-24h} > 60μg.h/mL: 151 patients (39%)</p> <p>> 2 - < 6 years (n=86): - AUC_{0-24h} = 50.4 [9.4-144.9] - AUC_{0-24h} < 40μg.h/mL: 21 patients (24%) - AUC_{0-24h} = 40-60μg.h/mL: 38 patients (44%) - AUC_{0-24h} > 60μg.h/mL: 27 patients (31%)</p> <p>≥ 6 - < 12 years (n=96): - AUC_{0-24h} = 48.3 [13.1-152.8] - AUC_{0-24h} < 40μg.h/mL: 30 patients (31%) - AUC_{0-24h} = 40-60μg.h/mL: 38 patients (40%) - AUC_{0-24h} > 60μg.h/mL: 28 patients (29%)</p> <p>≥ 12 - ≤ 16 years (n=126): - AUC_{0-24h} = 41.7 [19.9-110.7] - AUC_{0-24h} < 40μg.h/mL: 60 patients (48%) - AUC_{0-24h} = 40-60μg.h/mL: 40 patients (32%) - AUC_{0-24h} > 60μg.h/mL: 26 patients (21%)</p> <p>VGCV = 6 x BSA x CrCLS</p> <p>< 6 months (n=781): - AUC_{0-24h} = 46.7 [10.1-137.1] - AUC_{0-24h} < 40μg.h/mL: 255 patients (33%) - AUC_{0-24h} = 40-60μg.h/mL: 337 patients (43%) - AUC_{0-24h} > 60μg.h/mL: 189 patients (24%)</p> <p>≥ 6 months - ≤ 2 years (n=384): - AUC_{0-24h} = 47.3 [17.0-132.8] - AUC_{0-24h} < 40μg.h/mL: 117 patients (30%) - AUC_{0-24h} = 40-60μg.h/mL: 182 patients (47%) - AUC_{0-24h} > 60μg.h/mL: 85 patients (22%)</p>
---	--	--	---	---	--	---	--

							<p>> 2 - < 6 years (n=86):</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24h} = 43.2 [8.1-124.2] - AUC_{0-24h} < 40µg.h/mL: 32 patients (37%) - AUC_{0-24h} = 40-60µg.h/mL: 36 patients (42%) - AUC_{0-24h} > 60µg.h/mL: 18 patients (21%) <p>≥ 6 - < 12 years (n=96):</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24h} = 41.4 [11.3-130.9] - AUC_{0-24h} < 40µg.h/mL: 42 patients (44%) - AUC_{0-24h} = 40-60µg.h/mL: 38 patients (40%) - AUC_{0-24h} > 60µg.h/mL: 16 patients (17%) <p>≥ 12 - ≤ 16 years (n=126):</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24h} = 35.7 [17.0-94.9] - AUC_{0-24h} < 40µg.h/mL: 73 patients (58%) - AUC_{0-24h} = 40-60µg.h/mL: 38 patients (30%) - AUC_{0-24h} > 60µg.h/mL: 15 patients (12%)
<p>Padulles 2016 [48]</p> <p>Adults</p>	<p>53 patients</p> <p>155 AUC</p>	<p>Maximum a posteriori Bayesian probability with a POPPK model previously developed and implemented in NONMEM [28]</p>	<p>2 compartment model</p> <p>First order absorption and elimination.</p>	<p>CrCL on CL</p>	<p>ka: 0.895 (10.77)^b</p> <p>T_{lag}: 0.382 (4.69)</p> <p>F: 0.825 (7.07)</p> <p>CL: 7.49 (7.76)</p> <p>Vc: 31.9 (9.81)</p> <p>Vp: 32.0 (17.78)</p> <p>Q: 10.2 (11.86)</p>	<p>IIV: ka, F, CL, Vc</p> <p>RRE:</p> <p>σ_p: 37.82%</p> <p>σ_a: 0.465µg/mL</p>	<p>Group A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median AUC_{0-24h}: 38.2µg.h/mL - 6 patients (22.2%) achieved the target AUC_{0-24h} (40-50µg.h/mL) values - 19.2% AUC_{0-24h} within the therapeutic range <p>Group B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Median AUC_{0-24h}: 42.7µg.h/mL - 23 patients (88.6%) achieved the target AUC_{0-24h} values - 65.9% AUC_{0-24h} within the therapeutic range (vs. group A, p<0.001) <p>Percentage of patients achieving the therapeutic range in group A and B considering the CrCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 30mL/min: 0% vs. 71.4% (p=0.008) - 30-40mL/min: 37.5% vs. 64.7% (p=0.467) - 40-50mL/min: 36.4% vs. 57.1% (p=0.582) - 50-60mL/min: 36.7% vs. 100% (p=0.252) - > 60mL/min: 8.6% vs. 68.3% (p<0.001)
<p>Peled 2017 [43]</p> <p>Pediatrics</p>	<p>13 patients</p>	<p>Trapezoidal AUC</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>NA</p>	<p>AUC_{0-24h}: 21.0 [13.6-46.2]</p> <ul style="list-style-type: none"> - 23% within the therapeutic range (40-50µg.h/mL) - 77% in subtherapeutic range (<40µg.h/mL) - 0% in supratherapeutic range (>50µg.h/mL) <p>By age (p=0.01):</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 9 years: med AUC_{0-24h} = 19.1µg.h/mL

							- > 9 years: med AUC _{0-24h} = 41.9µg.h/mL By BSA (p=0.006): - < 0.7m ² : med AUC _{0-24h} = 17.1µg.h/mL - > 0.7m ² : med AUC _{0-24h} = 37.8µg.h/mL
Tängdén 2018 [14] Adults	97 patients 792 PK samples 7 [1-25] samples/ patient	Non- parametric Pmetrics	1 compartment model including lag time	CrCL on CL	ka: 0.395 ±0.64 T _{lag} : 0.46 ±0.46 F: 0.71 ±0.12 CL: 9.03 ±3.7 Vc: 27.3 ±15.9	REE: lambda model	Simulations were performed. PTA of AUC _{0-24h} ≥40µg.h/mL (efficacy) when using the recommended dosing regimens for prophylaxis/ treatment considering the CrCL: - 110mL/min: 64% (900mg/24h) / 98% (900mg/12h) - 90mL/min : 73% (900mg/24h) / 99% (900mg/12h) - 70mL/min : 75% (900mg/24h) / 100% (900mg/12h) - 50mL/min : 50% (450mg/24h) / 94% (450mg/12h) - 30mL/min: 9% (450mg/48h) / 74% (450mg/24h) - 15mL/min: 23% (450mg/7d) / 48% (450mg/48h) PTA of AUC _{0-24h} ≥50µg.h/mL (toxicity) when using the recommended dosing regimens for prophylaxis/ treatment considering the CrCL: - 110mL/min: 31% (900mg/24h) / 84% (900mg/12h) - 90mL/min : 54% (900mg/24h) / 95% (900mg/12h) - 70mL/min : 73% (900mg/24h) / 99% (900mg/12h) - 50mL/min : 19% (450mg/24h) / 79% (450mg/12h) - 30mL/min: 6% (450mg/48h) / 70% (450mg/24h) - 15mL/min: 15% (450mg/7d) / 21% (450mg/48h)
Facchin 2019 [34] Pediatrics	104 patients 175 PK profiles - 30 treatment - 145 prophylaxis 1212 PK samples	NONMEM first order conditional estimation	2 compartment model First order absorption and elimination + lagtime	SCr, BSA, sex on CL BSA, sex on Vc	ka: 6.96 (16.2) ^b T _{lag} : 0.86 (1.9) CL: 9.07 (3.7) Vc: 45.0 (3.3) Vp: 18.5 (17.9) Q: 1.46 (13.6)	IIV: exponential error on ka, CL, Vc, Vp IOV: ka, CL, Vc RRE: σ _p : 23.5%	AUC _{0-24h} (prophylaxis): - 42.5% within the therapeutic range - 30.8% over 60 µg.h/mL - 26.7% under 40 µg.h/mL AUC _{0-12h} (treatment): - 34.5% within the therapeutic range - 20.7% over 60 µg.h/mL - 44.8% under 40 µg.h/mL

							<p>Simulations (new dosing regimen): AUC_{0-24h} (prophylaxis): - 65.7% within the therapeutic range - 19.7% over 60 µg.h/mL - 14.6% under 40 µg.h/mL</p> <p>AUC_{0-12h} (treatment): - 65.4% within the therapeutic range - 14.5% over 60 µg.h/mL - 20.1% under 40 µg.h/mL</p>
<p>Jorga 2019 [40]</p> <p>Pediatrics</p>	<p>Development: - 119 patients - 948 PK samples</p> <p>Simulations: - 1473 patients</p>	NONMEM	2 compartment model First order absorption and elimination + lagtime	WT and CrClS on CL WT on Vc, Vp and Q	<p>kf: 0.63 (9.7)^h T_{lag}: 0.217 (2.7) F: 0.587 (4.7) CL: 4.03 (4.8) Vc: 8.54 (11.7) Vp: 8.31 (9.0) Q: 2.82 (15.2)</p>	<p>IIV: exponential error on kf, CL, Vc, Vp, F</p> <p>RRE: σ_p: 31.7% σ_a: 0.0144 µg/mL</p>	<p>IV GCV: Median AUC_{0-24h}; PTA AUC_{0-24h} <40 / =40-60 / >60: < 4 months (n=781): - 5mg/kg/24h: 17.4; 99% / <1% / 0% - 5mg/kg/12h: 34.8; 68% / 28% / 4.4% - 3xBSAxCrCLS: 55.6; 11% / 51% / 38% ≥ 4 months - ≤ 2 years (n=384): - 5mg/kg/24h: 16.9; 99% / <1% / 0% - 5mg/kg/12h: 33.7; 66% / 30% / 3.4% - 3xBSAxCrCLS: 56.9; 10% / 51% / 39% > 2 - < 6 years (n=86): - 5mg/kg/24h: 19.6; 100% / 0% / 0% - 5mg/kg/12h: 39.3; 53% / 37% / 9.3% - 3xBSAxCrCLS: 54.4; 15% / 51% / 34% ≥ 6 - < 12 years (n=96): - 5mg/kg/24h: 24.7; 86% / 13% / <1% - 5mg/kg/12h: 49.5; 30% / 38% / 33% - 3xBSAxCrCLS: 51.3; 23% / 43% / 33% ≥ 12 - ≤ 16 years (n=126): - 5mg/kg/24h: 28.2; 88% / 11% / <1% - 5mg/kg/12h: 56.3; 13% / 44% / 43% - 3xBSAxCrCLS: 51.4; 22% / 50% / 28%</p> <p>VGCV: Median AUC_{0-24h}; PTA AUC_{0-24h} <40 / =40-60 / >60: < 4 months (n=781): - FDA alg: 54.5; 19% / 44% / 37% - Villeneuve alg: 20.0; 96% / 3.6% / <1% - Åsberg alg: 13.6; 98% / 1.9% / <1% ≥ 4 months - ≤ 2 years (n=384): - FDA alg: 55.2; 17% / 44% / 39%</p>

							<ul style="list-style-type: none"> - Villeneuve alg: 20.5; 96% / 4.9% / <1% - Åsberg alg: 24.0; 89% / 9.6% / 1.3% <p>> 2 - < 6 years (n=86):</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDA alg: 50.4; 24% / 44% / 31% - Villeneuve alg: 24.4; 91% / 9.3% / 0% - Åsberg alg: 31.3; 83% / 16% / 1.2% <p>≥ 6 - < 12 years (n=96):</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDA alg: 48.3; 31% / 40% / 29% - Villeneuve alg: 28.5; 78% / 16% / 6.3% - Åsberg alg: 40.7; 49% / 39% / 1.3% <p>≥ 12 - ≤ 16 years (n=126):</p> <ul style="list-style-type: none"> - FDA alg: 41.7; 48% / 32% / 21% - Villeneuve alg: 30.7; 71% / 25% / 4.8% - Åsberg alg: 38.0; 52% / 34% / 14%
Ritchie 2019 [47] Adults	82 patients	NA	NA	NA	NA	NA	<p>C_{max}: 6.0 (4.7-9.5) µg/mL (65 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Within target (3.0-12.5µg/mL): 54 patients (83.1%) - Below target (< 3.0µg/mL): 4 patients (6.2%) - Above target (> 12.5µg/mL): 7 patients (10.8%) <p>C_0: 1.9 (1.0-3.0) µg/mL (58 patients)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Within target (1.0-3.0µg/mL): 32 patients (55.2%) - Below target (< 1.0µg/mL): 13 patients (22.4%) - Above target (> 3.0µg/mL): 13 patients (22.4%)
Rui 2019 [67] Adults	40 patients	Non-compartmental WinNonlin	NA	NA	<p>$V_{cvGCV,450}$: 118 ±25.8</p> <p>$V_{cvGCV,900}$: 118 ±23.1</p> <p>$CL_{V_{GCV,450}}$: 16.3 ±5.1</p> <p>$CL_{V_{GCV,900}}$: 14.8 ±4.0</p>	NA	<p>VGCV (450mg):</p> <p>C_{max}: 4.2±1.1 µg/mL</p> <p>T_{max}: 2.7±1.7 h</p> <p>AUC_{0-24h}: 28.4±8.4 µg.h/mL</p> <p>$t_{1/2}$: 5.2±1.1 h</p> <p>VGCV (900mg):</p> <p>C_{max}: 8.6±1.6 µg/mL</p> <p>T_{max}: 2.7±0.9 h</p> <p>AUC_{0-24h}: 60.7±17.5 µg.h/mL</p> <p>$t_{1/2}$: 5.8±1.2 h</p>
Krens 2019 [76] Adults	34 patients 128 PK samples	NONMEM first order conditional estimation	1 compartment model First order elimination	CKD-epi on CL	<p>CL: 2.3 (9.8)^p</p> <p>Vc: 42.0 (21)</p>	<p>IIV: CL, Vc</p> <p>σ_p: 43.0%</p>	<p>NK, simulations were performed</p> <p>C_0 < 1.5µg/mL:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CKD-EPI=40mL/min/1.73m² (GCV 2.5mg/kg): 32.6% - CKD-EPI=20mL/min/1.73m² (GCV 1.25mg/kg): 47.1%

Franck 2021 [36]	50 patients 580 PK samples	NONMEM first order conditional estimation	2 compartment model First order absorption + lagtime	CrCLS and WT on CL WT on Vc and Vp	ka: 0.73 (15.1) ^p Tlag: 0.33 fixed F: 0.43 (9.3) CL: 6.9 (8.8) Vc: 9.7 (14.4) Vp: 7.6 (15.6) Q: 10.9 (13.6)	IIV: exponential error on ka, F, CL and Vc RRE: σ_a : 0.98	<p>IV GCV:</p> <p>CrCLS = 30-60 mL/min/1.73m²: - 0-<6 yrs: 5mg/kg/24h - ≥6-18 yrs: 4mg/kg/24h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 32-34.9% patients</p> <p>CrCLS = 60-90 mL/min/1.73m²: - 0-18 yrs: 5mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 26.8-34.3% patients</p> <p>CrCLS = 90-120 mL/min/1.73m²: - 0-18 yrs: 5mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 31.1-34.7% patients</p> <p>CrCLS = 120-150 mL/min/1.73m²: - 0-<6 yrs: 7.5mg/kg/12h - ≥6-18 yrs: 5mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 34.1-36.4% patients</p> <p>CrCLS > 150 mL/min/1.73m²: - 0-<6 yrs: 10mg/kg/12h - ≥6-18 yrs: 7.5mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 33.0-33.8% patients</p> <p>Enteral VGCV:</p> <p>CrCLS = 30-60 mL/min/1.73m²: - 0-<6 yrs: 7.5mg/kg/24h - ≥6-18 yrs: 5mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 29.6-33.8% patients</p> <p>CrCLS = 60-90 mL/min/1.73m²: - 0-<6 yrs: 10mg/kg/12h - ≥6-18 yrs: 7.5mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 30.9-33.9% patients</p> <p>CrCLS = 90-120 mL/min/1.73m²: - 0-≤2 yrs: 15mg/kg/12h - 2-<12 yrs: 12.5mg/kg/12h - ≥12-18 yrs: 10mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 31.4-33.5% patients</p> <p>CrCLS = 120-150 mL/min/1.73m²: - 0-≤2 yrs: 20mg/kg/12h</p>
---------------------	-------------------------------	--	--	---	--	--	---

							<ul style="list-style-type: none"> - 2-<12 yrs: 15mg/kg/12h - ≥12-18 yrs: 10mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 31.8-32.8% patients <p>CrCLS > 150 mL/min/1.73m²:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0-18 yrs: 20mg/kg/12h - AUC_{0-24h}=40-60µg.h/mL in 29.1-33.0% patients <p>FDA dosing regimen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - High percentage of overexposure for 0–<6 years/CrCLS < 150 mL/min/1.73m² (48.4–53.3% with a GCV AUC_{0-24h} > 60µg.h/mL) - Underexposure for 12–18 years (66.4% with a GCV AUC_{0-24h}<40µg.h/mL)
Chen 2021 [15] Adults	70 patients: - 40 modeling - 30 validation	NONMEM first order conditional estimation + Non-compartmental WinNonlin	2 compartment model First order absorption (+ lagtime) and elimination	CrCL/ CL/F	ka: 0.23 (0.0078) ^f T _{lag} : 0.93 (0.017) CL/F: 7.09 (1.94) Vc/F: 10.8 (2.36) Vp/F: 174 (61.2) Q/F: 3.96 (0.41)	IIV: CL, Vc, Q, Vp RRE: Ln C _{obs} = ln C _{pred} + 42.9µg/mL	<p>Modeling group / Validation group:</p> <p>VGCV 450mg daily:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24h}: 28.4±8.4 / 28.9±7.0 - C_{max}: 4.2±1.1 / 3.8±0.6 - T_{max}: 2.7±1.7 / 3.2±1.1 - t_{1/2}: 5.2±1.7 / 5.8±1.6 <p>VGCV 900mg daily:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AUC_{0-24h}: 60.7±17.5 / 47.6±6.6 - C_{max}: 8.6±1.6 / 7.2±1.7 - T_{max}: 2.7±0.9 / 2.8±1.0 - t_{1/2}: 5.8±1.2 / 5.4±1.0 <p>PTA : AUC_{0-24h} >40mg.h/L / AUC_{0-24h} >50mg.h/L:</p> <p>450mg daily:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CrCL >90 mL/min: 2.1% / 0.2% - CrCL 60-90 mL/min: 23.9% / 10.5% - CrCL 30-60 mL/min: 63.4% / 27% <p>675mg daily:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CrCL >90 mL/min: 43.3% / 8.8% - CrCL 60-90 mL/min: 76.6% / 25.1% - CrCL 30-60 mL/min: 99.3% / 50.2% <p>900mg daily:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CrCL >90 mL/min: 91.6% / 50.1% - CrCL 60-90 mL/min: 97.5% / 82.6% - CrCL 30-60 mL/min: 91.6% / 99.8%

Galar 2021 [51] Adults	70 patients	NA	NA	NA	NA	NA	<p>Global population (n=70): C_0: 2.3 (1.3-4.4)[§] / [0.1-15.5] µg/mL C_{max}: 7.8 (5.8-11.1)[§] / [1.5-17.1] µg/mL - < 8.37 or >11.86 µg/mL: 12 patients (17%)</p> <p>Prophylaxis (n=14): - C_0: 1.7 (1.1-3.0)[§] µg/mL - C_{max}: 7.9 (5.3-11.2)[§] µg/mL</p> <p>Treatment (n=56): - C_0: 2.4 (1.4-4.5)[§] µg/mL - C_{max}: 7.8 (5.9-11.2)[§] µg/mL</p> <p>Solid organ transplant (n=26): Prophylaxis (n=9): - C_0: 1.2 (0.9-5.3)[§] µg/mL - C_{max}: 7.4 (5.7-12.0)[§] µg/mL</p> <p>Treatment (n=17): - C_0: 2.7 (1.3-5.0)[§] µg/mL - C_{max}: 8.2 (4.7-12.8)[§] µg/mL</p>
Nguyen 2021 [37] Pediatrics	105 patients: - 70 development - 35 validation 374 PK samples: - 275 development - 99 validation 1-18 samples/ patient	Non-linear mixed-effect modeling using Monolix Simulations were performed using NONMEM	2 compartment model First order absorption and elimination	CrCLS, critical ill, WT on CL WT on Q, Vc and Vp	k_a : 0.506 (12) ^b F : 0.438 (11) CL : 2.55 (6) V_c : 5.96 (8) V_p : 1.29 (19) Q : 0.222 (38)	IIV: exponential error on CL and Vc RRE: σ_p : 0.477	<p>VGCV Simulations: Pescovitz algorithm: - < 40µg.h/mL: 0% patients - 40-80µg.h/mL: 12% patients - 80-120µg.h/mL: 55% patients - ≥ 120µg.h/mL: 33% patients</p> <p>Åsberg algorithm (20% increased dose) [31]: - < 40µg.h/mL: 13% patients - 40-80µg.h/mL: 60% patients - 80-120µg.h/mL: 13% patients - ≥ 120µg.h/mL: 14% patients</p> <p>Villeneuve algorithm (28-32mg/kg/day) [45]: - < 40µg.h/mL: <1% patients - 40-80µg.h/mL: 53-61% patients - 80-120µg.h/mL: 20-30% patients - ≥ 120µg.h/mL: 11-14% patients</p> <p>New algorithm (16, 40, 56mg/kg/day for ClCrS <70, 70-200 and ≥200 mL/min/1.73m², respectively):</p>

							<ul style="list-style-type: none"> - < 40µg.h/mL: 0% patients - 40-80µg.h/mL: 23-32% patients - 80-120µg.h/mL: 50-60% patients - 120µg.h/mL: 13-18% patients <p>IV GCV Simulations: New algorithm (10, 15, 20mg/kg/day for ClCrS <70, 70-200 and ≥200 mL/min/1.73m², respectively):</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 40µg.h/mL: 1-2% patients - 40-80µg.h/mL: 44-51% patients - 80-120µg.h/mL: 21-40% patients - 120µg.h/mL: 11-34% patients
Jarrell 2021 [77] Adults	10 patients	NA	NA	NA	NA	NA	<p>C₀: 2.27 [0.311-3.16] - Above target (≥ 0.6µg/mL): 8 patients (80%)</p> <p>C_{max}: 4.51 [0.344-7.40]</p> <p>t_{1/2}: 26.9 [9.4-201.3] - t_{1/2} = 9-16 hours in 40% of patients - t_{1/2} = 26-29 hours in 40% of patients</p>
Mårtson 2021 [61] Adults	95 patients 450 PK samples: - 206 C ₀ /AUC _{0-24h} in prophylaxis gp - 182 C ₀ /AUC _{0-24h} in treatment gp 3 [1-15] samples/patient	MW/Pharm++	NK	NK	ka: 0.895±4.64 tlag: 0.825±1.54 F: 0.6±0.15 V _{ss} : 0.74±0.15 L/kg ke: 0.023±0.1 ker: 0.0021±0.001	NK	<p>Prophylaxis group: - C₀: 0.9µg/mLⁱ, 31/46 < 1µg/mL - AUC_{0-24h}: 67µg.h/mLⁱ, 15/47 < 50µg.h/mL</p> <p>Treatment group: - C₀: 2.0µg/mLⁱ, 19/39 < 2µg/mL - AUC_{0-24h}: 90µg.h/mLⁱ, 12/39 < 80µg.h/mL</p> <p>CVVH: - C₀ (n=63): >50% below target (prophylaxis: 1-2µg/mL; treatment: 2-4µg/mL) - AUC_{0-24h} (n=66): >50% below target (prophylaxis: 50µg.h/mL; treatment: 80-120µg.h/mL)</p> <p>IHD: lowest rate or target attainment in the treatment group</p> <p>Moderate positive correlation between C₀ and AUC_{0-24h} r_{Spearman} = 0.59 (P < 0.0001)</p>

Alg, algorithm; AUC_{0-24h}, area under the concentration time curve from 0 to 24 hours (µg.h/mL); CFTx, cystic fibrosis lung transplantation; CI, confidence interval; CL, clearance (L/h); CL_T, total clearance (mL/min); CL_u, urine clearance (mL/min); C_{max}, maximal plasma concentration (µg/mL); C_{pred}, individual

predicted concentrations; C_{obs} , observed concentrations; CrCLC, creatinine clearance using Cockcroft-Gault formula; CrCLS, creatinine clearance using Schwartz formula; CVVH, continuous veno-venous hemodialysis; C_0 , trough concentration ($\mu\text{g/mL}$); eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, bioavailability (%); GCV: ganciclovir; GCV-MP, ganciclovir monophosphate; GCV-TP, ganciclovir triphosphate; GFR, glomerular filtration rate; GvHD, graft-vs.-host disease, HT, height; HTx, heart transplantation; IHD, intermittent hemodialysis; IIV, interindividual variability; IOV, interoccasion variability; IV, intravenous; k_a , absorption constant (h^{-1}); k_e , elimination rate constant (h^{-1}); k_{er} : renal elimination rate constant ($\text{h}^{-1}/(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)$); k_f , formation rate constant (includes VGCV absorption and transformation to GCV, h^{-1}); LTx, lung transplantation; NA, not applicable; NK, not known; ND, not detectable (concentrations under the lower limit of quantification); PBMCs, Peripheral blood mononuclear cells; PK, pharmacokinetics; POPPK, population pharmacokinetic; PTA, probability of target attainment; Q, intercompartmental clearance (L/h); RRE, residual random effect; Tlag, lagtime (h); Tmax, time to maximum plasma concentration (h); $t_{1/2}$, half-life of elimination (h); Vc, central volume of distribution (L); VGCV, valganciclovir; Vp, peripheral volume of distribution; Vss, Volume of distribution at steady state; WT, weight; σ_a , additional residual error (mg/L); σ_e , exponential residual error; σ_p , proportional residual error.

Data are shown as mean±sd, median [range] or number (percentage) unless otherwise specified

^amean (coefficient of variation %)

^bestimate (relative standard error %)

^cmean (95% confidence interval)

^destimate (standard error of estimate %)

^emedian (10th percentile – 90th percentile)

^festimate (standard error of estimate)

^gmedian (interquartile range)

^hestimate (coefficient of variation %)

ⁱmedian

Table 3: Efficacy and safety data of pharmacodynamics studies

Study	Population	CMV status	Comedications	Exposure	Efficacy		Safety
					CMV viremia	CMV disease	
Fishman 2000 [11] Adults	43 patients/100 samples for prophylaxis 25 patients/66 samples for treatment of CMV infection	NK	CsA or TAC AZA Prednisone	Prophylaxis: C_{max} : 7.98 (3.2-17.9) ^a C_0 : 3.03 (0.2-10.1) ^a Treatment: C_{max} : 9.0 ±3.72 C_0 : 2.65 (1.4-11.2) ^a	All patients undergoing treatment for active CMV infection had documented resolution of viremia and of symptoms during the course of therapy 8/43 subsequently developed CMV infection after completing the GCV course: - 4 high risk (D+/R-) of which 2 had $C_0 < 0.31 \mu\text{g/mL}$ - 2 D-/R+ - 2 D+/R+ 6 patients developed at least one episode of relapsed CMV infection: - 4 primo-infection (D+/R-) - 2 D+/R+ No significant difference between patients who developed active CMV infection, or relapsed infection and the overall group of study patients (C_{max} , $p > 0.55$; C_{min} , $p > 0.38$).	2 liver transplant had multiple (4 and 5) relapses despite therapeutic GCV concentrations due to GCV-resistant CMV and developed complications of CMV infection, one with CMV retinitis and the other hemorrhagic CMV colitis.	Neutropenia was not correlated with the total drug dose received or the serum levels achieved Nephrotoxicity could not, in general, be specifically attributed to the use of ganciclovir (surgery, other potentially nephrotoxic and immunosuppressive agents)
Pescovitz 2000 [1] Adults	28 patients	NK	CS (100%) TAC (68%) CsA (32%) AZA (50%) MMF (32%)	oral GCV (3000mg): - AUC_{0-24h} : 20.7 (22%) - C_{max} : 1.46 (23%) VGCV (450mg): - AUC_{0-24h} : 21.1 (23%) - C_{max} : 3.01 (27%) VGCV (900mg): - AUC_{0-24h} : 41.7 (24%)	NA	NA	83 Adverse events: - 80% unrelated to study treatment - 60% mild in intensity - Headaches, diarrhea, nausea, clinically non-relevant hematological abnormalities Proportion of patients experiencing at least one AEs: - IV GCV: 43%

				- C _{max} : 6.18 (30%) IV GCV (5mg/kg): - AUC _{0-24h} : 48.2 (36%) - C _{max} : 12.2 (24%)			- PO GCV: 43% - VGCV 450mg: 36% - VGCV 900mg: 36% No serious AEs requiring withdrawal or deaths associated with treatment by VGCV or GCV
Zhang 2003 [38] Pediatrics	11 patients 51 PK samples	D+/R+: 2 (18%) D+/R-: 3 (27%) D-/R+: 5 (45%) D-/R-: 1 (9%)	CS, CsA, MMF: 4 CS, CsA, AZA: 3 CS, CsA/TAC, AZA/MMF: 3 CS, CsA, RAD: 1	IV GCV (5mg/kg): - C ₀ : 0.84 ±0.66 - C _{max} : 11.77 ±2.82 - AUC _{0-12h} : 42.29 ±17.57 PO GCV (50mg/kg): - C ₀ : 1.08 ±0.68 - C _{max} : 2.70 ±1.07 - AUC _{0-12h} : 18.97 ±9.36 During monitoring: C ₀ : 1.29 ±0.8 C ₀ <0.5µg/mL: 4 patients	CMV viral clearance: 10 patients - Time to viral clearance: 16 ± 11 days - AUC _{0-12h,IV} = [24.55-84.77] - C _{0,IV} = [0.25-2.21] - AUC _{0-12h,PO} = [8.44-34.08] - C _{0,PO} = [0.41-2.22] GCV resistance: 1 patient AUC _{0-12h} = 10.91 µg.h/mL	None	Leukopenia (WBC < 3,000/mm ³): 5 patients between D10 and D79 of GCV Thrombocytopenia (platelets < 100,000/mm ³): 2 patients at D2 and D59 No GCV withdrawal was required due to AEs Neither nephrotoxicity nor hepatotoxicity
Fortun Abete 2004 [69] Adults	1 patient	D+/R+	AZA, TAC, CS, basiliximab	IV GCV: - AUC _{0-24h} : 35.27µg.h/mL - C _{max} : 14.36µg/mL VGCV: - AUC _{0-24h} : 85.67µg.h/mL - C _{max} : 9.82µg/mL	None during the first year after transplantation	None during the first year after transplantation	NK
Paya 2004 [23] Adults	372 patients randomized: - 245 VGCV - 127 oral GCV 364 patients ITT: - 239 VGCV - 125 oral GCV Safety data: - 244 VGCV - 126 oral GCV	D+/R-	NK	VGCV: AUC _{0-24h} : 46.3 ±15.2 Oral GCV: AUC _{0-24h} : 28.0 ±10.9	All patients ITT (n=364): Prophylactic period: VGCV: 2.5% vs. GCV: 10.4% (p= 0.001) 6 months: VGCV: 39.7% vs. GCV: 43.2% 12 months: VGCV: 48.5% vs. GCV: 48.8% Median time to viremia: VGCV: 357 days vs. GCV: 282 days	VGCV (ITT, n=239): 6 months: - CMV disease: 29 (12.1%) - CMV syndrome: 12 (5%) - Tissue-invasive: 17 (7.1%) 12 months: - CMV disease: 41 (17.2%) - CMV syndrome: 19 (7.9%) - Tissue-invasive: 22 (9.2%) Oral GCV (ITT, n=125): 6 months: - CMV disease: 19 (15.2%) - CMV syndrome: 13 (10.4%)	All AEs: - Incidence of AEs related to the treatment: VGCV: 40.6% vs. GCV: 34.1% - Withdrawing due to the AEs: VGCV: 4.9% vs GCV: 5.6% - AEs both serious and treatment-related: VGCV: 7% vs. Graft rejection (ITT, n=364): - acute graft rejection during 6-month follow-up: VGCV: 71 (29.7%) vs. GCV: 45 (36.0%) - acute graft rejection during 12-month follow-up: VGCV: 78 (32.6%) vs. GCV: 45 (36.0%)

						<ul style="list-style-type: none"> - Tissue-invasive: 6 (4.8%) 12 months: - CMV disease: 23 (18.4%) - CMV syndrome: 15 (12.0%) - Tissue-invasive: 8 (6.4%) 	<ul style="list-style-type: none"> - > 1 episode during 12-month follow-up: VGCV: 11.3% vs. GCV: 11.2% - Acute graft rejection after CMV disease: VGCV: 5 (2.1%) vs. GCV: 2 (1.6%) - Graft lost: VGCV: 3 (2 liver, 1 kidney) vs. GCV: 2 (2 kidney) <p>VGCV (n=244): Diarrhea: 73 (29.9%) Tremor: 68 (27.9%) Graft rejection: 59 (24.2%) Headache: 53 (21.7%) Nausea: 55 (22.5%) Constipation: 49 (20.1%) Lower limb edema: 50 (20.5%) Insomnia: 49 (20.1%) Back pain: 49 (20.1%) Hypertension: 43 (17.6%)</p> <p>Oral GCV (n=126): Graft rejection: 38 (30.2%) Diarrhea: 36 (28.6%) Headache: 34 (27.0%) Tremor: 32 (25.4%) Nausea: 29 (23.0%) Constipation: 25 (19.8%) Lower limb edema: 20 (15.9%) Insomnia: 20 (15.9%) Back pain: 19 (15.1%) Hypertension: 19 (15.1%)</p>
Wiltshire 2005 [12] Adults	372 patients randomized 364 patients ITT: - 239 VGCV - 125 GCV 370 patients safety study	D+/R-	MMF, pred, TAC (28.3%) MMF, pred, CsA (14.8%) Pred, TAC (20.3%)	VGCV: AUC ₀₋₂₄ : 46.3 ±15.2 GCV: AUC ₀₋₂₄ : 28.0 ±10.9	All patients: Prophylactic period: VGCV: 2.9% vs GCV: 10.4% (p= 0.001) 6 months: VGCV: 39.7% vs GCV: 43.2% 12 months: VGCV: 48.5% vs GCV: 48.8%	All patients: Prophylactic period: VGCV: 0.8% vs GCV: 1.6% 6 months: VGCV: 12.1% vs GCV: 15.2% 12 months: VGCV: 17.2% vs GCV: 18.4%	All patients: Anemia: - 20/370 Anemia - VGCV: 5.7% vs. GCV: 8.7% (p=0.2771) Leukopenia: - 101/370 Leukopenia - VGCV: 13.5% vs. GCV: 7.1% (p=0.0667) Neutropenia:

	240 patients with PK data				Patients with PK/PD data: D100: 12/240 Month 4: 33/240	Patients with PK/PD data: Up to month 12: 45/240	- 33/370 Neutropenia - VGCV: 8.2% vs. GCV: 3.1% (p=0.0631)
Einsele 2006 [29] Adults	48 patients randomized - 26 in group A - 22 in group B Efficacy analysis: - 24 in group A - 21 in group B	Group A: D+/R+: 17 D+/R-: 1 D-/R+: 8 Group B: D+/R+: 12 D+/R-: 3 D-/R+: 7	NK	No GvHD (n=22): AUC _{0-12h,VGCV} : 53.8 ±17.97 AUC _{0-12h,GCV} : 39.5 ±13.91 Intestinal GvHD (n=5): AUC _{0-12h,VGCV} : 52.9 ±21.75 AUC _{0-12h,GCV} : 33.1 ±12.97 Intestinal GvHD + severe malabsorption (n=1): AUC _{0-12h,VGCV} : 14.8 AUC _{0-12h,GCV} : 46.6	Response to therapy: Group A: 21/24 (87.5%) Group B: 16/21 (76.2%) CMV infection recurrence: Group A: 7/21 (33.3%) Group B: 2/16 (12.5%)	2/45 patients during the follow-up period: CMV interstitial pneumonia	Group A: 25/26 patients, 264 AEs: - Pyrexia: 12/26 (46.2%) - Neutropenia: 5/26 (19.2%) Group B: 22/22 patients, 229 AEs: - Pyrexia: 11/22 (50.0%) - Neutropenia: 8/22 (36.4%) No deaths were found related to the treatment with GCV/VGCV.
Winston 2006 [6] Adults	22 patients	NK	TAC + CS: 9 TAC + CS + MMF: 1 TAC: 2 CsA + CS: 6 CsA + CS + MMF: 1 SIR + CS: 3	VGCV 900mg: - AUC _{0-t} : 49.0 (37%) - C _{max} : 6.7 (27%) GCV 5mg/kg: - AUC _{0-t} : 51.3 (37%) - C _{max} : 13.3 (30%)	NA	NA	1/23 patients (4.3%), 2 AEs: Dizziness and visual field defect during the IV GCV infusion, resolving without any sequelae
Pescovitz 2007 [70] Adults	23 patients	NK	NK	VGCV tablet (n=21): - C _{max} : 7.03 [4.08-9.43] - AUC _{0-24h} : 54.0 [33.1-65.1] VGCV solution (n=21): - C _{max} : 6.17 [3.90-10.8] - AUC _{0-24h} : 52.5 [35.4-72.2]	NA	NA	Low incidence of AEs (no values) Mainly of mild intensity Only one AEs assessed as being possibly related to VGCV (headache)
Chamberlain 2008 [71] Adults	7 patients	D-/R-: 2 D+/R-: 2 D-/R+: 2 D+/R+: 1	SIR/TAC: 5 TAC: 2	Phase I: IV GCV (n=6): - AUC _{0-24h} : 60.6 [47.2-85.4] - C _{min} : 0.86 [0.64-2.02] Phase II: VGCV 900mg (n=6): - AUC _{0-24h} : 62.9 [47.3-77.4] - C _{min} : 0.55 [0.32-1.00] Phase III: VGCV 450mg (n=7):	NA	NA	Most common AEs : anemia, leukopenia, diarrhea, fatigue and insomnia. Leukopenia and anemia occurred most often in the IV GCV and oral VGCV 900 mg daily phases. 3 patients became neutropenic during the VGCV 900mg phase

				- AUC _{0-24h} : 35.9 [28.0-43.4] - C _{min} : 0.26 [0.17-0.80]			
Lefeuvre 2009 [22] Adults	32 patients - 11 Htx - 21 Ltx (14 CFTx)	D+/R-: 53% D-/R+: 28% D+/R+: 19%	CsA 3-6mg/kg/d Or TAC 0.1-0.3mg/kg/d + MMF 2g/d + steroids	All patients: C ₀ : 0.75 ± 0.50 µg/mL - <0.20 µg/mL: 20% - 0.2-1 µg/mL: 51% - 1.0-2.0 µg/mL: 19% - >2 µg/mL: 10% HTx: C ₀ : 0.72 ± 0.50 µg/mL LTx: C ₀ : 0.75 ± 0.61 µg/mL CFTx: C ₀ : 0.80 ± 0.33 µg/mL	3 positive pp65Ag: - All CFTx D+/R- - During prophylaxis: 1 (GCV C ₀ undetectable due to non compliance) - Within discontinuation: 2 (mean GCV C ₀ = 0.6 ± 0.5 and 1.3 ± 0.5 µg/mL)	1 patient with CMV colitis and hepatitis	Neutropenia: 9 (28%) among them 2 were attributed to the study drug Thrombopenia: 2 (6%) Gastro-intestinal: 0 (0%)
Lim 2009 [16] Adults	27 patients: - 13 VGCV - 14 GCV	D+/R+: 12 D+/R-: 3 D-/R+: 12	NK	AUC _{0-12h} : 31.9 ± 11.9 - AUC _{0-12h, VGCV} : 35.8 [15.8-67.2] - AUC _{0-12h, GCV} : 29.3 [14.8-38.2]	CMV clearance: 18 patients Median time: 54 days [50-83] Rising CMV viremia: 6 patients (3 VGCV and 3 IV GCV) Second reactivation: 4 patients (2 in each arm) Median time: 54 days [50-83]	No CMV invasive disease	VGCV changed to GCV and/or foscarnet: - 1 moderate neutropenia - 1 maculopapular rash GCV changed to foscarnet: - 1 neutropenia
Perrottet 2009 [20] Adults	Prophylactic period: 49 patients 3 months follow-up: 41 patients	D+/R-: 22 D+/R+: 28 D-/R+: 15	Per samples (n=437): TAC: 347 (79%) CsA: 90 (21%) MMF: 374 (86%)	NK	Prophylactic period: 3/49 patients (6%) 3 months follow-up: 13/41 patients (32%) No association was observed either between viremia and estimates of GCV AUC (p=0.6) or C ₀ (p=0.7) after prophylaxis.	Prophylactic period: 0 patients 3 months follow-up: 2/41 patients (4.9%)	Nausea/vomiting: 7% Diarrhea: 18% Skin toxicity: 9% Anemia: 67% Leukopenia: 14% Neutropenia: 9% Thrombocytopenia: 16% Liver enzyme elevation: 25% Per-sample analysis: - Association between AUC and anemia, neutropenia, and leucopenia - Association between C ₀ and diarrhea (p=0.004 [chi-square test]).

							<p>Per patient analysis: - Association between C₀ and diarrhea (p=0.009).</p> <p>Only patients under VGCV prophylaxis: no significant association remained between C_{through} and the occurrence of diarrhea.</p>
<p>Vaudry 2009 [30] Pediatrics</p>	63 patients	<p>D+/R-: 25(40%) D+/R+: 24 (38%) D-/R-: 2 (3%) D-/R+: 12 (19%)</p>	<p>TAC (86%) MMF (75%) Methylprednisolone (75%) Prednisolone (56%)</p>	<p>AUC_{0-24h}: - Kidney: 51.8 ±11.9 - Liver: 61.7 ±29.5 - Heart: 58.0 ±21.8</p>	<p>7 patients: - 2 during prophylaxis (D+/R-) - 5 after the cessation</p>	None	<p>400 AEs in 94% of patients: - Diarrhea: 20 (32%) - Pyrexia: 15 (24%) - Respiratory tract infection: 14 (22%) - Hypertension: 14 (22%) - Vomiting: 13 (21%) - Anemia: 9 (14%) - Neutropenia: 8 (13%) - Nausea: 7 (11%) - Constipation: 7 (11%) - Transplant rejection: 6 (10%) 370 of 400 AEs were either mild or moderate in severity</p> <p>29 AEs related to VGCV (7%) - Diarrhea: 6 - Nausea: 3 - Vomiting: 2 - Neutropenia: 3 - Anemia: 2 - Hypertension: 2</p> <p>SAEs: - 50 (27 patients) during the treatment - 66 (32 patients) by 26weeks posttransplant - 7 (5 patients) related to VGCV - 11 (9 patients) laboratory abnormalities - 5 (4 patients) laboratory abnormalities related to VGCV: increased transaminases, anemia, (febrile) neutropenia</p>

							12 opportunistic infections: - During the treatment: 6: candidiasis, oral herpes simplex, CMV infection - Mild intensity: 10 - Related to study medication: 1
Perrottet 2010 [72] Adults	7 patients: - 6 late-onset CMV disease - 1 CMV asymptomatic infection	D+/R-	Prednisone: 5-15mg/day TAC: 5 (C ₀ =6-10µg/L) CsA: 2 (C ₀ =170-250µg/L)	No relapse: - C ₀ : 1.5 mg/L [0.8-3.3] - C _{3h} : 6.4 mg/L [4.1-10.8] - AUC _{0-24h} : 43.8 mg.h/L [32.7-74.3] Relapse: - C ₀ : 3.6 mg/L [1.8-5.7] - C _{3h} : 6.5 mg/L [5.3-6.7] - AUC _{0-24h} : 65.3 mg.h/L [44.3-117.9]	VL (n=7): -1.2 log copies/mL [0 - -1.8] after 1 week Viral clearance: - 5/7 patients - 34 days [28-82] - Baseline VL: 5.0 log copies/mL [3.2-5.1]	6/6 with symptoms resolution: - Time: 14.5 days [5-28] CMV disease recurrence: - 2/7 patients - 1-2 episodes/patient - 9 months [4-21] follow-up - Baseline VL: 3.9 and 6.3 log copies/mL - 1 death	Moderate hepatocellular insufficiency in one patient
Caldes 2010 [49] Adults	21 patients	D+/R+: 14 D+/R-: 6 D-/R+: 1	MMF: 16 (76%) CsA: 16 (76%) TAC: 4 (19%) SIR: 3 (14%) Prednisone: 17 (81%)	GCV IV: AUC _{0-t} : 46.71 ±23.81 VGCV: AUC _{0-t} : 55.00 ±19.53	14/21 patients (66.7%) with viral eradication: - 9 persisted negative - 4 asymptomatic recurrence - 1 clinical infection recurrence 7/21 (33.3%) with persistent CMV viremia after prophylaxis: - 5 spontaneous negativation - 2 clinical infection recurrence		Anemia: 8 patients (38%) Leukopenia: 4 patients (19%) Neutropenia: 2 patients (9.5%) Transaminitis: 1 patient (4.8%) Pancytopenia: 1 patient (4.8%) Acute rejection: 4 patients (19%) 1 treatment had to be discontinued to resolve a pancytopenia episode
Manuel 2010 [26] Adults	36 patients: - 13patients for GFR=26-39mL/min - 23patients for GFR=40-59mL/min - 17patients for GFR≥60mL/min	D+/R-: 11 D+/R+: 17 D-/R+: 8	TAC: 35 (97%) CsA: 1 (3%) MMF/MPA: 35 (97%) AZA: 1 (3%) CS: 36 (100%)	GFR = 26-39 mL/min -C ₀ : 1.29 [0.57-2.34] -AUC _{0-24h} : 59.3 [39.0-85.3] GFR = 40-59 mL/min -C ₀ : 0.55 [0.28-1.25] -AUC _{0-24h} : 35.8 [24.9-58.3] GFR ≥ 60 mL/min -C ₀ : 0.38 [0.23-0.83] -AUC _{0-24h} : 29.6 [22.0-43.2]	Prophylactic period: 0 patients 3 months follow-up: 8/36 (22%) Median time: 63.5 days [12-95]	Prophylactic period: 0 patients 12 months follow-up: 4/36 (11%) Median time: 225 days [133-296] Median AUC _{0-24h} during prophylaxis: 27.5, 42,4, 54.3 and 85.3 µg.h/mL	Nausea/vomiting: 3 (8%) Diarrhea: 8 (22%) Mild skin-rash: 4 (11%) Anemia: 24 (67%) Leukopenia: 3 (8%) Thrombocytopenia: 6 (17%) Liver enzyme elevation: 5 (14%) Incidence of Anemia: -GFR=26-39mL/min: 50% -GFR=40-59mL/min: 17% -GFR≥60mL/min: 24%

							-(p=0.01). Weak trend toward increased neutropenia and leukopenia with higher ganciclovir exposure
Pescovitz 2010 [10] Pediatrics	46 patients	Renal study: D+/R+: 16 (62%) D+/R-: 6 (23%) D-/R+: 2 (8%) D-/R-: 2 (8%) Liver study: D+/R+: 4 (20%) D+/R-: 6 (30%) D-/R+: 2 (10%) D-/R-: 8 (40%)	NK	Renal study (n=25): IV GCV (200mg/m ²): - AUC _{0-24h} [15.8-89.3] - C _{max} : [3.5-25.3] VGCV (520mg/m ²): - AUC _{0-24h} [14.5-70.6] - C _{max} : [3.4-9.1] Liver study (n=18): IV GCV (200mg/m ²): - AUC _{0-24h} [14.1-43.2] - C _{max} : [4.7-15.0] VGCV (520mg/m ²): - AUC _{0-24h} [11.8-58.4] - C _{max} : [2.7-7.2]	NA	NA	Renal study: IV GCV: - 50% of patients experienced AEs - 1 AEs related to the study drug (thrombocytopenia) VGCV: - 32% of patients experienced AEs - 3 AEs related to the study drug (nausea, vomiting, headaches) Liver study: IV GCV: - 90% of patients experienced AEs - 10 patients experienced 14 serious AEs - 6 probably related to IV GCV (rash, anemia, renal impairment, vomiting, diarrhea, increased hepatic enzymes) VGCV: - Only 2 AEs not severe, serious or treatment related
Welker 2010 [13] Adults	120 patients: - 63 VGCV 100 days - 57 VGCV 200 days	D+/R-	NK	VGCV 100 days: AUC _{0-24h} = 51.3 ±13.8 C _{max} = 5.5 ±1.4 C ₀ = 0.53 ±0.32 VGCV 200 days: AUC _{0-24h} = 53.7 ±18.0 C _{max} = 5.7 ±1.8 C ₀ = 0.54 ±0.31	NK	VGCV 100 days: 12 CMV disease after discontinuation VGCV 200 days: 2 CMV disease during prophylaxis All remaining subjects diagnosed with CMV disease had AUC _{0-24h} between 30 and 80 µg.h/mL	Patients with PK/PD data: 62% leukopenia 19% neutropenia 72% lymphopenia 6% anemia Trend for a higher probability of developing leukopenia/ lymphopenia with increased ganciclovir exposures (not significant).

						No significant correlation between CMV disease and GCV exposures was identified	
Bedino 2012 [59] Adults	1 patient	D+/R-	TAC, MMF, CS	C_{max} : $\approx 13 \mu\text{g/mL}$	Negativation at D15	Improvement	Leukopenia not attributed to VGCV prophylaxis as concomitant myelotoxic drugs (MMF and CTMX) were also withdrawn
Kiser 2012 [74] Adults	10 patients	NK	CS TAC or CsA AZA	IV GCV (5mg/kg): - C_{max} : 8.37 ± 3.03 - C_0 : 0.18 ± 0.29 - AUC_{0-24h} : 32.85 ± 10.76 VGCV (900mg): - C_{max} : 7.93 ± 3.97 - C_0 : 0.34 ± 0.27 - AUC_{0-24h} : 47.80 ± 19.71 VGCV (450mg): - C_{max} : 5.30 ± 2.09 - C_0 : 0.60 ± 0.37 - AUC_{0-24h} : 45.50 ± 22.95	None at M3	None at M3	Neither hematological adverse events were observed during the 14-day course of the study or during the 3-months follow-up. Complete blood count were comparable between D0, D9 and M3
Launay 2012 [41] Pediatrics	10 patients	D+/R-: 8 (80%) D+/R+: 1 (10%) D-/R+: 1 (10%)	Prednisone: 5 (50%) TAC: 7 (70%) CsA: 3 (30%) MMF: 3 (30%)	IV GCV: - C_0 : $0.33 [0.08-2.48]$ - AUC_{0-24h} : $22.9 [11.8-65.2]$ VGCV: - C_0 : $0.27 [0-1.03]$ - AUC_{0-24h} : $34.6 [20.8-84.2]$ $AUC_{0-24h} < 40 \mu\text{g.h/mL}$: 80%	Viral clearance: 10 patients (100%)	None	Neither renal impairment nor hematological toxicity
Villeneuve 2012 [45] Pediatrics	23 patients 28 AUC: - 7 treatment - 21 prophylaxis	D+/R-: 4 (17%) D+/R+: 3 (13%) D-/R-: 11 (48%) D-/R+: 4 (17%) D?/R+: 1 (4%)	NK	$AUC_{0-12/24h}$: 31 [ND-77]	Viral clearance: 100% 4 patients were receiving VGCV for CMV prophylaxis prior to the development of CMV viremia but only one of them had a therapeutic AUC at the time ($44 \mu\text{g.h/mL}$). For this patient, an AUC of $60 \mu\text{g.h/mL}$ led to viral clearance.	None	No evidence of bone marrow suppression or nephrotoxicity related to VGCV

Trevillyan 2013 [75] Adults	22 patients 38 Samples	D+/R-: 11 D+/R+: 6 D-/R+: 4 D-/R-: 1	TAC: 14 MMF: 16 MPA: 6 AZA: 2 CsA: 6 SIR: 2 Prednisolone: 19	C ₀ : - >0.6µg/mL: 12/22 - ≤0.6µg/mL: 10/22 - <0.3µg/mL: 7/10	11/22 patients with CMV Viremia breakthrough 35/89 CMV viremic assessments: - 28/35: low grade viremia (log 1 to 3 copies/mL) - 7/35: > log 3 copies/mL Poor correlation between GCV levels and detection of CMV viremia	NK	NK
Gagermeier 2014 [46] Adults	51 patients	D+/R-: 14	Methylprednisolone Daclizumab TAC + AZA + prednisone	Delayed GCV response (n=6): C ₀ : 2.1 [2.0-5.0] Persistant suboptimal GCV response (n=5): C ₀ : [≤1.0-1.1]	No infection or disease: 30 patients Breakthrough viremia: 21 patients - 10 early response to GCV - 6 suboptimal GCV response - 5 persistent suboptimal GCV response	13 patients - Early GCV response: 3 patients - Delayed GCV response: 5 patients - Persistent suboptimal GCV response: 5 patients	NK
Gimenez 2014 [50] Adults	13 patients	D+/R+: 5 D+/R-: 1 D-/R+: 7	NK	C ₀ : - [<0.25-6.65] - >0.6µg/mL in 10 episodes 2.2 [1.17-5.80]	CMV clearance: 9 episodes - 24 [15-87] days of treatment - C ₀ : [<0.25-6.65] - median C ₀ <0.25 in 3 patients Persistant CMV viremia: 4 patients - C ₀ : [0.64-5.80] - median C ₀ : 5.80, 2.57, 1.17, 5.48 µg/mL	NK	NK
Billat 2015 [56] Adults	22 patients	CMV+: 10	MMF: 12 (55%)	Plasma GCV: - AUC _{0-5h} : 19.488±12.060 - C ₀ : 0.993±1.247 - C _{max} : 5.910±3.593 - T _{max} : 1.68±0.89 Intracellular GCV (per 10⁶ PBMCs): - AUC _{0-5h} : 5.18±3.50 - C ₀ : 0.31±0.36 - C _{max} : 1.71±1.17 - T _{max} : 2.39±1.16	NA	NA	Univariate analysis: Exposure parameters of GCV-TP were associated with the slope of neutrophil count: - AUC _{0-5h} : β = -0.0019±5.10 ⁻⁴ (p<0.01) - C _{max} : β = -6.5.10 ⁻³ ±0.002 (p<0.01) - C ₀ : β = -0.011±0.005 (p=0.03) Multivariate analysis: AUC _{0-5h,GCV-TP} was associated with the slope of neutrophil count:

				Intracellular GCV-MP (per 10⁶ PBMCs): - AUC _{0-5h} : 4.76±5.41 - C ₀ : 0.15±0.22 - C _{max} : 1.90±1.77 - T _{max} : 3.47±1.28 Intracellular GCV-TP (per 10⁶ PBMCs): - AUC _{0-5h} : 19.3±14.4 - C ₀ : 1.56±1.51 - C _{max} : 6.03±4.69 - T _{max} : 3.04±1.29			- $\beta = -0.0019 \pm 5.10^{-4}$ (p<0.01) - $r_{\text{Spearman}} = -0.64$
Bradley 2016 [35] Pediatrics	17 patients	D+/R+: 7 (41%) D+/R-: 5 (29%) D-/R+: 5 (29%)	NK	AUC _{0-24h} : 64.6 µg.h/mL ^a C _{max} : 10.7 µg/mL ^a	NA	NA	8 patients experienced 19 AEs (vomiting, dehydration, laboratory abnormalities, wound infection) 1 anemia considered as related to VGCV
Padulles 2016 [48] Adults	Group A: 27 patients -14 prophylaxis -13 infection Group B: 26 patients -13 prophylaxis -13 infection	Group A: D+/R-: 10 D+/R+: 15 D-/R+: 2 D-/R-: 0 Group B: D+/R-: 4 D+/R+: 16 D-/R+: 4 D-/R-: 1	Group A: CsA-MMF-CS: 2 (7.5%) TAC-MMF-CS: 26 (92.5%) Group B: CsA-MMF-CS: 4 (15.4%) TAC-MMF-CS: 19 (73.1%) CsA-MMF: 1 (3.8%) TAC-MMF: 1 (3.8%) CsA-CS: 1 (3.8%)	Group A: - median AUC _{0-24h} = 38.2 - 40-50µg.h/mL: 19.2% of patients Group B: - median AUC _{0-24h} = 42.7 - 40-50µg.h/mL: 65.9% of patients	During prophylaxis: No cases of CMV infection During 3-months follow-up: - group A: 4/11 (36.7%) - group B: 1/13 (7.7%)	Time to viral clearance: - group A: 17.6 days - group B: 12.5 days - log rank = 2.34 (non significant) Recurrence of CMV disease: - group A: 8/12 (66.67%) - group B: 1/11 (9.01%) [†]	Hematological AEs: 32.7% of patients Neutropenia: 4 cases (7.5%) - 2 cases in each groups - 2 episodes related to GCV overexposure; incidence of neutropenia of 14.8% when AUC _{0-24h} > 50µg.h/mL - 2 episodes related to concomitant treatment with CTMX Anemia: -AUC _{0-24h} >50µg.h/mL: 14/27 (51.9%) -AUC _{0-24h} ≤ 50µg.h/mL: 31/128 (26.6%), p=0.010
Peled 2017 [43] Pediatrics	13 patients	D+/R+: 6 (46%) D-/R-: 3 (23%)	NK	AUC _{0-24h} : 21.0 [13.6-46.2] - < 40µg.h/mL: 10 patients - 40-50µg.h/mL: 3 patients - > 50µg.h/mL: 0 patients	Prophylaxis: 0 patients Follow-up: 2 patients - non-primary CMV viremia	Prophylaxis: 0 patients Follow-up: 1 patient - non-primary CMV disease	Hematologic toxicity: 3 patients (23%) among which 2 could not be attributed to VGCV. None nephrotoxicity

		D+/R-: 3 (23%) D-/R+: 1 (8%)		Patients with CMV viremia or disease: AUC _{0-24h} =14.6, 20.5 and 41.9 µg.h/mL.	- primary CMV viremia		1 death not associated to CMV nor VGCV
Jorga 2019 [40] Pediatrics	78 children: - 4mths-16 yrs 120 adults	NK	NK	NK	NA	NA	Leukopenia: 5/73 Lymphopenia: 27% Probability of neutropenia: - 10% if AUC _{0-24h} =40-60µg.h/mL - 20% if AUC _{0-24h} =80-120µg.h/mL Probability of anemia: - 5% if AUC _{0-24h} =40-60µg.h/mL - 15% if AUC _{0-24h} =80-120µg.h/mL
Ritchie 2019 [47] Adults	82 patients: - 43 CMV viremia - 2 CMV syndrome - 14 suspected invasive disease - 23 biopsy proved invasive disease	NK	Calcineurin inhibitor: 48 (58.5%) Antimetabolites: 27 (32.9%) CS: 56 (68.3%)	C _{max} =6.0 (4.7-9.5) ^b µg/mL - 3.0-12.5µg/mL: 54 patients (83.1%) - <3.0µg/mL: 4 patients (6.2%) - > 12.5µg/mL: 7 patients (10.8%) C ₀ =1.9 (1.0-3.0) ^b µg/mL - 1.0-3.0µg/mL 32 patients (55.2%) - < 1.0µg/mL: 13 patients (22.4%) - > 3.0µg/mL: 13 patients (22.4%)	30 days: - 58 patients (70.7%) achieved undetectable or reduced CMV VL below the LLoQ - 21 patients (25.6%) with a reduced CMV VL at 30 days	NK	- Leukopenia: 79 (96.3%) - Thrombocytopenia: 65 (79.3%) - Anemia: 67 (81.7%) - Neutropenia: 45 (54.9%) - Nephrotoxicity: 37 (45.1%) - Neurotoxicity: 3 (3.7%) Mortality: - Within 30 days: 8 (9.8%) - During the entire treatment course: 24 (29.3%)
Jorga 2019 [40] Adults	120 adult patients: - ≥ 17 years	NK	NK	NK	NA	NA	Incidence lymphopenia: 67% Logistic regression: AUC _{0-24h} = 40-60µg.h/mL: - Leukopenia: 10% - Neutropenia: 10% - Anemia: 5% AUC _{0-24h} =80-120µg.h/mL: - Leukopenia: 30% - Neutropenia: 20% - Anemia: 15%

Galar 2021 [51] Adults	70 patients Poor clinical outcome (n=31): - Prophylaxis: 0 - Asymptomatic reactivation: 18 - CMV syndrome: 6 - CMV end-organ disease: 7 Favorable clinical outcome (n=39): - Prophylaxis: 14 - Asymptomatic reactivation: 12 - CMV syndrome: 5 - CMV end-organ disease: 8	NK	NA	$C_0=2.3$ (1.3-4.4) $\mu\text{g/mL}$: - Poor: $C_0=2.3$ (1.4-4.5) - Fav.: $C_0=2.2$ (1.2-3.7) - $p=0.493$ $C_{\text{max}}=7.8$ (5.8-11.1) $\mu\text{g/mL}$: - Poor: $C_{\text{max}}=7.6$ (6.2-9.5) - Fav.: $C_{\text{max}}=8.1$ (5.4-11.2) - $p=0.780$ $C_{\text{max}} < 8.37$ or > 11.86 $\mu\text{g/mL}$ - Poor: 1 (3%) - Fav.: 11 (28%) - $p=0.009$, $OR=9.35$	Time to negative viremia: - Global: 12.5 (4-21) days - Favorable: 7.5 (3-13) days Not related to trough ($p=0.461$) or peak serum levels ($p=0.428$).	Time to negative viremia: - Global: 12.5 (4-21) days - Poor: 17 (9-23.5) days	No AEs needing drug discontinuation Thrombocytopenia: 14 (20%) Neutropenia: 4 (6%) Anemia: 2 (3%) Nephrotoxicity: 3 (4%) No neurotoxicity No correlation with C_0/C_{max} : Thrombocytopenia: $p=0.308/0.618$ Neutropenia: $p=0.524/0.125$ Anemia: $p=0.373/0.514$ Nephrotoxicity: $p=0.686/0.817$
Jarrell 2021 [77] Adults	10 patients	D+/R+: 5 (50%) D+/R-: 2 (20%) D-/R+: 3 (30%)	NK	C_0 : 2.27 [0.311-3.16] C_{max} : 4.51 [0.344-7.40]	4 patients remained negative 6 patients with no monitoring	NA	Thrombocytopenia: 6 patients Neutropenia: 0 patients
Mårtson 2021 [61]	Prophylaxis: 47 patients	NK	NK	Prophylaxis group: - C_0 : 0.9 $\mu\text{g/mL}^c$ - AUC_{0-24h} : 67 $\mu\text{g.h/mL}^c$	NA	NA	Prophylaxis: - $WBC < 3.5 \times 10^9/L$: 8 SOT

Adults	Treatment: 48 patients			Treatment group: - C ₀ : 2.0µg/mL ^c - AUC _{0-24h} : 90µg.h/mL ^c			<ul style="list-style-type: none"> - WBC > 20% decrease from baseline: 24 SOT - Platelet < 100 x10⁹/L: 17 SOT - Platelet > 50% decrease from baseline: 4 SOT <p>Treatment:</p> <ul style="list-style-type: none"> - WBC < 3.5 x10⁹/L: 20 SCT, 7 SOT - WBC > 20% decrease from baseline: 17 SCT, 7 SOT - Platelet < 100 x10⁹/L: 28 SCT, 3 SOT - Platelet > 50% decrease from baseline: 8 SCT, 1 SOT <p>Multivariable analysis: Highest AUC_{0-24h} correlated with:</p> <ul style="list-style-type: none"> - decrease in WBC count, - creatinine increase - increase in liver function markers.
--------	------------------------	--	--	---	--	--	--

AEs, adverse events; AUC, area under the concentration-time curve (µg.h/mL); AZA, azathioprine; CFTx, cystic fibrosis lung transplantation; C_{max}, maximal plasma concentration (µg/mL); CMV, Cytomegalovirus; CS, corticosteroids; CsA, cyclosporine A; CTMX, cotrimoxazole; C₀, trough concentration (µg/mL); D, day; D/R: Donor/Recipient CMV serostatus; Fav., favorable; GFR, glomerular filtration rate; HTx, heart transplantation; ITT, intention to treat; IV GCV, intravenous ganciclovir; LLoQ, lower limit of quantification; LTx, lung transplantation; MMF/MPA: mycophenolate mofetil/mycophenolic acid; NA, not applicable; ND, not detectable; NK, not known; PBMCs, peripheral blood mononuclear cells; PD, pharmacodynamics; PK, pharmacokinetics; PO, *per os* (by mouth); pp65Ag, pp65 antigenemia; Pred, Prednisolone; RAD, Rapamycin derivatives; SAEs, serious adverse events; SCT, stem cell transplant; SIR, sirolimus; SOT, solid organ transplant; TAC, tacrolimus; VL, viral load; VGCV, valganciclovir; WBC, white blood cell count

Data are shown as mean±sd, median [range] or number (percentage) unless otherwise specified

^amedian (range)

^bmedian (interquartile range)

^cmedian

[†]In group A (13 ITT patients), 1 patient was excluded because the 90-day protocol follow-up was not reach due to the treatment failure (dosing increase), in group B (13 ITT patients), 2 patients were excluded. One patient was excluded from the PK analysis because foscarnet was initiated as an add-on treatment, and the other did not reach the 90-day follow-up (dosing increase).

Table 4: Limited sampling strategies developed for IV GCV and oral VGCV

Study	Population	Description	Drug	Methods	Retained LSS	Performences
Padulles [68]	Adults	20 patients: -55.7 ±11.8years -66.2 ±12.9kg -SOT (kidney, liver, heart)	GCV/ VGCV	PK samples: $t_{0h}, t_{0.5h}, t_{1h}, t_{1.5h}, t_{2h}, t_{3h}, t_{4h}, t_{6h}, t_{8h}, t_{12h}$ Population pharmacokinetic model Bayesian estimation In NONMEM	3 points: 0.5–1.5, 4–5, and 6–8 hours	POPPK model: mPPE _{CL} : 0.00, CI _{95%} [-1.03 – 0.75] mAPE _{CL} : 0.60, CI _{95%} [0.13 – 1.03] mPPE _{V2} : -0.78, CI _{95%} [-2.70 – 0.08] mAPE _{V2} : 0.78, CI _{95%} [0.08 – 2.70] Bayesian estimator: mPPE _{CL} : -2.52, CI _{95%} [-16.75 – 13.14] mAPE _{CL} : 5.14, CI _{95%} [0.33 – 16.75] mPPE _{V2} : -2.19, CI _{95%} [-50.27 – 53.67] mAPE _{V2} : 13.79, CI _{95%} [0.00 – 61.05]
Rui [67]	Adults	40 patients: -43.5 ±10.2years -61.3 ±11.1kg - SOT (kidney)	VGCV	PK samples: $t_{0h}, t_{0.5h}, t_{1h}, t_{1.5h}, t_{2h}, t_{3h}, t_{4h}, t_{6h}, t_{8h}, t_{12h}, t_{24h}$ Non compartmental analysis (WinNonlin) Data splitting: - Development dataset (n=24) - Validation dataset (n=16) Multiple linear regression analysis	2 points: 0 and 4 hours AUC = 9.4 + 24.4xC ₀ + 5.6xC ₄ 3 points: 0, 2 and 8 hours AUC = 0.6 + 9.5xC ₀ + 2.0xC ₂ + 13.7xC ₈	2 points: R ² = 0.92 MPE: 5.89 ±14.5% MAPE: 12.1 ± 9.53% 3 points: R ² = 0.98 MPE: - 1.30 ±4.40% MAPE: 3.28 ± 3.11%
Chen [15]	Adults	30 patients: -SOT (kidney)	VGCV	PK samples: $t_{0h}, t_{0.5h}, t_{1h}, t_{1.5h}, t_{2h}, t_{3h}, t_{4h}, t_{6h}, t_{8h}, t_{12h}, t_{24h}$ Population pharmacokinetic model Bayesian estimation Posthoc subroutine in NONMEM	2 points: 0 and 2 hours 3 points: 0, 2 and 4 hours	2 points: R ² = 0.81 MPE: -3.95±15.4% RMSE: 15.6±20.0% 3 points: R ² = 0.86 MPE: -0.14±11.9% RMSE: 11.7±14.0%
Villeneuve [45]	Children	13 patients: - SOT	VGCV	PK samples: $t_{0h}, t_{1h}, t_{4h}, t_{6-24h}$ Correlation between AUC calculated using all 4 time points and individual or combined plasma level time points: Pearson's correlation coefficient	2 points: - AUC _{2-5h} - AUC _{calc} = 2.7x((C ₂ + C ₅)/2) + 6.	AUC_{2-5h} and AUC: R ² : 0.846 (p < 0.001) AUC_{calc} and AUC: R ² : 0.846 (p < 0.001), Difference on average by <1 µg.h/mL (p = 0.903; CI _{95%} [-3.6 – 3]).

				Correlation between AUC _{2-5h} and individual times points: linear regression analysis		
Zhao [65]	Children	<p>Development (n=22):</p> <ul style="list-style-type: none"> -10±5 years -34±19 kg -87±18mL/min/1.73 m² ^a <p>Validation (n=14):</p> <ul style="list-style-type: none"> -11±4 years -33±17 kg -92±31mL/min/1.73 m² ^a 	VGCV	<p>PK samples: t_{0h}, t_{1h}, t_{2h}, t_{4h}, t_{8h}, t_{12h}, t_{24h}</p> <p>Bayesian estimation using NONMEM</p>	3 points: 0, 2, and 4 hours	<p>Original data:</p> <p>MPE: 2.6 ± 7.7%</p> <p>MAPE: 5.5 ± 5.9%</p> <p>Validation dataset:</p> <p>MPE: 3.1 ± 13.8%</p> <p>MAPE: 10.5 ± 9.1%</p>
Franck [66]	Children	<p>IV GCV:</p> <p>Development (n=27):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7.1 years [0.5-17.4] - 26.2 kg [6.3-72.5] - 152 mL/min/1.73m² [25-345]^a - 14 SCT / 13 SOT <p>Validation (n=32):</p> <ul style="list-style-type: none"> - [0.6-18] years - [6.5-81.6] kg - [51-234] mL/min/1.73m² ^a - 7 SCT / 25 SOT <p>VGCV:</p> <p>Development (n=32):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 7.3 years [0.5-16.8] - 26.7 kg [6.6-87] - 152 mL/min/1.73m² [64-335]^a - 17 SCT / 15 SOT <p>Validation (n=40):</p> <ul style="list-style-type: none"> - [0.5-18.6] years - [5.7-90.2] kg - [57-242] mL/min/1.73m² ^a - 16 SCT / 24 SOT 	GCV/ VGCV	<p>PK samples:</p> <ul style="list-style-type: none"> - t_{0h}, t_{0.5h}, t_{1h}, t_{1.5h}, t_{2h}, t_{3h}, t_{6h}, t_{12h} for IV GCV - t_{0h}, t_{0.5h}, t_{0.75h}, t_{1h}, t_{1.5h}, t_{2h}, t_{4h}, t_{6h}, t_{12h} for VGCV <p>Bayesian estimation using iterative 2-stage bayesian method</p>	<p>IV GCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 points: 1, 2, and 3 hours - 2 points: 1 and 3 hours <p>VGCV:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 points: 1, 2, and 6 hours - 2 points: 1 and 6 hours 	<p>IV GCV:</p> <p>Development data:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 points: MPE: -1.4±9.3% RMSE: 9.1% - 2 points: MPE: -3.5±12.2% RMSE: 12.3% <p>Validation dataset:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 points: MPE: 2.9±13.5% RMSE: 13.7% - 2 points: MPE: 2.6±13.9% RMSE: 13.9% <p>VGCV:</p> <p>Development data:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 points: MPE: 0.7±13.5% RMSE: 13.3% - 2 points: MPE: -0.1±12.1% RMSE: 11.8% <p>Validation dataset:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 points: MPE: 2.9±9.5% RMSE: 9.8% - 2 points: MPE: 3.9±22.2% RMSE: 22.3%

^aCreatinine Clearance calculated using Schwartz formula (mL/min/1.73m²)

AUC, area under the concentration-time curve; CI, confidence interval; CL, clearance; GCV, gancicovir; IV, intravenous; LSS: limited sampling strategy; mAPE: median of absolute percentage prediction error (%); MAPE: mean absolute prediction error (%); MPE: mean prediction error (%); mPPE: median of the percentage of prediction error (%); PK, pharmacokinetics; POPPK, population pharmacokinetics; RMSE, root mean square error (%); SCT, stem cell transplant; SOT, solid organ transplant; V_2 , central volume of distribution; VGCV, valganciclovir

Figure 1: Percentage of covariates selected by each POPPK models in (A) adults and (B) pediatrics

BSA: Body surface area; CrCL: Creatinine clearance; HT: height; Scr: Serum creatinine; WT: Weight

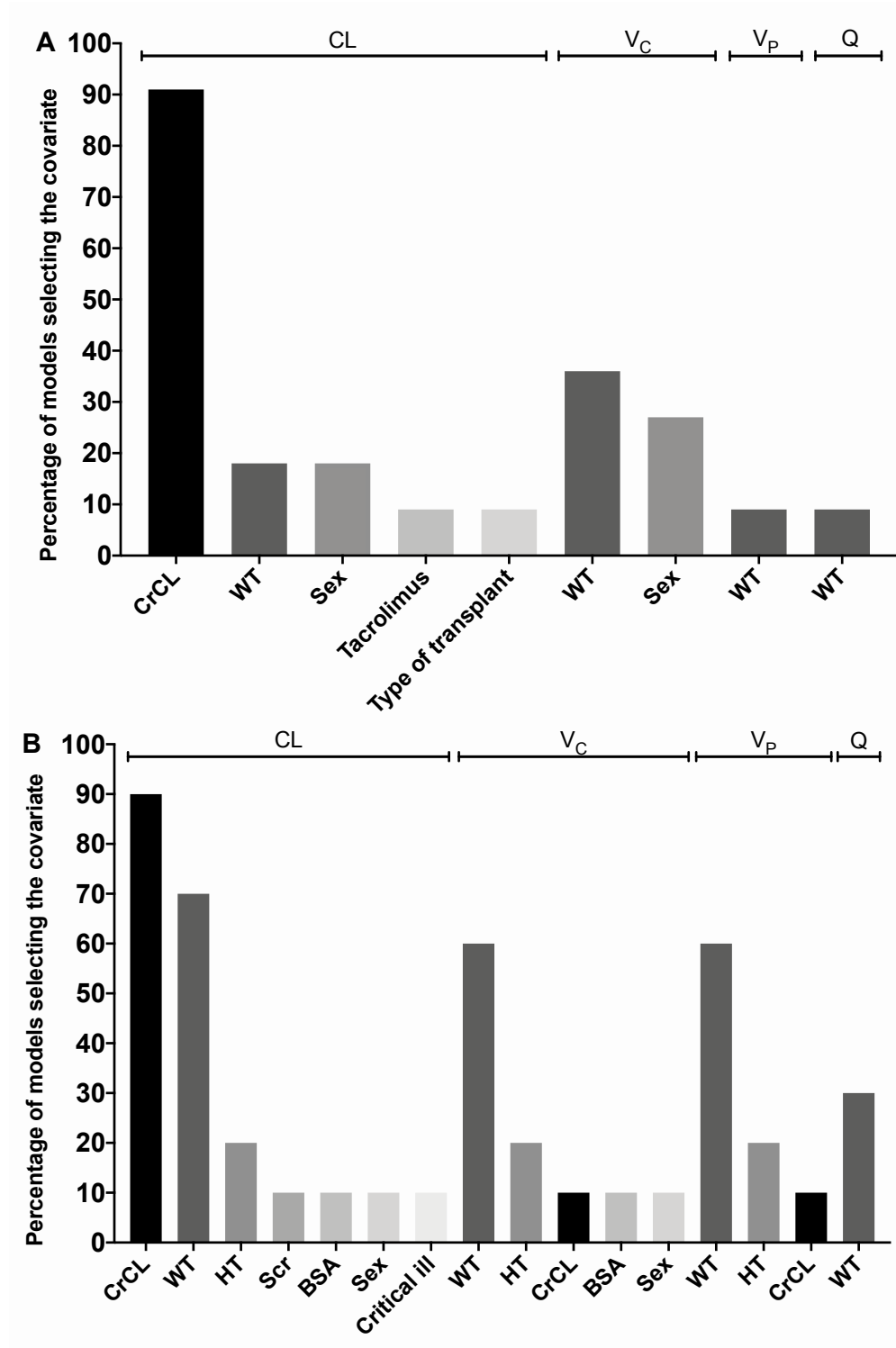


Figure 2: Area under the concentration vs. time curve from 0 to 24 hours observed for each study after oral VGCV (A) or IV GCV (B) administration in adults and after oral VGCV (C) or IV GCV (D) administration in pediatrics
 BSA: Body surface area; CrCL: Creatinine clearance; CrCLS: Creatinine clearance using Schwartz formula; GCV: Ganciclovir; GFR: Glomerular filtration rate; GvHD: Graft *versus* host disease; VGCV: Valganciclovir; WT: Weight

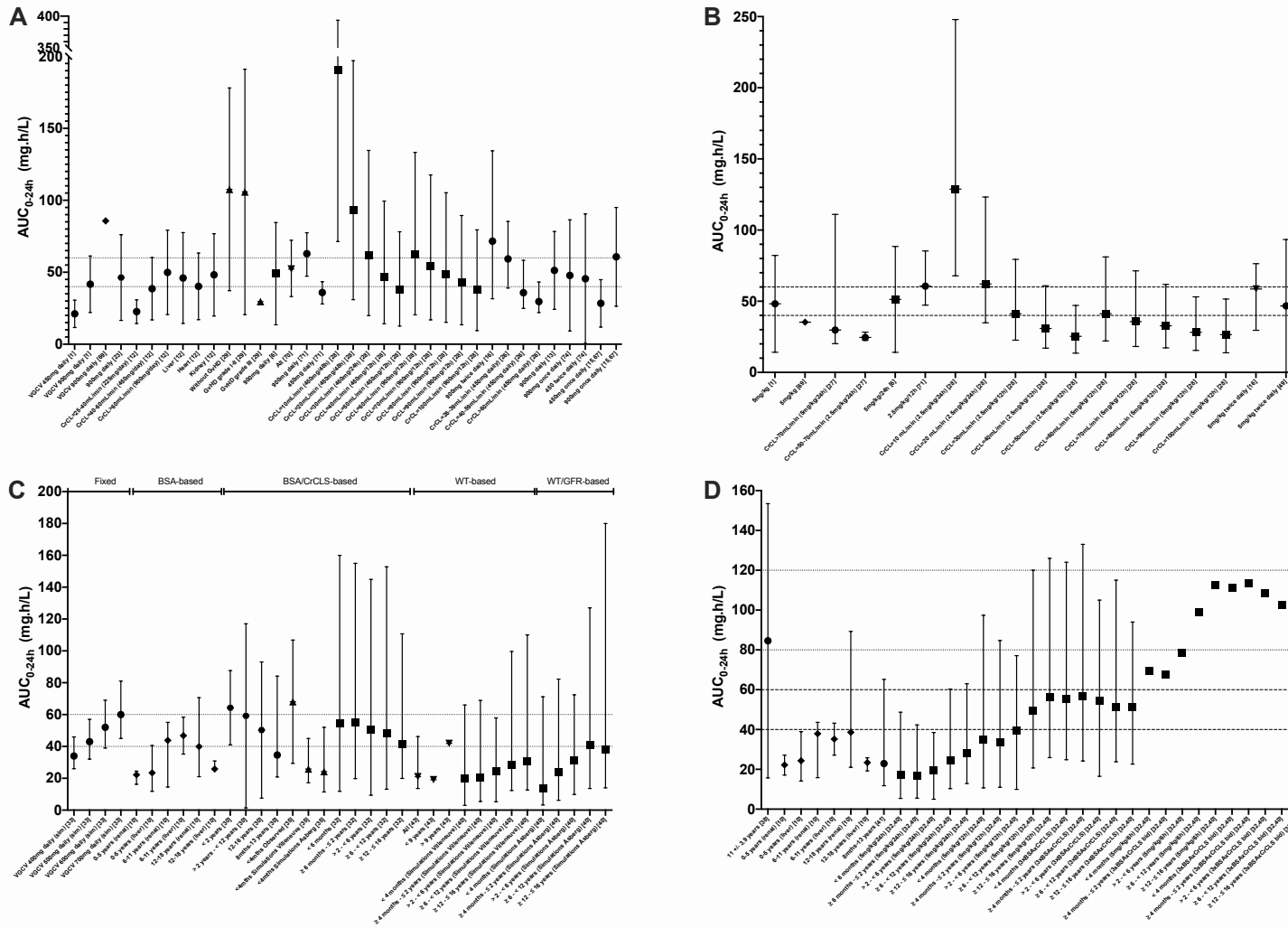


Figure 3: Number of studies using AUC_{0-24h} , C_0 or C_{max} to assess the relationships between GCV exposure efficacy and/or safety in adults

AUC_{0-24h} : Area under the curve of the concentrations over the time; C_0 : trough concentration; C_{max} : maximal concentration

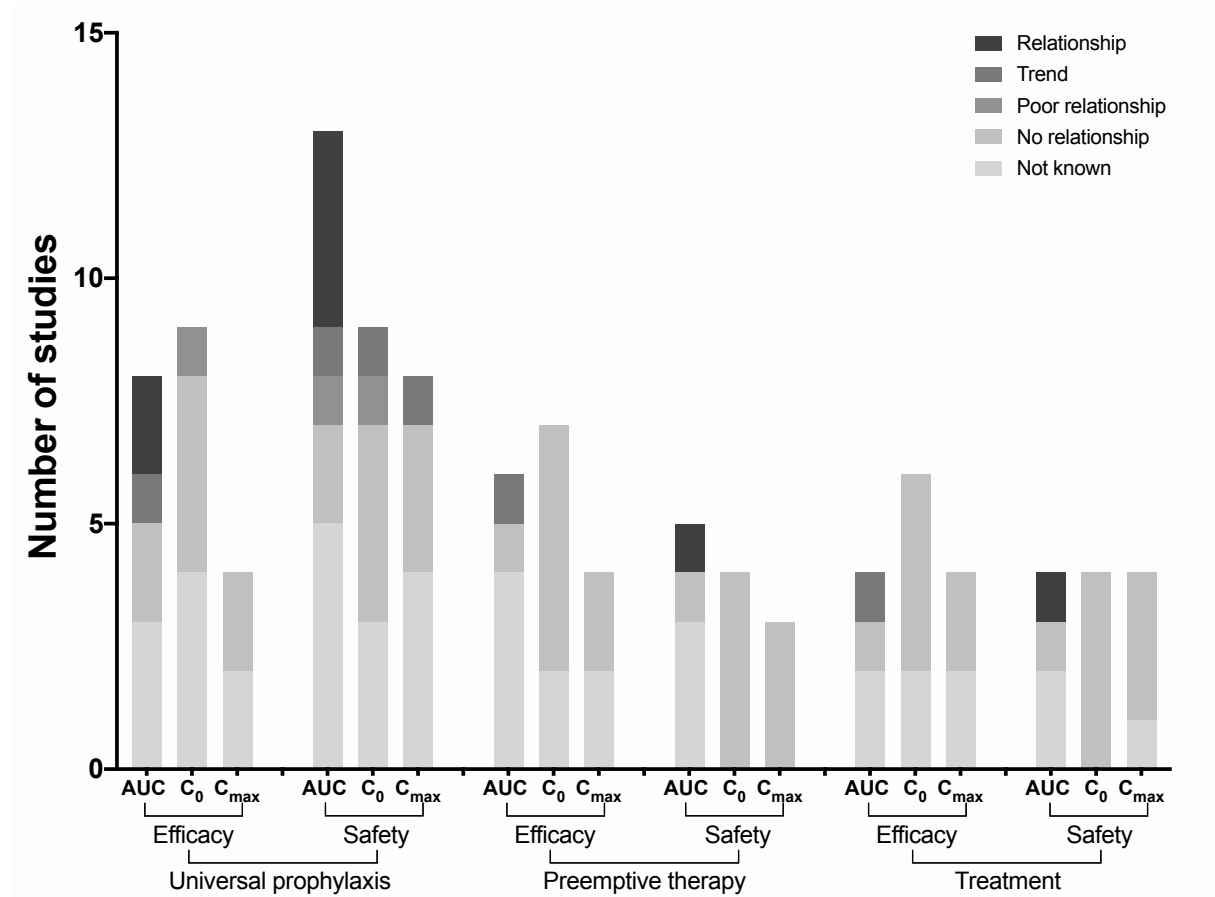
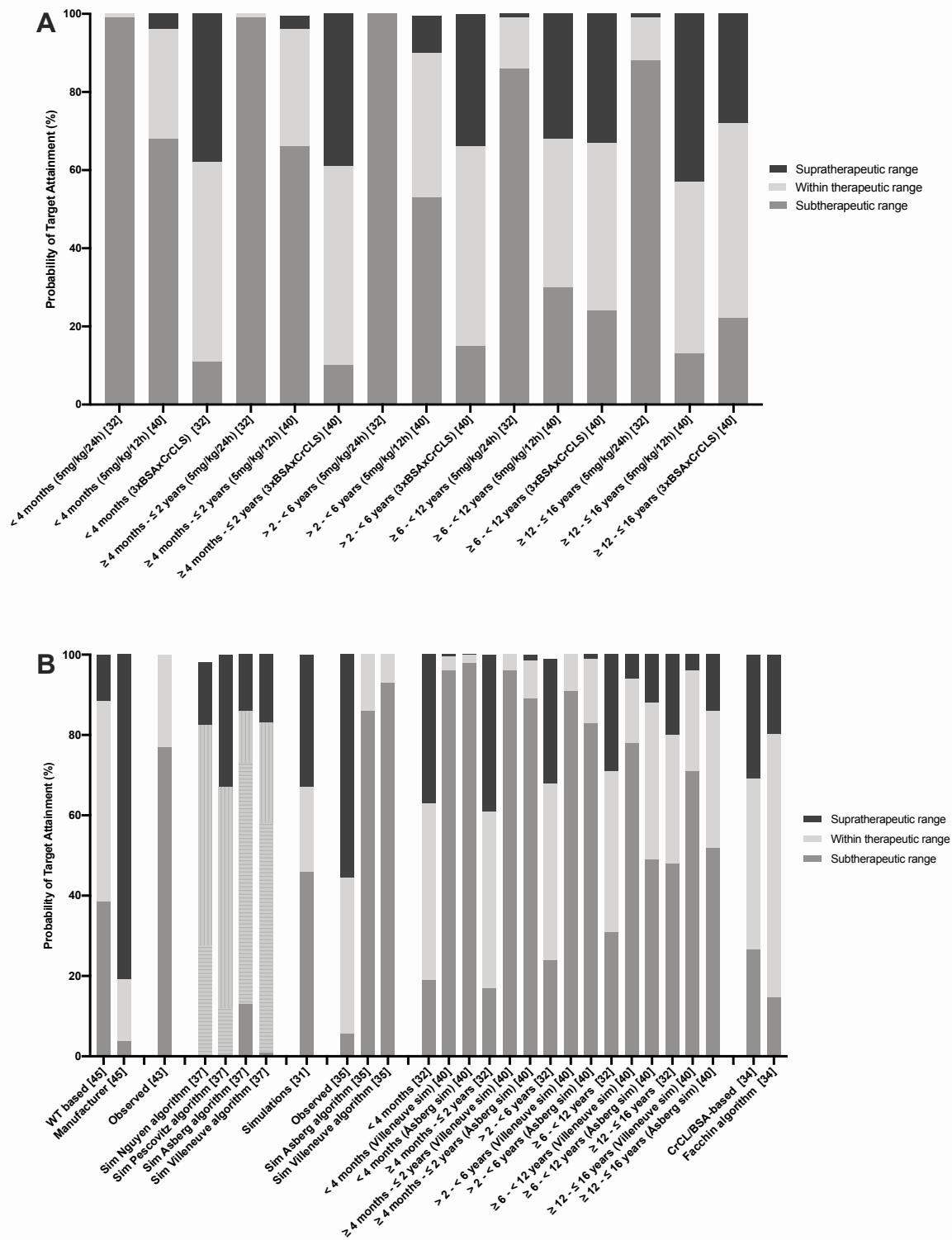


Figure 4: Probability of target attainment ($AUC_{0-24h}=40-60\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ or $80-120\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) after administration of (A) IV GCV or (B) VGCV in children

Horizontal line pattern for “within therapeutic range” corresponds to a target of $AUC_{0-24h}=40-80\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (prophylaxis) and vertical line pattern to a $AUC_{0-24h}=80-120\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (treatment). AUC_{0-24h} : Area under the curve of the concentrations over the time; BSA: Body surface area; CrCL: Creatinine clearance; CrCLS: Creatinine clearance using Schwartz formula



Supplementary material S1: Detail of the combination of search terms

Combinaison	n	Details
((ganciclovir[MeSH Terms] OR (valganciclovir[MeSH Terms])) AND (transplantation[MeSH Terms]) AND (pharmacokinetics[MeSH Terms]))	35	18 Selected 17 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)
"Cytomegalovirus"[Mesh] AND ("Solid Organ Transplant"[All Fields] OR "Stem Cell Transplantation"[All Fields]) AND ("Ganciclovir/pharmacokinetics"[Mesh] OR "valganciclovir"[All Fields])	92	3 Selected 2 Duplicates 87 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)
"Ganciclovir/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("Solid Organ Transplant"[All Fields] OR "Stem Cell Transplantation"[All Fields])	38	10 Selected 9 Duplicates 19 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)
"Ganciclovir"[Mesh] AND "pharmacokinetics" AND "Transplantation"[Mesh]	83	5 Selected 25 Duplicates 53 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)
("Ganciclovir"[MeSH Terms] OR "Valganciclovir"[All Fields]) AND ("pharmacokinetics"[All Fields] OR "Pharmacodynamics"[All Fields]) AND "Transplantation"[All Fields]	114	6 Selected 31 Duplicates 77 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)
("Ganciclovir"[MeSH Terms] OR "Valganciclovir"[All Fields]) AND ("therapeutic drug monitoring"[All Fields] OR "Pharmacodynamics"[All Fields]) AND "Transplantation"[All Fields]	27	4 Selected 10 Duplicates 13 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)
("Ganciclovir"[MeSH Terms] OR "Valganciclovir"[All Fields]) AND ("therapeutic drug monitoring"[All Fields] OR "Pharmacodynamics"[All Fields])	49	6 Selected 15 Duplicates 28 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)
"Ganciclovir/pharmacokinetics"[MeSH]	299	3 Selected 33 Duplicates 263 Non relevant (Review, non-English, not available, oral GCV only, no PK/PD, no transplantation)

Partie III. Travaux personnels

III.1. Développement d'un modèle de pharmacocinétique de population du ganciclovir et du valganciclovir en greffe pédiatrique

Lors de la mise en place de cette étude, peu d'études s'étaient intéressées à la pharmacocinétique de population du GCV et du VGCV en transplantation pédiatrique, et aucune n'avait été menée chez l'enfant greffé de cellules souches [50–53]. Ces études montraient une forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques et une faible probabilité d'atteinte de la cible pharmacodynamique définie chez l'adulte ($AUC_{0-24h} = 40-60\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)

L'objectif principal de cette étude était de développer un modèle de pharmacocinétique de population commun pour le GCV IV et le VGCV chez des patients pédiatriques greffés d'organes solides ou de cellules souches.




L'objectif secondaire de cette étude était de réaliser des simulations de Monte Carlo afin de déterminer les meilleurs schémas posologiques chez ces patients permettant d'atteindre la cible d'exposition en vigueur.

Cette étude a permis de développer le premier modèle de pharmacocinétique de population en greffe de cellules souches chez l'enfant et a permis de mettre en évidence que le type de transplant (organe solide vs. Cellules souches) n'était pas une covariable significative des paramètres pharmacocinétiques contrairement au poids corporel et au débit de filtration glomérulaire. Cependant la variabilité interindividuelle restait élevée en accord avec les autres études déjà publiées en pédiatrie.

Les simulations réalisées ont montré une faible probabilité d'atteinte de la cible en utilisant les recommandations de doses en vigueur ainsi qu'une tendance à la sous exposition chez les patients les plus jeunes (0-2 ans et 2-6 ans) que ce soit pour le GCV IV ou pour le VGCV. Un schéma posologique basé sur le poids et stratifié par groupe de clairance de la créatinine et groupe d'âge des patients permettaient une meilleure atteinte de la cible (plus d'un tiers des patients dans chaque groupe) (Annexe 2). Cette étude a également permis de confirmer la nécessité de systématiser le suivi thérapeutique pharmacologique en pédiatrie afin d'adapter les posologies des patients n'atteignant pas la cible malgré l'utilisation de ce nouvel algorithme.

L'article qui suit a été publié dans *British Journal of Clinical Pharmacology*.

Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients

Bénédicte Franck^{1,2,3}  | Jean-Baptiste Woillard^{1,2,3}  | Yves Théorêt⁴ |
Henrique Bittencourt⁵ | Emile Demers⁶ | Annabelle Briand^{7,8} |
Pierre Marquet^{1,2,3} | Anne-Laure Lapeyraque⁵ | Philippe Ovetchkine⁵ |
Julie Autmizguine^{4,5,7,9} 

¹INSERM, IPPRIT, U1248, Limoges, France

²Univ. Limoges, IPPRIT, Limoges, France

³Department of Pharmacology and Toxicology, CHU Limoges, Limoges, France

⁴Clinical Pharmacology Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

⁵Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

⁶Department of Pharmacy, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

⁷Research Center, CHU Sainte-Justine, Quebec, Montreal, Canada

⁸Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

⁹Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

Correspondence

Julie Autmizguine, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.

Email: julie.autmizguine@umontreal.ca

Aims: Ganciclovir (GCV) and its prodrug valganciclovir (VGCV) are first-line agents to prevent and treat cytomegalovirus in transplant recipients. There is high pharmacokinetic (PK) interindividual variability and PK data are scarce, especially in paediatric stem cell transplant (SCT) recipients. We sought to determine the optimal GCV and VGCV dosing in transplanted children.

Methods: We conducted a single-centre retrospective population PK (POPPK) study of IV GCV and enteral VGCV in paediatric solid organ transplant (SOT) and SCT recipients. We included children who were transplanted and had available plasma GCV concentrations, done per standard of care. POPPK analysis was performed using a nonlinear mixed effects modelling approach with NONMEM. Optimal dosing was determined based on the achievement of the surrogate efficacy target: GCV 24 h area under the concentration–time curve (AUC_{0-24h}) of 40–60 mg.h.L⁻¹.

Results: Fifty children with a median [range] age of 7.5 years [0.5–17.4] contributed 580 PK samples. A two-compartment model with first-order absorption with a lag time and first-order elimination fit the data well. Creatinine clearance and body weight (WT) were significant covariates for GCV clearance (CL); and WT for the volumes of distribution. IV GCV 15–20 mg.kg⁻¹.day⁻¹ divided every 12 hours achieved the highest probability of target achievement (PTA) (33.0–33.8%). Enteral VGCV 30 and 40 mg.kg⁻¹.day⁻¹ divided every 12 hours in children 0–<6 years, and 6–18 years, respectively, achieved the highest PTA (29.1–33.0%).

Conclusion: This is the first POPPK model developed in children with either SOT or SCT. Concentration target achievement was low, suggesting a potential benefit for therapeutic drug monitoring to ensure optimal exposure.

KEYWORDS

children, modelling and simulation, pharmacokinetics, population analysis, transplantation

1 | INTRODUCTION

The authors confirm that the Principal Investigator for this paper is Julie Autmizguine and that she had direct clinical responsibility for patients.

Cytomegalovirus (CMV) is a herpes virus with a seroprevalence up to 83% in the population.¹ Like other herpes viruses, CMV establishes

latency after primary infection and may reactivate in transplant recipients. Despite significant progress in prevention, CMV infection remains a major complication in paediatric solid organ transplant (SOT) and stem cell transplant (SCT).² CMV infection may be asymptomatic but may also be associated with significant morbidity including CMV-related hepatitis, colitis, pneumonitis and potentially death. Moreover, CMV is associated with indirect adverse outcomes such as allograft injury, graft versus host disease or other infectious complications.^{3,4} CMV clearance depends on multiple factors including host anti-CMV immunity, viral characteristics and antiviral drug efficacy. Paediatric transplant recipients are highly immunosuppressed, and therefore CMV clearance relies on optimal dosing of antiviral agents. Ganciclovir (GCV) and its prodrug valganciclovir (VGCV) are the first-line drugs for CMV treatment and prophylaxis.^{4,5} GCV is a nucleoside analogue of guanosine inhibiting the viral DNA replication. GCV is administered intravenously and is mainly eliminated through glomerular filtration and active tubular secretion. Given GCV low oral bioavailability (~ 6%), the prodrug VGCV is used for oral treatment because of a better oral bioavailability (65%).⁶ VGCV is well absorbed from the gastrointestinal tract and rapidly metabolized in the intestinal wall and liver to GCV. Systemic exposure to VGCV is transient and low.

Two strategies are commonly used to prevent CMV disease: universal prophylaxis (antiviral agent for all transplant recipients at high risk of CMV disease) and pre-emptive therapy (antiviral agent after detection of CMV replication but before occurrence of the disease).^{7,8}

Adult and paediatric GCV dosing recommendations are 5 mg.kg⁻¹ IV once a day for prophylaxis, and twice a day for therapy. The adult VGCV dosing recommendation is 900 mg orally once a day for prophylaxis and twice a day for therapy.⁴ For children the VGCV dosing recommendation relies on an algorithm based on body surface area (BSA) using the Mosteller formula and creatinine clearance by the modified Schwartz (CrCL) formula⁹⁻¹² (Eqn 1).

$$\text{Dosing} = 7 \times \text{BSA} \times \text{CrCL} \quad (1)$$

The recommended dose in adult transplant recipients results in a 24 hour area under the concentration-time curve (AUC_{0-24h}) of 52.1 mg.h.L⁻¹ and 53.8 mg.h.L⁻¹ on average, after 900 mg of oral VGCV and 5 mg.kg⁻¹ of IV GCV, respectively.¹³ A GCV AUC_{0-24h} of 40-60 mg.h.L⁻¹ is often referred to as the surrogate for efficacy target. This AUC target has been associated with lower risk of developing CMV viraemia in adult SOT recipients on GCV or VGCV prophylaxis.¹⁴ In the absence of data in children, these targets have been extrapolated for treating and preventing CMV in children.¹⁵ Of note, GCV trough concentration (C₀) has not been well correlated to GCV AUC_{0-24h} nor efficacy.¹⁵⁻¹⁸

Several ganciclovir population pharmacokinetic models (POPPK) have been developed in adults and children recipients of SOT, but to our knowledge, none in paediatric SCT.^{12,19-21} Moreover, PK models in SOT recipients have shown a high interindividual variability (IIV) in PK parameters.^{12,22} Optimal GCV and VGCV dosing in transplanted children needs to be better defined.^{12,21} In this context, we sought to develop a POPPK model for IV GCV and enteral VGCV in SCT and

What is already known about this subject

- GCV_{24h} area under the concentration-time curve of 40-60 mg.h.L⁻¹ has been associated with lower risk of developing CMV viraemia in adult SOT recipients.
- Previous PK models in children SOT recipients have shown a high interindividual variability in PK parameters.
- GCV elimination is largely dependent on renal function.

What this study adds

- The type of transplant (solid organ or stem cells) did not have a significant impact on PK parameters.
- VGCV 15-20 mg.kg⁻¹ twice daily achieves target concentrations in 29.1-33.0% of children with normal renal function.
- GCV 7.5-10 mg.kg⁻¹ twice daily achieves target concentrations in 33.0-33.8% of children with normal renal function.

SOT recipients, and to identify the best dosing regimen based on the achievement of pharmacokinetic/pharmacodynamic target for efficacy.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Patient population

We conducted a single-centre retrospective pharmacokinetic (PK) study in children who received enteral VGCV and/or IV GCV following a solid organ or a stem cell transplantation. We included children who were transplanted between January 2007 and December 2015 and had available plasma GCV concentrations, done per standard of care. Children were excluded if they were on renal replacement therapy. The CHU Sainte-Justine Institutional Review Board approved our protocol.

2.2 | Drug dosing, sample collection and analytical method

In our institution, we use a pre-emptive approach for the prevention of CMV disease in paediatric SOT and SCT recipients. CMV DNA in peripheral blood (CMV DNAemia) is monitored weekly during the first 100 days after transplant and then monthly until 6 months after transplant or until CMV DNAemia becomes undetectable. CMV viral load

is assessed with a user-developed quantitative polymerase chain reaction (QPCR) assay using a standard curve based on quantified commercial controls (Advanced Biotechnology, strain AD169). Antiviral therapy with IV GCV (5 mg.kg⁻¹ every 12 h) or enteral VGCV (10 mg.kg⁻¹ every 12 h) is started whenever CMV DNAemia is detected above a significant threshold. Treatment duration is based on viral DNA clearance and risk factors. Due to high interindividual variability observed in our centre, as previously published,²³ our local standard of care is to perform GCV therapeutic drug monitoring after a minimum of six doses (steady state) with a target AUC_{0-24h} of 40–60 mg.h.L⁻¹.²⁴ PK plasma samples are routinely collected in EDTA microcontainers (0.25 mL) right before the dose, and at various time points after the dose (0.5, 1, 1.5, 2, 6 and 12 h for IV GCV, and 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 6 and 12 h for enteral VGCV). Samples were processed into plasma (via centrifugation; 2634 g for 10 min) immediately, and then stored (at 4°C) at the hospital clinical laboratory. Plasma concentrations were determined within 72 hours of sampling, using a validated simple and sensitive high performance liquid chromatography method that uses 100 µL plasma aliquots.²⁵ The method involved precipitation of proteinaceous material in plasma using a mixture of hydrochloric acid 1 N and trichloroacetic acid 15% (1:1, v/v), injection of a 70 µL volume of the supernatant onto a Synergy Hydro RP column (150 mm × 4.6 mm, 4 µm), chromatographic separation using a gradient elution and re-equilibration program with solvents constituted of sodium phosphate buffer (pH 3) and acetonitrile and detection with a diode array detector set at 254 nm. The lower limit of quantification was 0.039 mg.L⁻¹ and the calibration curves were linear between 0.039 and 10 mg.L⁻¹ (correlation coefficients ≥ 0.997). The mean absolute recovery of ganciclovir was 95.5 ± 2.5%. The method was precise with a mean intra-day and inter-day CV within 0.71–4.49% and 4.0–5.81%, respectively.

2.3 | Population PK model development and evaluation

The population PK analysis was performed using a nonlinear mixed effects modelling approach with NONMEM® (version 6.2, Icon Development Solutions, Ellicott City, MD, USA). Structural mono- and bi-compartmental PK models with first-order elimination were investigated. Different models of absorption were investigated, including first-order absorption, transit compartments and Tlag model. Interindividual variability (IIV) was assessed using exponential error models (Eqn 2).

$$P_{ij} = \theta_{popj} \times \exp(\eta_{ij}) \quad (2)$$

where P_{ij} is the estimated parameter for the i^{th} individual; θ_{popj} is the population value (typical value) for parameter j ; and η_{ij} is the deviation from the average population value for parameter j in the i^{th} individual. The random variable η was assumed to be normally distributed with a mean of zero and a variance ω^2 . Three residual error models were tested: additive, proportional and combined. The inter-occasion

variability (IOV) was also explored on patients with multiple profiles (one occasion per PK profile).

2.4 | Covariate analysis

Body size was assumed to be a significant covariate of GCV clearance (CL) and volumes of distribution (V). Body weight (WT) and body surface area (BSA) were tested, according to an allometric function prior to assessment of other covariates (Eqn 3). Scaling was based on our population median body size. Allometric exponents were first estimated and then fixed to standard allometric exponents of 0.75 and 1 for clearance and volumes of distribution, respectively.

$$\text{Parameter} = TV \times \left(\frac{\text{Cov}}{\text{MedCov}} \right)^x \quad (3)$$

where TV represents population estimate for a typical subject, Cov represents covariable value for the i^{th} individual, $MedCov$ represents median covariable value for our population and x represents the allometric exponent.

The potential effects of covariates were evaluated if a relationship was first suspected based on physiological plausibility. Associations between covariates and PK parameters were investigated a priori using visual examination (scatterplots or boxplots). We explored the following clinical characteristics: sex, age, ethnic group, transplant: SOT vs SCT; serum creatinine (SCR) and urea within 24 hours of the PK samples; creatinine clearance (CrCL) using the modified Schwartz formula¹⁰ and the Cockcroft and Gault formula²⁶; and drug formulation (tablet vs oral suspension). We also assessed age as part of a sigmoid maturation model with postnatal age (PNA).²⁷ Inclusion of covariates in the model was performed using a stepwise forward additive approach using a P -value of 0.05 ($\Delta\text{OFV} = 3.84$, for 1 degree of freedom and $\Delta\text{OFV} = 5.99$ for 2 degrees of freedom) and a backward elimination approach using a P -value of 0.01 ($\Delta\text{OFV} = 6.63$, for 1 degree of freedom and $\Delta\text{OFV} = 9.21$ for 2 degrees of freedom).

The final model was selected based on a combination of the objective function value (OFV), the parameters and visual examination of goodness-of-fit plots (population or individual observed-predicted plot, and weighted residuals vs time or individual predicted concentrations).

2.5 | Evaluation of the model

The final model was evaluated using prediction-corrected visual predictive check (pcVPC). A total of 1000 replicates of the original dataset were simulated using the final model to generate expected concentrations and the 90% prediction intervals. The observed data were overlaid onto the prediction intervals and compared visually. Bootstrapping (1000 replicates) and normalized prediction distribution errors (npde) were also performed to evaluate the accuracy of parameter estimation.

2.6 | Probability of target attainment

An AUC_{0-24h} between 40 and 60 $mg \cdot h \cdot L^{-1}$ was defined as the surrogate pharmacodynamic efficacy target.¹⁴ The final PK model was used to perform multimodal Monte Carlo simulations. First, we simulated a normal co-distribution of age, weight and creatinine clearance of 1000 subjects (based on the results of the variance/covariance matrix from the development dataset). We then performed 100 simulations for six dosing regimens (10–20 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$, and 20–40 $mg \cdot kg^{-1} \cdot day^{-1}$ divided every 12 h for IV GCV and enteral VGCV, respectively) and reduced doses for each simulated subject (leading to a total of 100 000 simulations) to increase the number of individuals in each group (especially patients with low creatinine clearance). We estimated the probability of target achievement of each simulated dosing regimen across four age groups and across five CrCL groups ($>150 mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$, 120–150 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$, 90–120 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$, 60–90 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$ and 30–60 $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$).

3 | RESULTS

3.1 | Patient population

A total of 51 children were eligible, and one child was excluded because of renal replacement therapy, resulting in a final cohort of 50 transplanted children: 27 (54%) SOT and 23 (46%) SCT. From those 50 children, 10 were also part of a previously published cohort.²³ Thirty children (60%) were male, and the median [range] age was 7.5 years [0.5–17.4] (Table 1). The median [range] creatinine clearance using the Schwartz formula were 149.3 [68.1–326.4] $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$ and 156.5 [56.2–344.5] $mL \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$ after solid organ and stem cell transplantation, respectively (Mann Whitney, $P = 0.4774$). Twenty-four (48%) children received either the IV or the enteral formulation. Twenty-six children received both IV GCV and enteral VGCV (including via nasogastric tube or gastrostomy), sequentially. The median [range] VGCV and GCV doses were 10.1 $mg \cdot kg^{-1}$ [5.1–61.6] and 5.0 $mg \cdot kg^{-1}$ [0.6–9.3], respectively with a median dosing interval of 12 hours [6–24]. For 185/840 (22%) of dosing events, the exact dosing time was missing and was extrapolated based on the PK dosing date and time and the dosing interval. None of the dosing times were missing for the dose right before a PK sample (PK dosing).

3.2 | Blood samples

A total of 580 PK samples were collected: 317 (55%) plasma ganciclovir concentrations after enteral dosing and 263 (45%) after IV dosing with a median [range] time after last dose of 2.0 hours [0.0–21.0] and 2.0 hours [0.0–24.0], respectively (Figure 1). The median number of PK samples per child was 15 (range: 1–39). Five GCV concentrations were excluded from our analysis: four had missing concentrations values and one was below the limit of quantification (0.039 $mg \cdot L^{-1}$).

The median GCV concentrations after enteral and IV dosing were 1.98 $mg \cdot L^{-1}$ [0.05–12.92] and 1.64 $mg \cdot L^{-1}$ [0–24.4] respectively (Figure 1).

3.3 | Population PK model development and evaluation

A two-compartment model with first-order absorption and a lag time, first-order elimination, and an additive residual error model best described ganciclovir PK (Figure 2). For size adjustment, BSA resulted in a slightly lower OFV ($\Delta OFV = -7.6$, data not shown), but in higher relative standard error (RSE) and IIV on V and CL. We therefore opted for WT with allometric scaling for size adjustment. We tried to estimate the allometric exponent for Vc and CL resulting in an increase of OFV ($\Delta OFV = +27.8$, data not shown), of the residual error, inter-individual variability (IIV) and RSE of parameters.

We were not able to accurately estimate the lag time (high RSE, implausible values), so we fixed the lag time based on previous literature (0.33 h).²¹ IIV for absorption rate constant (ka), bioavailability (F), central volume of distribution (Vc) and clearance (CL) improved the fit of the model for each parameter while IOV did not improve the fit of the model.

After accounting for body size, univariate analysis showed associations between the following covariates and PK parameters: drug formulation on F; and SCR, urea and CrCL on CL (Supplementary Data S1). Transplant (SCT or SOT), ethnic group, sex and age, as part of a maturational model were not significantly related to any PK parameters. After the forward steps, CrCL on CL and drug formulation on F were retained in the intermediate model. After backward stepwise elimination, the only significant covariate selected in the final model was CrCL on CL in addition to allometric function of WT on Vc, Vp and CL (Table 2) as follows:

$$CL = 6.9 \times \frac{WT^{0.75}}{26.7} \times \frac{CrCL^{0.88}}{149.8} \quad (4)$$

$$Vc = 9.7 \times \frac{WT}{26.7} \quad (5)$$

$$Vp = 7.6 \times \frac{WT}{26.7} \quad (6)$$

The diagnostic plots of the final model are shown in Figure 2.

Finally, the daily dose for the achievement of an AUC_{0-24h} of 50 $mg \cdot h \cdot L^{-1}$ could be calculated using the following equations:

$$GCV IV : \text{Dose (mg)} = 0.358 \times WT^{0.75} \times CrCl^{0.88} \quad (7)$$

$$VGCV : \text{Dose (mg)} = 0.852 \times WT^{0.75} \times CrCl^{0.88} \quad (8)$$

Individual empirical Bayesian estimates were compared across age groups (Table 3). The median Vc increased from 2.52 L to 19.13 L in children 0–≤2 years and 12–18 years, respectively. The median CL

TABLE 1 Characteristics of the patients included in the study

Characteristics	Median [min-max] for continuous variables Number (%) for categorical variables
Age	7.5 [0.5–17.4]
0–≤2 years	11 (22%)
2–<6 years	8 (16%)
≥6–12 years	16 (32%)
≥12–18 years	15 (30%)
Weight (kg)	26.7 [5.96–87]
Height (cm)	119.8 [41–172]
BSA (m ²)	0.93 [0.32–2]
Sex	
Female	20 (40%)
Male	30 (60%)
Ethnic group	
White	23 (46%)
African-American Black	9 (18%)
Asians	7 (14%)
Native Americans	4 (8%)
Mixed	3 (6%)
Unknown	4 (8%)
Creatinine clearance (mL min ⁻¹ .1.73 m ⁻²)	150 [56–345]
0–≤2 years	119 [56–290]
2–<6 years	182 [116–345]
≥6–12 years	156 [83–269]
≥12–18 years	172 [68–279]
Transplant	
Solid organ	27 (54%)
Stem cells	23 (46%)
SOT type	n = 27
Liver	18 (67%)
Kidney	6 (22%)
Heart	3 (11%)
SCT etiology	n = 23
Oncologic	13 (56.5%)
Non oncologic	10 (43.5%)
SCT type	n = 23
Allogenic transplant/unrelated	10 (43.5%)
Allogenic transplant/related	11 (47.8%)
Autogenous transplant	2 (8.7%)
SCT origin	n = 23
Bone marrow	9 (39.1%)
Cord blood	12 (52.2%)
Peripheral blood	2 (8.7%)
PK samples	
IV GCV	317 (55%)

(Continues)

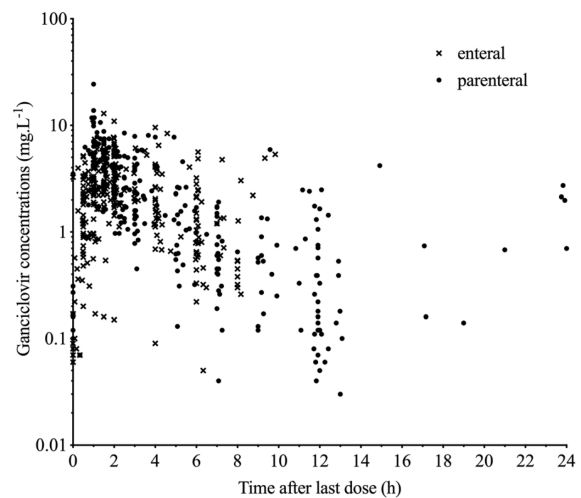
TABLE 1 (Continued)

Characteristics	Median [min-max] for continuous variables Number (%) for categorical variables
Enteral VGCV ^a	263 (45%)
Daily dose (mg.kg ⁻¹)	
Enteral VGCV	20.2 [9.6–123.3]
Gastrostomy VGCV	20 [20–20]
Nasogastric tube VGCV	30.8 [30.8–30.8]
IV GCV	10 [0.62–37.2]
Delay between transplantation and first PK samples (days)	
SOT	46 [9–1240]
SCT ^b	49 [0–256]

^aOne patient received VGCV via nasogastric tube and one via gastrostomy.

^bOne patient received VGCV prior to transplantation due to genetic disorder.

BSA: body surface area using Mosteller formula; creatinine clearance calculated using Schwartz formula; IV GCV: intravenous ganciclovir; SCT: stem cell transplant; PK: pharmacokinetic; SOT: solid organ transplant; VGCV: valganciclovir.

**FIGURE 1** Concentrations of ganciclovir after enteral VGCV or IV GCV vs time after last dose

increased from 2.06 Lh⁻¹ to 10.58 Lh⁻¹ in children 0–≤2 years and 12–18 years, respectively.

The pcVPC are shown in Figure 3 and show that the average prediction of the simulated data matched the observed concentration–time profiles and that the variability was reasonably estimated. Bootstrapping estimates are compared to the final PK parameters estimates in Table 2 and npde are presented in Supplementary Data S2.

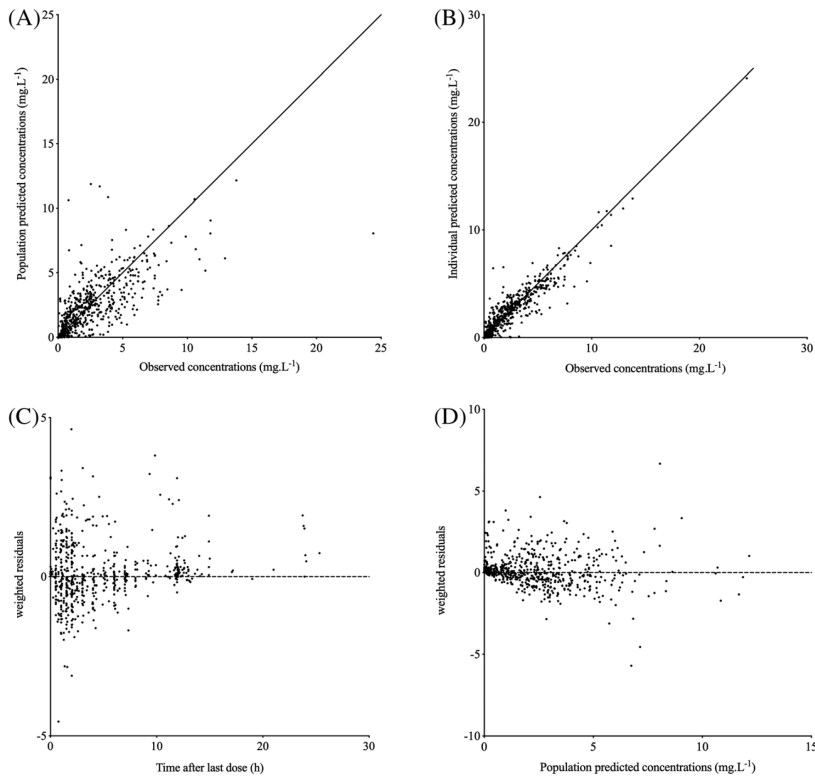


FIGURE 2 Diagnostic plots: (A) population-predicted concentration and (B) individual-predicted concentration vs observed concentrations; (C) weighted residual error vs time after last dose and (D) population-predicted concentrations

TABLE 2 Final PopPK parameter estimates and bootstrapped estimates

Parameters	Final model			Bootstrap analysis (n = 1000)		
	Typical population estimate ^a			2.5th perc.	Median	97.5th perc.
	VGCV	GCV	RSE (%)			
Tlag (h)	0.33 fixed	-	-	-	-	-
ka (h ⁻¹)	0.73	-	15.1	0.55	0.75	1.0
F (%)	43	-	9.3	0.36	0.43	0.51
V _{C_{med} WT} (L) ^a	9.7		14.4	7.92	11.5	17.3
Q _{med WT} (L.h ⁻¹) ^a	10.9		13.6	2.33	10.9	13.2
V _{p_{med} WT} (L) ^a	7.6		15.6	4.91	7.65	34.3
CL _{med WT-med CrCL} (L.h ⁻¹) ^{a, b}	6.9		8.8	5.76	6.79	8.0
Exponent for CrCL effect on CL	0.88		21.2	0.38	0.86	1.2
IIV ka	0.70		43.2	-	-	-
IIV F	0.31		36.2	-	-	-
IIV V _c	0.59		66.0	-	-	-
IIV CL	0.44		26.8	-	-	-
Additive error (mg. L ⁻¹)	0.98		15.9	-	-	-

CL: Clearance; CrCL: Creatinine clearance; F: bioavailability; IIV: interindividual variability; ka: absorption rate constant; Q: intercompartmental clearance; RSE: relative standard error; Tlag: lag time; V_c: central volume of distribution; V_p: peripheral volume of distribution; WT: body weight.

^amedian population WT (26.7 kg).

^bmedian population CrCL (149.8 mL.min⁻¹.1.73 m⁻²).

TABLE 3 GCV individual empirical Bayesian post hoc parameter estimates stratified by age

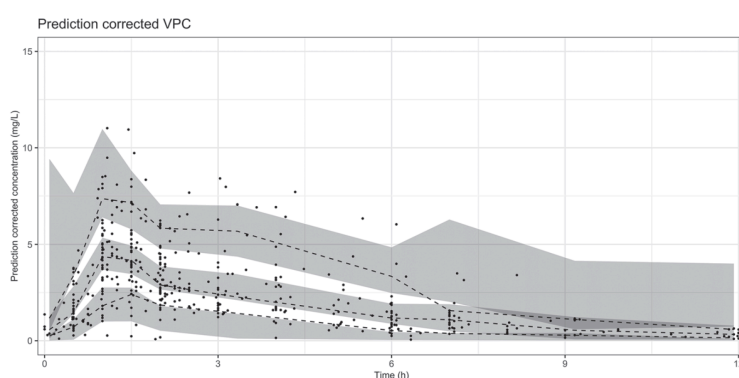
PK parameters	Median [range] value for the following age groups:				
	0–≤ 2 years (n = 11)	2–<6 years (n = 8)	≥6–12 years (n = 16)	≥12–18 years (n = 15)	Total (n = 50)
ka (h ⁻¹)	0.74 [0.42–1.53] ^c	0.86 [0.20–1.32] ^d	0.76 [0.48–2.04] ^e	0.61 [0.23–1.44] ^f	0.73 [0.20–2.04] ^g
F (%)	0.42 [0.24–0.55] ^c	0.39 [0.35–0.47] ^d	0.42 [0.33–0.61] ^e	0.45 [0.30–0.72] ^f	0.43 [0.24–0.72] ^g
V _{c,med} WT(L) ^a	2.52 [2.09–5.27]	5.41 [4.59–8.26]	11.31 [5.83–16.93]	19.13 [4.24–49.18]	8.41 [2.09–49.18]
CL _{med} WT-med CrCl (L.h ⁻¹) ^{a, b}	2.06 [0.46–5.60]	7.21 [3.53–11.09]	8.05 [2.97–17.68]	10.58 [6.24–16.05]	7.67 [0.46–17.68]

CL: Clearance; CrCl: Creatinine clearance; F: bioavailability; ka: absorption rate constant; Vc: central volume of distribution; WT: body weight

^amedian population WT (26.7 kg).

^bmedian population CrCl (149.8 mL.min⁻¹.1.73 m⁻²).

^cn = 8; ^dn = 6; ^en = 12; ^fn = 10; ^gn = 36.



The dots represent the prediction-corrected observed concentrations. The dashed lines represent the 2.5th percentiles, median and 97.5th percentiles of the prediction-corrected observed concentrations. The grey area represent the 95% confidence interval of the simulations for the 2.5th percentiles, median and 97.5th percentiles of the concentrations.

FIGURE 3 Prediction-corrected visual predictive check (pcVPC) for the GCV final model

3.4 | Probability of target attainment

The probability of target attainment for each dosing regimen in simulated children ranged from 28.8% to 36.4%. The dosing regimens with the highest PTA for each stage CrCL group and age group are shown in Table 4.

4 | DISCUSSION

This is the first population PK model of IV GCV and enteral VGCV including both SOT and SCT paediatric recipients. A two-compartment model with first-order absorption and a lag time and first-order elimination is consistent with previous POPPK models in paediatric SOT recipients.^{12,21,22,28–31} Population estimates for V_c (9.7 L) and CL (6.9 L.h⁻¹) are in the range of those reported in previous SOT paediatric PK studies ([5.2–45] and [4–9.1] for V_c and CL, respectively). Our results confirm that GCV CL increases with CrCL as previously described.^{12,28,29,32} This relationship is consistent with the known main route of GCV elimination through glomerular filtration

rate and tubular secretion.¹¹ In the present cohort, median CrCL, estimated using the modified Schwartz equation was high (median = 150 mL.min⁻¹.1.73 m⁻²). The Schwartz formula tends to overestimate the actual CrCL because it is based on serum creatinine, which is often low in children due to low muscular mass, or fluid overload, related to their underlying condition.^{33–35} Our recommended dosing regimen should only be considered based on CrCL estimated with the modified Schwartz equation.

In the present work, we did not succeed in explaining more IIV than in previous studies. Indeed, the IIV is still very large. However, our main objective was to develop a POPPK model in paediatric SCT and SOT recipients.

Although VGCV label and recent PK studies suggest BSA-based dosing in paediatrics, we chose WT with allometric scaling for size adjustment in the structural PK model²⁷ because it yielded better precision of PK parameters (lower RSE and IIV on V and CL were observed). In addition, in previous literature, WT was associated with improved likelihood of target achievement than BSA for VGCV in children.²¹ The choice of WT over BSA allowed us to develop a convenient equation for the VGCV daily-dose calculation to increase the likelihood of

TABLE 4 Scheme dose with the best PTA for each age group and creatinine clearance group

Creatinine clearance (mL min ⁻¹ .1.73 m ⁻²)	0–≤2 years		2–<6 years		≥6–12 years		≥12–18 years	
	Dose	PTA (%)	Dose	PTA (%)	Dose	PTA (%)	Dose	PTA (%)
IV GCV								
30–60	5 mg.kg ⁻¹ q24	32.0	5 mg.kg ⁻¹ q24	32.6	4 mg.kg ⁻¹ q24	33.6	4 mg.kg ⁻¹ q24	34.9
60–90	5 mg.kg ⁻¹ q12	32.8	5 mg.kg ⁻¹ q12	34.3	5 mg.kg ⁻¹ q12	26.8	5 mg.kg ⁻¹ q12	34.3
90–120	5 mg.kg ⁻¹ q12	33.6	5 mg.kg ⁻¹ q12	34.7	5 mg.kg ⁻¹ q12	34.0	5 mg.kg ⁻¹ q12	31.1
120–150	7.5 mg.kg ⁻¹ q12	36.4	7.5 mg.kg ⁻¹ q12	35.3	5 mg.kg ⁻¹ q12	34.1	5 mg.kg ⁻¹ q12	35.0
> 150	10 mg.kg ⁻¹ q12	33.8	10 mg.kg ⁻¹ q12	33.0	7.5 mg.kg ⁻¹ q12	33.3	7.5 mg.kg ⁻¹ q12	33.1
Enteral VGCV								
30–60	7.5 mg.kg ⁻¹ q24	29.6	7.5 mg.kg ⁻¹ q24	33.8	5 mg.kg ⁻¹ q12	32.8	5 mg.kg ⁻¹ q12	31.9
60–90	10 mg.kg ⁻¹ q12	32.1	10 mg.kg ⁻¹ q12	33.9	7.5 mg.kg ⁻¹ q12	30.9	7.5 mg.kg ⁻¹ q12	33.3
90–120	15 mg.kg ⁻¹ q12	33.3	12.5 mg.kg ⁻¹ q12	32.5	12.5 mg.kg ⁻¹ q12	33.5	10 mg.kg ⁻¹ q12	31.4
120–150	20 mg.kg ⁻¹ q12	32.7	15 mg.kg ⁻¹ q12	32.8	15 mg.kg ⁻¹ q12	31.8	10 mg.kg ⁻¹ q12	32.7
>150	20 mg.kg ⁻¹ q12	29.1	20 mg.kg ⁻¹ q12	33.0	20 mg.kg ⁻¹ q12	31.5	20 mg.kg ⁻¹ q12	31.9

IV GCV: intravenous ganciclovir; PTA: probability of target attainment; VGCV: valganciclovir.

achieving an AUC_{0–24h} of 50 mg.h.L⁻¹, and a table of WT-adjusted doses across age and CrCL groups intended for clinical practice.

We were limited in our ability to characterize the VGCV absorption phase as suggested by a high RSE for ka, and the need to fix the Tlag based on literature values. Potential reasons for this include the quick metabolism of VGCV into GCV, the sparse number of PK samples during the absorption phase, and the retrospective design of our study. Our population estimate of F (43%, IIV = 30%) is in the lower range of those reported in previous paediatric PK studies (range: [42–64%]). Consistent with previous study, we report a high IIV for F, which is likely related to the limited number of patients receiving both IV and enteral route of administration. Moreover, our retrospective design prevented us from controlling for concomitant food intake, which is known to increase GCV exposure up to 30%.^{11,36}

There are few studies focusing on the impact of transplant on VGCV or GCV PK.^{12,22} Data on VGCV PK in SCT recipients is very scarce and needs to be better defined. The myeloablative conditioning regimen used in SCT is known to cause gastrointestinal and renal toxicity which could affect GCV PK parameters such as F or CL. These toxicities occur during the first days following the conditioning regimen and the transplantation and are usually reversible. In our study, the type of transplant (SOT vs SCT) did not have a significant impact on CL and Vc parameters but was not tested on F due to the high shrinkage value on this parameter. This could be due to our limited sample size (23 SCT recipients) or the variable time between transplantation and PK assessment (between 0 and 256 days). Moreover, the type of transplanted solid organ was not tested as a covariate in this study due to limited numbers of subjects, but was not found significant as a covariate in previous studies.^{12,22}

A GCV AUC_{0–24h} of 40–60 mg.h.L⁻¹ is often referred to as the surrogate for efficacy target. This AUC target is based on both efficacy and safety data.¹⁴ GCV exposure with an AUC_{0–24h} of 40–60 mg.h.L⁻¹ has been associated with a lower risk of developing CMV

viraemia in adult SOT recipients on GCV or VGCV prophylaxis.¹⁴ Previous safety data show that bone marrow suppression is the major dose-limiting adverse effect: the predicted incidence of neutropaenia increases above 20% when GCV AUC_{0–24h} is greater than 60 mg.h.L⁻¹ in adults following SOT^{11,14} and the predicted incidence of anaemia increases from 27% to 52% when GCV AUC_{0–24h} is greater than 50 mg.h.L⁻¹.³⁷ This current GCV AUC target has not been validated in children, especially in those under pre-emptive treatment, or recipients of SCT. In the absence of better evidence, we estimated the probability of target achievement with this extrapolated adult target, but optimal exposure target needs to be better defined.

Our simulations show that the current IV GCV dosing recommendation (5 mg.kg⁻¹ q12h) only achieves target in 26.3–28.9% of children 6–12 years of age and 16.3–23.0% in the 0–<6 years age group. However, 7.5 mg.kg⁻¹ every 12 hours was associated with slightly higher target achievement (27.6–31.2%) for children from 0 to 6 years.

Multiple VGCV dosing regimens suggested in the literature, including the FDA-approved one, recommend a dosing based on BSA and CrCL (Eqn 1).^{12,31} Our simulations showed that the BSA and CrCL-based dosing regimen leads to a high percentage of overexposure for children 0–<6 years of age with creatinine clearance below 150 mL.min⁻¹.1.73 m⁻² (48.4–53.3% with a GCV AUC_{0–24h} > 60 mg.h.L⁻¹), increasing the risk of toxicity. It also leads to underexposure for children 12–18 years of age (66.4% with a GCV AUC_{0–24h} < 40 mg.h.L⁻¹), increasing the risk of CMV disease, as previously reported in paediatric SOT recipients.^{21,38} The FDA notified the risk of overdosing with the BSA-based algorithm, and therefore added an upper limit to the CrCL and recommended to be vigilant for patients with low WT, low BSA or normal CrCL.³⁹ Target achievement may be slightly improved when using a VGCV dose of 15 mg.kg⁻¹ every 12 hours for children from 6 to 18 years (PTA = 26.8–27.2%) and a dose of 20 mg.kg⁻¹ every 12 hours for children from 0 to <6 years

(PTA = 28.2–29.3%). Moreover, a WT-based dosing regimen appears more convenient in clinical practice.

Based on the significant relationship between CrCL and GCV CL, we performed simulations for a normal distribution of creatinine clearance and calculated the PTA for five creatinine clearance groups. PTA were highly variable for each group of CrCL and age. Dosing should always be reduced when CrCL decreases, particularly for CrCL of 30–60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻². However, the number of children from the present study with a CrCL < 60 mL·min⁻¹·1.73 m² during the treatment was limited (*n* = 4), and we had to make a hypothesis of log-linearity between CrCL and GCV CL to predict GCV concentrations in this CrCL group. Nevertheless, our results suggest a wide range of GCV concentrations whatever the dosing regimen we simulate. The maximum PTA values we obtained were 36.4% and 33.9% for IV GCV and VGCV, respectively.

The PTA we obtained with different simulated dosing schemes are similar to the results of the previous paediatric SOT PK studies.^{21,38} However, one study showed higher PTA (up to 65%).³¹ In this recent study, the authors did not assess fixed dosing regimens, but rather simulated the optimal dosing based on each subject's apparent oral CL (CL/F) and a target AUC of 50 mg·h·L⁻¹. For each simulated subject, CL/F was determined based on their POPPK model with CL_{std}, SCr, BSA and gender.

Our recommended doses could thus allow 30–40% of patients to reach the target AUC_{0-24h} of 40–60 mg·h·L⁻¹ at the onset of treatment. However, therapeutic drug monitoring seems necessary to ensure the efficacy exposure or to adjust the dose in the 60–70% patients who would be outside the efficacy target.

Our study had some limitations. The main one is the retrospective design resulting in potential inaccuracies in the data collection. However, in our institution, we perform GCV therapeutic drug monitoring as routine care, and the PK dose is given at the hospital. Therefore, the PK dose time is likely to be accurate. Another limitation of this study is the limited sample size, preventing us from assessing the effect of the type of transplant on PK parameters (SOT vs SCT). As previously mentioned, we also need to acknowledge that the AUC_{0-24h} target used in our paediatric cohort has been derived from adult studies. We are not sure that this target is adequate for children, especially those under pre-emptive treatment, or recipients of SCT. Finally, our dosing recommendations are based on simulations from a POPPK model. Further investigations are necessary to evaluate the accuracy of the a priori recommended doses considering the lack of external validation and safety data. Nevertheless, our results suggest that therapeutic drug monitoring is likely useful after initiation of the GCV.

5 | CONCLUSION

This is the first POPPK model for GCV in both SOT and SCT paediatric recipients. This study allowed us to develop the first WT and CrCL-based dosing regimens for IV GCV and enteral VGCV leading to 30–40% probability of target attainment. These results suggest the

potential benefit of therapeutic drug monitoring to ensure optimal exposure. Further studies are necessary to better define the efficacy and safety targets in children and to develop tools such as the Bayesian estimator and limited sampling strategy that are usable in clinical practice to perform therapeutic drug monitoring and treatment individualization.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Anémone Faivre d'Arcier and the CHU Sainte-Justine clinical pharmacology laboratory technicians for their contribution to this work.

This work was funded by the internal funds from the CHU Sainte-Justine Research Center.

COMPETING INTERESTS

J.A. received salary support from the FRQS (Fonds de Recherche Santé Québec), and does consulting for Astellas Pharma Inc. The other authors have no conflicts of interest to declare.

CONTRIBUTORS

P.O. and J.A. conceived the study. A.B. contributed to the acquisition of the data and participated in the performance of the research. B.F. and J.A. analysed the data and wrote the paper. Y.T., H.B., E.D., P.M., A.L.L. and J.B.W. participated in the interpretation of the data and critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Bénédicte Franck  <https://orcid.org/0000-0001-8150-3467>

Jean-Baptiste Woillard  <https://orcid.org/0000-0003-1695-0695>

Julie Autmizguine  <https://orcid.org/0000-0001-8975-5052>

REFERENCES

- Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2019;29:e2034.
- Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2601-2614.
- Snydman DR, Kistler KD, Ulsh P, Morris J. Cytomegalovirus prevention and long-term recipient and graft survival in pediatric heart transplant recipients. *Transplantation*. 2010;90(12):1432-1438.
- Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512.
- Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113:5711-5719.
- Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44(10):2811-2815.

7. Singh N. Preemptive therapy versus universal prophylaxis with ganciclovir for cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2001;32(5):742-751.
8. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931.
9. Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317:1098.
10. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-590.
11. Genentech, Inc. Valcyte monography [Internet]. 2010. Retrieved from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf
12. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(3):195-203.
13. Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(6):635-640.
14. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;79(11):1477-1483.
15. Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(2):205-219.
16. Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of trough plasma ganciclovir levels and peripheral blood cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells to predict CMV DNAemia clearance in preemptively treated allogeneic stem cell transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5602-5605.
17. Gagermeier JP, Rusinak JD, Lurain NS, et al. Subtherapeutic ganciclovir (GCV) levels and GCV-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(6):941-950.
18. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, et al. Relationship of ganciclovir therapeutic drug monitoring with clinical efficacy and patient safety. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e01855-18.
19. Zhang D, Lapeyraqe A-L, Popon M, Loirat C, Jacqz-Aigrain E. Pharmacokinetics of ganciclovir in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2003;18(9):943-948.
20. Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of valganciclovir prophylaxis for cytomegalovirus infection in pediatric kidney transplant patients. *Ther Drug Monit*. 2012;34(3):326-330.
21. Åsberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014;18(1):103-111.
22. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(3):636-643.
23. Launay E, Théoret Y, Litalien C, et al. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(4):405-407.
24. Stockmann C, Sherwin CMT, Knackstedt ED, Hersh AL, Pavia AT, Spigarelli MG. Therapeutic drug monitoring of ganciclovir treatment for cytomegalovirus infections among immunocompromised children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2016;5(2):231-232.
25. Kasiari M, Gikas E, Georgakakou S, Kazanis M, Panderi I. Selective and rapid liquid chromatography/negative-ion electrospray ionization mass spectrometry method for the quantification of valacyclovir and its metabolite in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;864(1-2):78-86.
26. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
27. Germovsek E, Barker CIS, Sharland M, Standing JF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in pediatric drug development, and the importance of standardized scaling of clearance. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(1):39-52.
28. Zhao W, Baudouin V, Zhang D, Deschênes G, Guellec CL, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics of ganciclovir following administration of valganciclovir in paediatric renal transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(5):321-328.
29. Vezina HE, Brundage RC, Balfour HH. Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis in paediatric and adult solid organ transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):343-352.
30. Bradley D, Moreira S, Subramoney V, Chin C, Ives J, Wang K. Pharmacokinetics and safety of valganciclovir in pediatric heart transplant recipients 4 months of age and younger. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):1324-1328.
31. Facchin A, Elie V, Benyoub N, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir after valganciclovir treatment in children with renal transplant. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63(12):e01192-19.
32. Caldés A, Colom H, Armendariz Y, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir after intravenous ganciclovir and oral valganciclovir administration in solid organ transplant patients infected with cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(11):4816-4824.
33. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637.
34. Mian AN, Schwartz GJ. Measurement and estimation of glomerular filtration rate in children. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24(6):348-356.
35. den Bakker E, Gemke RJB, Bökenkamp A. Endogenous markers for kidney function in children: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018;55(3):163-183.
36. Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(2):167-176.
37. Padullés A, Colom H, Bestard O, et al. Contribution of population pharmacokinetics to dose optimization of ganciclovir-valganciclovir in solid-organ transplant patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(4):1992-2002.
38. Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, et al. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2013;17(1):80-85.
39. FDA. FDA Drug Safety Communication: New dosing recommendations to prevent potential Valcyte (valganciclovir) overdose in pediatric transplant patients. 2010. Retrieved from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-dosing-recommendations-prevent-potential-valcyte-valganciclovir#ds>. Updated February 6, 2018. Accessed November 29, 2019.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Franck B, Woillard J-B, Théorêt Y, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir and valganciclovir in paediatric solid organ and stem cell transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:3105–3114. <https://doi.org/10.1111/bcp.14719>

III.2. Développement d'estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités en greffe pédiatrique

En pédiatrie, une grande variabilité des paramètres pharmacocinétiques du GCV et de l'exposition (C_0 et AUC) est observée chez les enfants greffés et le nombre de patients atteignant la cible d'exposition est plus faible que chez les adultes. Ce nombre est également très variable selon l'âge, la surface corporelle et la fonction rénale. Qu'il s'agisse du GCV IV ou du VGCV, de nombreuses études ont montré que l'administration de doses standardisées entraînait une exposition très variable et que des nombreuses modifications de doses étaient nécessaires pour atteindre une C_0 ou une AUC cible. En ce qui concerne le VGCV, de nombreux algorithmes de calcul de doses initiales ont été proposés afin de prendre en compte la forte variabilité interindividuelle, en incluant la surface corporelle, le débit de filtration glomérulaire ou encore le poids. Malgré cela, la variabilité d'exposition reste importante, ce qui est un critère en faveur du suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Comme décrit dans notre revue de la littérature, l' AUC_{0-24h} est le seul paramètre pharmacocinétique d'exposition ayant été corrélé à l'efficacité et à la toxicité du GCV. Cependant, la détermination de l' AUC_{0-24h} en utilisant la méthode des trapèzes est difficile en pratique, car elle requiert de nombreux prélèvements, allonge l'hospitalisation et engendre douleurs et stress chez les enfants. Seulement 2 études ont développé des stratégies de prélèvements limités pour le GCV après administration de VGCV chez des patients pédiatriques greffés d'organes solides mais aucune après administration de GCV IV [54,55].

L'objectif principal de cette étude était de développer des modèles de pharmacocinétique de population et des estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités pour le valganciclovir oral et le ganciclovir intraveineux dans une population pédiatrique greffée de cellules souches ou d'organes solides et de les valider dans des bases de données externes. L'objectif secondaire était de développer un outil utilisable en pratique clinique pour le suivi thérapeutique pharmacologique du GCV, l'individualisation et l'optimisation des traitements par VGCV et GCV et de le mettre à disposition de la communauté médicale.

Des estimateurs bayésiens (EB) basés sur des stratégies de prélèvements limités en 3 points ont été développés. Des prélèvements à 1h, 2h et 6h après l'administration du VGCV permettaient de prédire précisément l' AUC_{0-24h} de GCV avec un biais moyen de 0,7% et une imprécision de 13,3% dans la base de développement et de 2,9 % / 9.8 % dans toutes les bases de données de validations confondues. Concernant le GCV IV, des prélèvements 1h, 2h, 3h après l'administration de GCV IV permettaient de prédire précisément l' AUC_{0-24h} de GCV avec un biais moyen de -1.4 % et une imprécision de 9,1% dans la base de données de développement et de 2,9 % / 13.7 % dans toutes les bases de données de validations confondues.

L'objectif secondaire de l'étude était de développer un outil le plus précis possible, utilisable en routine clinique pour le STP du GCV. Nous avons pour cela évalué l'impact potentiel de l'adaptation des doses de VGCV et de GCV IV sur l'exposition. Que ce soit pour le VGCV ou le GCV IV, le nombre d'adaptations hypothétiques qui auraient conduit à une exposition en dehors de la cible thérapeutique était faible (11,5% pour le VGCV, 15,7% pour le GCV IV) avec un impact clinique faible car les AUC_{0-24h} estimées après adaptation étaient comprises entre 35,0 et 66,7 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (Annexe 3). L'ensemble des profils pharmacocinétiques : concentrations estimées et observées (par EB 3 points, 2 points ou tous points) sont présentés dans l'annexe 4.

Ces outils sont désormais mis à disposition de la communauté médicale sur le site internet du service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance du CHU de Limoges www.pharmaco.chu-limoges.fr (Annexe 5).

L'article qui suit a été accepté et est en cours d'édition dans *Clinical Pharmacokinetics*.

Thoroughly validated Bayesian estimator and limited sampling strategy for dose individualization of ganciclovir and valganciclovir in pediatric transplant recipients

Short title: Bayesian estimator for ganciclovir and valganciclovir in pediatric transplant recipients

Bénédicte Franck^{1,2,3}, Julie Autmizguine^{4,5,6}, Anders Åsberg^{7,8}, Yves Théorêt⁹, Pierre Marquet^{1,2,3}, Philippe Ovetchkine^{4,5}, Jean-Baptiste Woillard^{1,2,3}

(1) INSERM, IPPRITT, U1248, F-87000 Limoges, France. (2) Univ. Limoges, IPPRITT, F-87000 Limoges, France. (3) CHU Limoges, Department of Pharmacology and Toxicology, Limoges, France; (4) Research Center, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; (5) Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada; (6) Department of Pharmacology and Physiology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; (7) Department of Transplantation Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; (8) Department of Pharmacy, University of Oslo, Oslo, Norway; (9) Department of medical biology, CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada

ORCID: 0000-0003-1695-0695

Corresponding author:

Jean-Baptiste Woillard

Title: PharmD, PhD

Address:

Department of Pharmacology, CBRS, CHU Limoges, 2 rue du Pr Descottes, 870432 Limoges Cedex, France

Phone: +33 5 55 05 61 40

Fax: +33 5 55 05 61 62

Email: jean-baptiste.woillard@unilim.fr

Keywords: Bayesian estimator, ganciclovir, pediatrics, transplantation

Word counts: 3977

Numbers of tables and figures: 4 tables and 7 figures

Abstract

Background: Given a high pharmacokinetic (PK) interindividual variability and a low exposure target achievement, ganciclovir (GCV) therapeutic drug monitoring (TDM) is sometimes used in children. We aimed to develop and validate Bayesian Estimators (BE) based on limited sampling strategies (LSS) for the estimation of GCV AUC_{0-24h} in transplanted children treated with valganciclovir (VGCV) or GCV. **Methods:** Solid organ transplant (SOT) or stem-cell transplant (SCT) recipients who received GCV or VGCV and had available GCV concentrations per standard of care were retrospectively included in this study for PK modelling and development of BEs using the iterative 2-stage Bayesian method. Validation datasets included additional children recipients of SOT or SCT, and children recipients of kidney or liver transplant enrolled in a previous study. Various combinations of 3 or 2 sampling times, applicable in clinical practice, were assessed based on the relative mean bias, standard deviation (sd) and the root mean square error (RMSE) in a development and 3 independent validation datasets. **Results:** In the development dataset, the mean bias/sd/RMSE for the 1h-2h-3h and 1h-3h LSS were -1.4%/9.3%/9.1% and -3.5%/12.2%/12.3%, respectively for GCV, while for VGCV, the mean bias/sd/RMSE for the 1h-2h-6h and 1h-6h LSS were 0.7%/13.5%/13.3% and -0.1%/12.1%/11.8%, respectively. In the independent validation datasets, 7 (13%) and 5 (14%) children would have had misclassification of their exposure using these BEs and LSS for VGCV and GCV, respectively. **Conclusion:** Three plasma samples collected at 1h-2h-3h and 1h-2h-6h post-dose for GCV and VGCV respectively, are sufficient to accurately determine GCV AUC_{0-24h} for PK-enhanced TDM.

Keypoints:

- Bayesian estimators and limited sampling strategies including samples at 1h-2h-3h and 1h-2h-6h were developed for IV GCV and enteral VGCV, respectively, in pediatric transplant recipients.
- The Bayesian estimators developed have been validated in 3 external datasets.
- These Bayesian estimators are available to the medical community at <https://pharmaco.chu-limoges.fr>

1. Introduction

Ganciclovir (GCV) and its prodrug valganciclovir (VGCV) are the first-line drugs for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus (CMV) disease in solid organ transplant (SOT) and stem cell transplant (SCT) recipients [1-3]. No significant relationship has been observed between GCV trough concentration (C_0) and GCV efficacy [4-6]. However, a GCV AUC_{0-24h} between 40 and 60mg.h/L is often referred to as a surrogate efficacy and safety target in adult transplant recipients. Indeed, a GCV AUC_{0-24h} of 50mg.h/L was associated with an average incidence of CMV viremia of 1.3% during prophylaxis, whereas a GCV AUC_{0-24h} of 25mg.h/L was associated with a 8-fold higher incidence [7]. Moreover, the predicted incidence of neutropenia increased above 20% when GCV AUC_{0-24h} was >60mg.h/L in adults with SOT [7,8] and the predicted incidence of anemia increased from 26.6% to 51.9% when GCV AUC_{0-24h} exceeded 50mg.h/L [9]. These systemic exposure targets of GCV have been extrapolated to pediatric patients due to the lack of pharmacodynamics or exposure-effect studies in this population.

Several population pharmacokinetics (POPPK) analyses of GCV have been published in children, mostly in recipients of a solid organ transplant (SOT). These studies highlighted frequent insufficient GCV exposure for both IV GCV and enteral VGCV, a large interindividual variability in PK parameters and a low probability of target attainment [10-12]. The actual FDA-recommended dosing regimen based on body surface area using the Mosteller formula [13] and the creatinine clearance (CrCL) using the modified Schwartz formula [14] leads to overexposure in younger children and underexposure in older ones [10-12,15]. As a result, many other dosing regimens have been proposed in children, mostly weight-based [11,12,15]. However, the probability of patients achieving the exposure target range ($AUC_{0-24h}=40-60mg.h/L$) is still low, ranging from 23% to 65% in simulations studies [10-12,15].

Given the high pharmacokinetic (PK) interindividual variability and the low probability of target achievement in children, therapeutic drug monitoring (TDM) is highly recommended to ensure systemic exposure that optimizes the benefit-risk balance [16]. Considering that no significant correlation has been observed between GCV trough concentrations (C_0) and AUC_{0-24h} , TDM is generally performed based on the AUC_{0-24h} [17,18].

Determining the AUC_{0-24h} using the reference trapezoidal method is even more challenging in pediatrics than in adults, because it requires many blood samples. Few studies have developed maximum *a posteriori* Bayesian estimators (MAP-BEs) based on limited sampling strategies (LSSs). In pediatric transplant recipients, only 2 papers reported LSSs for GCV after VGCV administration [12-18]. The first study developed and validated in an independent dataset a MAP-BE for kidney transplant recipients based on the 3-points LSS 0h-2h-4h [18]. The second only showed a correlation between the 2-points trapezoidal AUC_{2-5h} and the AUC_{0-24h} without any external validation [12]. Additionally, no BE has been reported so far for pediatric SCT, whether receiving enteral VGCV or IV GCV.

The aims of the present study were to develop, validate and make available POPPK models and BEs based on LSSs for the estimation of GCV AUC_{0-24h} after VGCV or IV GCV administration in pediatric SOT or SCT recipients.

2. Materiel and methods

2.1 Patient population

For the development of the population PK model and BEs (development dataset), we retrospectively included children from a tertiary pediatric hospital center (CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada). Children were included if: they had been transplanted (SOT or SCT) between January 2007 and December 2015; they received VGCV or IV GCV for the prevention of CMV infection; and had a complete GCV PK profile (≥ 4 PK samples) done per standard of care. At CHU Sainte-Justine, the strategy to prevent CMV disease is a preemptive approach: CMV DNA in peripheral blood (CMV DNAemia) is monitored weekly during the first 100 days and then monthly until 6 months after transplantation. Antiviral therapy with IV GCV (5mg/kg/q12h) or enteral VGCV (10mg/kg/q12h) is started whenever CMV DNAemia is detected above a significant threshold which is not standardized and depends on risk factors (CMV DNAemia value, time since transplant, CMV status). Treatment duration is based on CMV DNA clearance and risk factors.

The CHU Sainte-Justine Clinical Pharmacology Database is approved by the Institutional Review Board and prospectively collects data from children with available PK concentrations, as per standard of care since 2015.

2.2 Sample Collection, and Analytical Method

As per local standard of care, GCV therapeutic drug monitoring was performed after a minimum of 6 doses (steady state) with a AUC_{0-24h} target of 40-60mg.h/L. Blood samples were routinely collected in EDTA microtainers (0.25 mL) at predose; 0.5; 1; 1.5; 2; 3; 6; 12h for IV GCV, and predose; 0.5; 0.75; 1; 1.5; 2; 4; 6; 12h for enteral VGCV. Samples were centrifuged at 3500rpm for 10 minutes (2634g) immediately after sampling, and plasma stored (-30°C) at the hospital clinical laboratory. Plasma concentrations were determined within 72h of sampling,

using high performance liquid chromatography (HPLC) with diode array detection (Supplementary Data S1) [19].

2.3 PK modelling and model evaluation

PK modelling was performed using the iterative 2-stage Bayesian method with home-made software (ITSIM) [20]. Intravenous GCV and enteral VGCV were modelled separately. For both administration routes one- and two-compartment structural models with first-order elimination were investigated. For enteral VGCV, different models of absorption were investigated, including a lagtime (T_{lag}) and 1 or 2 gamma-distributions (because some PK profiles showed 2 absorption peaks). All PK profiles were considered as independents because it was not part of our objectives to explore the inter-occasion variability. A combined error model was used to describe the residual variability.

Associations between CrCL or bodyweight (WT) and PK parameters (central volume of distribution V_1 and clearance CL) were investigated using visual examination (scatterplots or boxplots). The covariates were included in the model using exponent allometric functions (equations 1-3). Scaling was centralized to median WT or CrCL. Covariates were tested in the model using stepwise forward addition and backward elimination.

$$CL = CL_{std} \times \left(\frac{CrCL}{MedCrCL} \right)^x \quad (1)$$

$$CL = CL_{std} \times \left(\frac{WT}{MedWT} \right)^y \quad (2)$$

$$V = V_{std} \times \left(\frac{WT}{MedWT} \right)^z \quad (3)$$

Where CL_{std} and V_{std} represent population estimates for a typical patient, CrCL the creatinine clearance for the i^{th} individual, WT bodyweight for the i^{th} individual, MedCrCL and MedWT represent median CrCL and weight for our population and x , y and z the estimated exponents.

The final model was selected based on a combination of a decrease of the AIC and BIC criterions and the visual examination of the individual and the goodness-of-fit plots: individual- and population-predicted versus observed concentrations, weighted-residuals versus time and weighted-residuals versus individual-predicted concentrations.

Internal evaluation of the model was performed using prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) [21]. A total of 1,000 replicates were simulated using the final model to generate expected concentrations and the 90% prediction intervals. The observed data and its 90% intervals were overlaid onto the prediction intervals and compared visually.

2.4 Correlation between $AUC_{0-12/24h}$ and C_0

The relationship between $AUC_{0-12/24h}$ estimates and observed C_0 (within 30 minutes before the administration) was investigated for IV GCV and enteral VGCV using linear regression and the coefficients of determination (R^2) were calculated.

2.5 Bayesian estimators and Limited Sampling Strategy

Based on the population PK models developed, the best combinations of 3 or 2 sampling times applicable in clinical practice were selected by calculating the mean relative prediction error (relative bias), standard deviation (sd) and range of bias, imprecision (relative root mean square error, RMSE) and the number of AUC_{0-24h} estimates out of $\pm 10\%$, 15% and 20% intervals with respect to the trapezoidal AUC_{0-24h} . The selection of the sampling times was made with a maximum deviation of $\pm 0.25h$ (i.e. 15 minutes) from the selected time. Using the surrogate efficacy target range $AUC_{0-24h}=40-60mg.h/L$, the MAP-BE AUC_{0-24h} estimates ($AUC_{BE,0-24h}$) were graphically compared to the trapezoidal AUC_{0-24h} ($AUC_{trap,0-24h}$) and the number of exposure misclassifications potentially leading to inaccurate dose adjustment was calculated.

For this purpose, $GCV AUC_{0-24h} < 40 \text{mg.h/L}$ was classified as underexposure and $GCV AUC_{0-24h} > 60 \text{mg.h/L}$ as overexposure.

2.6 Validation

The performances of the selected LSSs (2 and 3 points) were evaluated in 3 independent datasets and the relative mean bias, sd and range, RMSE and number of AUC_{0-24h} out of ± 10 , 15, 20% the trapezoidal AUC_{0-24h} were calculated. The $AUC_{BE,0-24h}$ were also graphically compared to the reference $AUC_{trap,0-24h}$ to estimate the number of inaccurate classifications.

i. Validation dataset 1

The first validation dataset included pediatric recipients of SOT and SCT between August 2015 and February 2019 (subsequent patients) at CHU Sainte-Justine, who received GCV (5mg/kg/q12h) or VGCV (10mg/kg/q12h) as preemptive therapy, had available GCV concentrations per standard of care and were enrolled in the CHU Sainte-Justine Clinical Pharmacology Database. Blood samples were drawn and GCV concentrations determined in a similar manner to the development dataset.

ii. Validation dataset 2

The second validation dataset included children who received a SOT or a SCT between February and July 2019 (subsequent patients) at CHU Sainte-Justine with similar condition to the previous validation dataset.

iii. Validation dataset 3

The third external validation dataset included children recipients of a kidney or a liver transplant and enrolled in a study previously published [10]. All the patients received 2 days of IV GCV

followed by 2 days of VGCV. The GCV and VGCV daily doses of 260mg/m² and 520mg/m² respectively were based on adult recommendations with dose adjustment for estimated CrCL by Schwartz. PK plasma samples were collected on day 2 of GCV (predose and 1; 2-3; 5-7; 10-12h) and on day 1 and 2 of VGCV (predose; 0.25-0.75; 1-3, 5-7; 10-12h). Plasma concentrations were determined using another validated HPLC-tandem mass spectrometry method [22,23].

3. Results

3.1 Patient population

A total of 27 children treated with IV GCV (209 PK samples, 31 PK profiles, median of 7 samples per profile) and 32 children treated with enteral VGCV (293 PK samples, 43 PK profiles, median of 7 samples per profile) were included in the development dataset. The patient characteristics of the development and validation datasets are described in Table 1. No significant difference was observed between the development and validation datasets, except that children were younger in the 2nd validation set and that there was no SCT patients in the 3rd validation dataset.

3.2 PK modelling and model evaluation

For both drugs, a 2-compartment model with linear elimination best described the PK of ganciclovir. A double gamma distribution best described the absorption phase of VGCV for the enteral model. The parameters estimated by the model were: the apparent central volume of distribution ($V1/F$), the apparent clearance (CL/F), the intercompartmental transfer constants (k_{12} , k_{21}) and the absorption parameters: shape and scale of the 2-gamma distributions ($a1$, $b1$, $a2$, $b2$ for the first and second, respectively) and the fraction of VGCV absorbed during the first gamma distribution (r) [20]. A combined analytical error model was used to describe the residual error (error=0.02+0.05×C for VGCV, error=0.1+0.05×C for GCV). The estimates of the individual PK parameters are presented in Table 2.

No association between covariates (WT, CrCL) and PK parameters was observed (no decrease in the AIC and BIC criteria; Supplementary Table S2). The final models without covariates were therefore retained.

The diagnostic plots of the models are shown in Figure 1. The pcVPC show that the average prediction of the simulated data matched the observed concentration–time profiles and that the variability was reasonably estimated (Figure 2).

3.3 Correlation between AUC_{0-12/24h} and C₀

The relationship between Bayesian estimates of GCV AUC_{0-12/24h} and observed C₀ after enteral VGCV or IV GCV are shown in Figure 3. Thirty-four and 30 GCV profiles after VGCV and GCV, respectively included C₀ values. The R² were 0.36 and 0.27 for VGCV and GCV, respectively.

3.4 Bayesian estimators and limited sampling strategies

For both models, the mean relative bias, sd and range of bias, relative RMSE and numbers of AUC_{BE,0-24h} estimates outside ± 10 , 15 and 20% intervals of AUC_{trap,0-24h} are summarized in Table 3 for each combination of 2 or 3 sampling times. The scatterplots of the AUC_{BE,0-24h} estimates versus the AUC_{trap,0-24h} are shown in Figure 4.

For enteral VGCV, the best LSS was LSS_{1,2,6} leading to a mean/sd[range] bias of 0.7%/13.5%[-40%–24%] and a RMSE of 13.3%. The Bland-Altman plots of the difference between AUC_{BE,0-24h} and AUC_{trap,0-24h} versus the average of AUC_{BE,0-24h} and AUC_{trap,0-24h} is shown in Figure 5A. Three AUC_{BE,0-24h} estimates were outside the $\pm 20\%$ interval. Among them, only one was misclassified as within the efficacy target range (AUC_{BE,0-24h}=46.2mg.h/L) while AUC_{trap,0-24h} would have classified it as “underexposure” (AUC_{trap,0-24h}=33.0mg.h/L) (Figure 4A). The LSS_{1,6} showed a mean/sd bias of -0.1%/12.1%[-30%–15%] and a RMSE of 12.1%. Two AUC_{BE,0-24h} estimates were outside the $\pm 20\%$ interval, one of them being misclassified (AUC_{BE,0-24h}=46.2mg.h/L vs. AUC_{trap,0-24h}=33.0mg.h/L). Additionally, 2 other patients, while having bias below the $\pm 20\%$ interval, would have had misclassified exposure (AUC_{BE,0-}

$_{24h}=37.9\text{mg.h/L}$ vs. $\text{AUC}_{\text{trap},0-24h}=44.5\text{mg.h/L}$ and $\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}=39.7\text{mg.h/L}$ vs. $\text{AUC}_{\text{trap},0-24h}=44.5\text{mg.h/L}$).

For IV GCV, the best LSS was $\text{LSS}_{1,2,3}$ with a mean/sd bias of $-1.4\%/9.5\%[-18\%–19\%]$ and a RMSE of 9.1%. None of the $\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}$ estimates were outside the $\pm 20\%$ interval. The Bland-Altman plots of the difference between $\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}$ and $\text{AUC}_{\text{trap},0-24h}$ versus the average of $\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}$ and $\text{AUC}_{\text{trap},0-24h}$ is shown in Figure 5B. Only one patient had a misclassified exposure ($\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}=39.3\text{mg.h/L}$ vs. $\text{AUC}_{\text{trap},0-24h}=41.4\text{mg.h/L}$) (Figure 4B). The $\text{LSS}_{1,3}$ showed a mean/sd bias of $3.5\%/12.2\%[-35\%–19\%]$ and a RMSE of 12.3%. Only one $\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}$ estimate was outside the $\pm 20\%$ interval but with a correct classification of exposure. However, one patient had inaccurate classification of exposure ($\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}=39.3\text{mg.h/L}$ vs. $\text{AUC}_{\text{trap},0-24h}=41.4\text{mg.h/L}$) while its absolute bias was less than 20%.

3.5 Validation

For the 3 validation datasets, the good performances were observed (Table 4). The scatterplots of the 3 and 2 points $\text{AUC}_{\text{BE},0-24h}$ estimates versus the $\text{AUC}_{\text{trap},0-24h}$ for each model are shown in Figure 6. The performances of the BEs in the pooled validation sets overall and split by the type of transplantation (SOT or SCT) are presented in Supplementary Data S3.

As a sensitivity analysis, data from the development, validation 1 and 2 sets (validation set 3 has only a few C_{4h} available) were pooled to compare the performances of the $\text{LSS}_{1,2,6}$ chosen to the $\text{LSS}_{1,4,6}$ that exhibited better performances but a lower number of patients available in the development set (Table 3). The overall performances were largely better with $\text{LSS}_{1,2,6}$ (mean bias/RMSE= $2.0\%/14.6\%$) in comparison to $\text{LSS}_{1,4,6}$ ($-14.4\%/30\%$).

The individual profiles with the best and worst performances in each dataset are shown in Figure 7.

For enteral VGCV, 7/52 (13%) GCV $AUC_{BE,0-24h}$ had exposure misclassification (Figure 6A). In detail, 4 were classified as below instead of within the efficacy target range; 1 within instead of below; 1 above instead of within; and 1 within instead of above the efficacy target range (Supplemental Data S4). Among the misclassified patients, assuming the GCV PK is linear and the AUC_{0-24h} targeted for dose individualization is 50mg.h/L, only 2 patients would have had a dose proposal resulting in $AUC_{trap}>60\text{mg.h/L}$ ($AUC_{BE,0-24h}/AUC_{trap,0-24h}=38.6/47.7\text{mg.h/L}$ leading to 50.0/61.8mg.h/L; $AUC_{BE,0-24h}/AUC_{trap,0-24h}=39.8/50.0\text{mg.h/L}$ leading to 50.0/62.8mg.h/L). Conversely, 2 patients would have had an exposure within the target resulting in no dose change.

For IV GCV, 5/35 GCV (14%) AUC_{0-24h} were misclassified, all from the 3rd validation dataset (Figure 6B), with 3 patients classified as below instead of within the efficacy target range and 2 within instead of above (Supplementary Data S4). Among the misclassified patients, 2 would have had a dose proposal resulting in $AUC_{trap,0-24h}>60\text{mg.h/L}$ ($AUC_{BE,0-24h}/AUC_{trap,0-24h}=35.0/42.0\text{mg.h/L}$ leading to 50.0/61.1mg.h/L; $AUC_{BE,0-24h}/AUC_{trap,0-24h}=35.7/43.6\text{mg.h/L}$ leading to 50.0/62.8mg.h/L). Conversely, 2 patients would have had exposure within the target, resulting in no dose change.

4. Discussion

In this study, we developed POPPK models for enteral VGCV and IV GCV and MAP-BE based on 3 or 2 points LSSs that accurately estimated GCV AUC_{0-24h} in pediatric transplant recipients. Afterwards, we thoroughly validated them in 3 independent external datasets. The determination of GCV AUC_{0-24h} is challenging in children, because it requires many blood samples causing pain, stress and prolonging hospital stay or multiplying visits. The main goal of this study was to develop MAP-BEs that can be used for routine care with LSSs including sampling times compatible with day hospital admissions, and not to perform a thorough population PK study to characterize the sources of variability, for which a non-linear mixed effect approach would have been preferred.

The size of the validation sets 1 and 2 were small and could have been grouped together. However, the data were available sequentially and gathering them would have led to the loss of the real design of the study. However, sensitivity analyses were performed in the pooled validation set (Supplemental data S3) and the results were similar to the ones initially obtained. To the best of our knowledge, only one MAP-BE based on a LSS for children has been reported, specifically for VGCV in kidney transplant recipients using 3 PK samples (0-2-4hours). It showed good performances in the development and an independent validation datasets ($MPE_{dev}=2.6\pm 7.7\%$, $MAPE=5.5\pm 5.9\%$; $MPE_{val}=3.1\pm 13.8\%$, $MAPE_{val}=10.5\pm 9.1\%$) [18]. Another study assessed the correlation between single concentrations or 2-point trapezoidal AUC and AUC_{0-24h} and concluded that the 2-point AUC_{2-5h} was well correlated with the 4-point trapezoidal AUC_{0-24h} ($R^2=0.846$). The authors developed a formula for the calculation of GCV AUC_{0-24h} based on trapezoidal AUC_{2-5h} but no validation was performed [12].

Additionally, no MAP-BE has been reported for enteral VGCV in pediatric SCT, or for IV GCV. The tools that we developed in the present work are innovative as they allow also

estimating GCV AUC_{0-24h} in pediatric SCT recipients given VGCV and in either SOT and SCT pediatric recipients given IV GCV.

A 2-compartment model with first order elimination best described the GCV concentrations, consistent with previously published POPPK models in pediatric transplantation [10,11,22-26]. However, for the enteral formulation we found that a double-gamma distribution better described the absorption of VGCV and its hydrolyzation to GCV by the intestinal esterases than a lagtime. POPPK models without covariates were retained for enteral VGCV and IV GCV as they showed the best performances in terms of likelihood (AIC and BIC criteria) and individual plots. Thus, despite renal elimination of GCV through glomerular filtration and tubular secretion and the inclusion of CrCL in several previous studies [10-22-26], CrCL was not included as a covariate for GCV CL in our model. We think that covariates are useful in the case of simulation or for *a priori* estimation of the first dose [27]. In the case of BEs based on a LSS, the information is carried by the concentrations themselves (i.e. a patient with an altered renal function will have higher concentration values).

In any event, the VGCV and the GCV BEs were developed in patients with CrCL above 64 and 25mL/min/1.73m², respectively, and should not be used for patients with lower CrCL. However, this limitation would have been the same if the CrCL had been included in the model as extrapolations require assumption of linearity which has to be evaluated.

The influence on PK parameters of other covariates such as the type of transplant (SOT vs. SCT) was not investigated because they were not significant in previously reported POPPK models.

The selection of the LSS sampling times was based on clinical feasibility in addition to performance, so as to avoid patient hospital stay and to accurately describe GCV PK

parameters. For VGCV, the $LSS_{1,2,6}$ was selected even though the $LSS_{1,4,6}$ showed better performances in term of relative bias and RMSE. This is due to the lower number of patients with a blood sample at 4h than at 2h after VGCV administration (16 vs. 26 patients, respectively), leading us to select the latter. Moreover, on a theoretical viewpoint the selection of C_{2h} instead of C_{4h} is more relevant to get information about the peak (i.e., the median T_{max} is 2.18h [1.7-3.0]) [8]. The selection of C_{6h} in the VGCV LSS seems inconvenient for outpatients, but a late PK sample was required to accurately estimate GCV CL/F (which might have only been partly compensated by using CrCL as a covariate). Analysis on the pooled development and validation 1&2 datasets confirmed that the $LSS_{1,2,6}$ was the best one. Similarly, Padullés Caldés et al. in their optimal LSS building found higher bias and imprecision for GCV CL estimation with LSSs including only early time points (up to 5h) as compared to those including a PK sample between 6 and 8h [28].

While during the development of BEs phase, the sampling time selection was restricted to $\pm 0.25h$, during the validation phase, this cutoff would have led to only a small number of PK profiles available for validation (only 5 and 3 PK profiles in pooled datasets for VGCV and GCV, respectively). Thus, for each PK profile, the nearest available sampling time was used, with accurate determination of GCV AUC_{0-24h} .

The 2-point $LSS_{1,6}$ for VGCV showed very good performances as compared to the $LSS_{1,2,6}$ in the development dataset but not in the validation datasets. Moreover, it does not decrease the length of hospital stay but has the advantage to decrease the number of samples collected.

For GCV LSSs, the inclusion of t_{5h} showed better performances but the low number of samples available led us to select t_{3h} in the final LSS (12 and 16 patients, respectively). In the validation datasets, the time of the 3rd PK sample ranged between 3.0h and 5.5h and was associated with good performances, which confirms that BEs are flexible with respect to the actual sampling

times. The 2-point $LSS_{1,3}$ for GCV showed comparable performances to the $LSS_{1,2,3}$ in all the development and validation datasets, which is in favor of the 2-point $LSS_{1,3}$.

In addition to usual performance metrics, we aimed to select LSSs based on a minimum number of inaccurate exposure classifications that would have resulted in inaccurate dose adjustment in clinical practice. In the independent datasets, 7 (13%) and 5 (14%) children would have had exposure misclassification using $LSS_{1,2,6}$ for VGCV and $LSS_{1,2,3}$ for IV GCV, respectively. Among them, 2 children for each LSS would have reached out-of-range exposure after dose adjustment. However, the surrogate efficacy target (40-60mg.h/L) is only correlated to a probability of breakthrough viremia, thus even if a GCV $AUC_{\text{trap},0-24h}=39.7\text{mg.h/L}$ is considering as underexposure (*vs.* $AUC_{\text{trap},0-24h}=44.5\text{mg.h/L}$, as presented above), the probability of breakthrough viremia is not very different than a GCV $AUC_{0-24h}=40\text{mg.h/L}$. For both enteral VGCV and IV GCV, inaccurate classification of GCV exposure would only have led to increase the dose and increased $AUC_{\text{trap},0-24h}$ up to 62.8mg.h/L, which is very close to the upper limit of the GCV target range. No dose adjustment based on exposure misclassification would have led to $AUC_{\text{trap},0-24h}<40\text{mg.h/L}$.

The main limitation of this study is its retrospective nature. PK samples were collected during routine care, resulting in potential inaccuracies regarding dosing and/or sampling times, or associated clinical data. Another limitation is the use of the trapezoidal AUC_{0-24h} as the reference to evaluate BEs, particularly in patients with less than 7 PK samples (median value for both drugs). Indeed, the number of PK samples was highly variable in the development dataset (4-10 samples per child). To test the robustness of our conclusions, the performances of the LSSs were calculated using as references the Bayesian estimates obtained with all the individual time points available and showed better results than with the trapezoidal AUCs as references (Supplementary Data S5). Both routes were modeled separately while intravenous

information can be of added value to model oral data. However, ITSIM used for PK modeling was not able to model simultaneously both dosing routes. Lastly, the analytical method of GCV determination was different between cohorts and could have resulted in inaccuracy in GCV AUC_{0-24h} as no cross-validation was performed. However, the goal of the third validation was to evaluate the BEs in a very different population in order to propose a model that can be used in routine care which implies a wide range of different analytical methods.

5. Conclusion

In this study, we developed MAP-BEs based on 3-point LSSs: 1-2-6h and 1-2-3h for VGCV and GCV, respectively, for both SOT and SCT pediatric recipients. The performances obtained in three independent datasets show that they accurately estimate GCV AUC_{0-24h} and can be used clinically for the therapeutic drug monitoring of these two drugs. They are now available to the medical community at <https://pharmaco.chu-limoges.fr/>.

Acknowledgments: We thank Anémone Faivre-D’Arcier, nurse of the CHU Sainte-Justine clinical Pharmacology unit for the coordination of the Clinical Pharmacology Database.

Funding: This work was funded by the internal funds from the CHU Sainte-Justine Research Center.

Conflicts of interest/Competing interests: JA received salary support from the FRQS (Fonds de Recherche Santé Québec), and does consulting for Astellas Pharma Inc. The other authors have no conflicts of interest to declare

Ethics approval: The Institutional Review Board of the CHU Sainte-Justine approved the protocol.

Availability of data and material: The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request

Code availability: Code is available under request (Rfile)

Authors' contributions: BF and JBW conceived, designed and performed the analysis. BF, JA and JBW wrote the paper. JA, AÅ and PO conceived and collected the data. YT performed the analyses of samples. JA, AÅ, PM and PO contributed to data analysis and to manuscript writing.

References

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation: Transplantation. 2018;102:900–31.
2. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 0:e13512.
3. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. 2009;113:10.
4. Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of Trough Plasma Ganciclovir Levels and Peripheral Blood Cytomegalovirus (CMV)-Specific CD8+ T Cells To Predict CMV DNAemia Clearance in Preemptively Treated Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5602–5.
5. Gagermeier JP, Rusinak JD, Lurain NS, Alex CG, Dilling DF, Wigfield CH, et al. Subtherapeutic ganciclovir (GCV) levels and GCV-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:941–50.
6. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, Crow SA, Dierkhising RA, Jannetto PJ, et al. Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical Efficacy and Patient Safety. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63:10.
7. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;79:1477–83.
8. Genentech, Inc. Valcyte monography [Internet]. 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf
9. Padullés A, Colom H, Bestard O, Melilli E, Sabé N, Rigo R, et al. Contribution of Population

Pharmacokinetics to Dose Optimization of Ganciclovir-Valganciclovir in Solid-Organ Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:1992–2002.

10. Åsberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatric Transplantation.* 2014;18:103–11.

11. Facchin A, Elie V, Benyoub N, Magreault S, Maisin A, Storme T, et al. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir after Valganciclovir Treatment in Children with Renal Transplant. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e01192-19, /aac/63/12/AAC.01192-19.atom.

12. Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, Kemna M, Law Y, Nemeth T, et al. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplantation.* 2013;17:80–5.

13. Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *New England Journal of Medicine.* 1987;317:1098.

14. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America.* 1987;34:571–90.

15. Peled O, Berkovitch M, Rom E, Bilavsky E, Bernfeld Y, Dorfman L, et al. Valganciclovir Dosing for Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Solid-organ Transplant Recipients: A Prospective Pharmacokinetic Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2017;36:745–50.

16. Stockmann C, Sherwin CMT, Knackstedt ED, Hersh AL, Pavia AT, Spigarelli MG. Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Infections Among Immunocompromised Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2016;5:231–2.

17. Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:205–19.

18. Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of Valganciclovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Pediatric Kidney Transplant Patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2012;34:326–30.
19. Kasiari M, Gikas E, Georgakakou S, Kazanis M, Panderi I. Selective and rapid liquid chromatography/negative-ion electrospray ionization mass spectrometry method for the quantification of valacyclovir and its metabolite in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;864:78–86.
20. Debord J, Risco E, Harel M, Le Meur Y, Büchler M, Lachâtre G, et al. Application of a Gamma Model of Absorption to Oral Cyclosporin: *Clinical Pharmacokinetics*. 2001;40:375–82.
21. Keizer R. vpc: Create Visual Predictive Checks [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 15]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=vpc>
22. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:195–203.
23. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, Varela-Fascinetto G, Bouw MR, Ives J, et al. Valganciclovir Dosing According to Body Surface Area and Renal Function in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9:636–43.
24. Zhao W, Baudouin V, Zhang D, Deschênes G, Guellec CL, Jacqz-Aigrain E. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir Following Administration of Valganciclovir in Paediatric Renal Transplant Patients: *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48:321–8.
25. Vezina HE, Brundage RC, Balfour HH. Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis in paediatric and adult solid organ transplant recipients: Population pharmacokinetics of valganciclovir prophylaxis after transplantation. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78:343–52.

26. Bradley D, Moreira S, Subramoney V, Chin C, Ives J, Wang K. Pharmacokinetics and Safety of Valganciclovir in Pediatric Heart Transplant Recipients 4 Months of Age and Younger: The Pediatric Infectious Disease Journal. 2016;35:1324–8.
27. Sheiner L, Beal S, Rosenberg B, Marathe V. Forecasting individual pharmacokinetics. Clinical pharmacology and therapeutics. Clin Pharmacol Ther; 1979;26:294–305.
28. Padullés Caldés A, Colom H, Caldes A, Cerezo G, Torras J, Grinyó JM, et al. Optimal sparse sampling for estimating ganciclovir/valganciclovir AUC in solid organ transplant patients using NONMEN. Ther Drug Monit. 2014;36:371–7.

Table 1: Characteristics of the patients in the development and validation databases

	Development CAN	Validation 1 CAN	Validation 2 CAN	Validation 3 NOR
VGCV				
Patients (n)	32	17	5	18
Gender				
F	16 (50%)	6 (35%)	3 (60%)	8 (44%)
Age (years)	7.3 [0.5-16.8]	7.3 [0.7-18.6]	2.7 [1.3-11.5]	8 [0,5-16]
Weight (kg)	26.7 [6.6-87]	24 [8.8-90.2]	30 [17-43]	20.5 [5.7-52]
Transplant				
SCT	17 (53%)	14 (82%)	2 (40%)	0 (0%)
SOT	15 (47%)	3 (18%)	3 (60%)	18 (100%)
PK profiles (n)	43	23	6	23
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²) ^a	152 [64-335]	112 [57-158]	110 [87-171]	104 [74-242]
Dose (mg/kg)	10.1 [5.2-46.9]	11.1 [7.2-19.1]	9 [7.8-12.4]	13.5 [5.5-19.6]
IV GCV				
Patients (n)	27	6	4	22
Gender				
F	8 (30%)	1 (17%)	2 (50%)	8 (36%)
Age (years)	7.1 [0.5-17.4]	3.5 [0.6-12.4]	3.1 [0.8-18]	11 [0.8-16]
Weight (kg)	26.2 [6.3-72.5]	15.7 [6.6-35.8]	14.8 [8.8-64.4]	26 [6.5-81.6]
Transplant				
SCT	14 (52%)	4 (67%)	3 (75%)	0 (0%)
SOT	13 (48%)	2 (33%)	1 (25%)	22 (100%)
PK profiles (n)	31	8	5	22
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²) ^a	152 [25-345]	117 [71-139]	98 [66-136]	118 [51-234]
Dose (mg/kg)	5 [0.9-9.3]	4.8 [4.5-5.6]	5.3 [2.3-5.7]	7 [3.7-10]

^aCreatinine clearance calculated using the modified Schwartz formula.

Values are given as median [min-max] for continuous variables and number (%) for categorical variables.

IV GCV: Intravenous Ganciclovir; PK: Pharmacokinetics; SCT: Stem cell transplant; SOT: Solid organ transplant; VGCV: Valganciclovir

Table 2: Final pharmacokinetic parameter estimates for VGCV and GCV.

	VGCV		IV GCV	
	Median	Range	Median	Range
a1	5.98	1.85-14.47	NA	NA
b1	7.01	2.13-15.86	NA	NA
a2	11.03	4.29-27.44	NA	NA
b2	4.86	2.58-6.98	NA	NA
r	0.43	0.10-0.81	NA	NA
V1/F ^a (L)	21.20	3.33-48.04	7.59	1.00-18.96
CL/F ^a (L/h)	17.04	3.47-43.66	6.55	1.00-14.21
k ₁₂	1.02	0.10-1.67	1.09	0.88-1.47
k ₂₁	0.58	0.10-1.23	1.02	0.40-1.46

^aabsolute CL and V1 for IV GCV (F=1)

NA: not applicable

VGCV: Valganciclovir; IV GCV: Intravenous ganciclovir; a1, b1, a2 and b2, shape and scale of the two γ -distributions; r, the fraction of valganciclovir absorbed during the first γ -distribution; V1/F: apparent central volume of distribution; CL/F: apparent clearance; k₁₂, k₂₁ intercompartmental transfer constants

Table 3: Predictive performance of different limited sampling strategies (LSS) for Bayesian estimation of GCV AUC0-24h after enteral VGCV or IV GCV.

Time (h)	n	Mean bias (%)	sd (%)	Range [min-max]	RMSE (%)	Number of AUC _{0-24h} estimates outside of the reference interval		
						±20%	±15%	±10%
Enteral VGCV								
0 – 1 – 4	23	-10.9%	29.8%	[-84% – 18%]	31.1%	5	6	13
0 – 1 – 6	24	-6.2%	17.5%	[-63% – 15%]	18.0%	4	7	10
0 – 1.5 – 4	20	-15.8%	33.8%	[-111% – 16%]	36.5%	5	7	8
0 – 1.5 – 6	22	-4.0%	19.2%	[-62% – 17%]	19.2%	3	6	12
0 – 2 – 4	22	-15.6%	32.6%	[-110% – 26%]	35.5%	10	10	13
0 – 2 – 6	24	-3.7%	18%	[-48% – 24%]	18.0%	6	8	13
1 – 2 – 4	24	0,2%	17%	[-64% – 28%]	16.7%	3	4	9
1 – 2 – 6	26	0.7%	13.5%	[-40% – 24%]	13.3%	3	6	9
1 – 4 – 6	16	1.8%	7.6%	[-16% – 13%]	7.6%	0	1	3
1 – 6	26	-0.1%	12.1%	[-30% – 15%]	11.8%	2	3	12
2 – 6	26	-1.1%	19.9%	[-64% – 37%]	19.5%	6	9	12
1 -2	26	-15.5%	40.5%	[-127% – 42%]	42.7%	11	15	18
IV GCV								
0 – 1 – 2	23	-15.5%	21.6%	[-91.8% – 5.4%]	26.2%	6	7	11
0 – 1 – 3	19	-7.8%	14.5%	[-53% – 10%]	16.1%	2	2	6
0 – 1 – 5	12	-3.1%	6.5%	[-18% – 4.3%]	7.0%	0	1	2
1 – 2 – 3	16	-1.4%	9.3%	[-18% – 19%]	9.1%	0	3	3
1 – 2 – 5	12	-3.1%	4.4%	[-9.9% – 3.5%]	5.3%	0	0	0
1 – 3 – 5	10	-1.1%	3.9%	[-8.4% – 4.2%]	3.9%	0	0	0
1 – 2	19	-8,7%	18.8%	[-38% – 33%]	20.3%	8	10	11
1 – 3	17	-3,5%	12.2%	[-35% – 19%]	12.3%	1	4	5
2 – 5	13	-16,5%	40.7%	[-149% – 10%]	42.4%	0	1	1
1 – 5	12	-2.8%	6.3%	[-18% – 5.2%]	6.6%	2	2	5

AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L); IV GCV: Intravenous ganciclovir; RMSE: root mean square error; sd: standard deviation; VGCV: Valganciclovir

Table 4: Predictive performance of Bayesian estimators using the selected LSS in three validation datasets.

	Validation 1	Validation 2	Validation 3
Enteral VGCV			
n	23	6	23
t1 (h)	1 [1 – 1.58]	1 [0.97 – 1.03]	0.64 [0.5 – 0.9]
t2 (h)	2 [1.97 – 2.18]	2 [1.97 – 2.02]	2.08 [1.16 – 3.02]
t3 (h)	7.26 [3.88 – 8.25]	8 [6 – 8]	6.01 [5 – 7]
3 pts (1h, 2h, 6h)			
Mean bias \pm sd (%)	2.7% \pm 8.4%	8.9% \pm 13.4%	1.4% \pm 9.2%
Range [min-max]	[-14.3% – 16.8%]	[-11.6% – 20.9%]	[-14.9% – 19%]
RMSE	8.7%	15.2%	9.1%
AUC _{0-τ} estimates outside \pm 20%/15%/10% of the reference	0 / 1 / 7	2 / 3 / 4	0 / 1 / 9
2 pts (1h, 6h)			
Mean bias \pm sd (%)	6.7% \pm 17.5%	13.1% \pm 34.3%	0.5% \pm 13.4%
Range [min-max]	[-24.8% – 40.1%]	[-28.9% – 75.7%]	[-23.8% – 30.5%]
RMSE	18.4%	33.9%	13.1%
AUC _{0-τ} estimates outside \pm 20%/15%/10% of the reference	8 / 12 / 14	2 / 2 / 4	2 / 7 / 11
IV GCV			
n	8	5	22
t1 (h)	1.14 [1 – 1.68]	1.13 [1 – 1.3]	0.95 [0.9 – 1.5]
t2 (h)	2.02 [1.75 – 2.2]	1.67 [1.5 – 1.8]	2.13 [1.92 – 3.08]
t3 (h)	3.32 [3 – 4.1]	5.08 [5 – 5.17]	5.01 [4.92 – 5.5]
3 pts (1h, 2h, 3h)			
Mean bias \pm sd (%)	-7.9% \pm 11.7%	-5.4% \pm 21%	8.7% \pm 8.3%
Range [min-max]	[-31.1% – 5.2%]	[-42.9% – 7.9%]	[-14.2% – 19%]
RMSE	13.5%	19.7%	11.9%
AUC _{0-12/24h} estimates outside \pm 20%/15%/10% of the reference	1 / 2 / 2	1 / 1 / 1	0 / 6 / 11
2 pts (1h, 3h)			
Mean bias \pm sd (%)	-9.3% \pm 12.2%	-2.4% \pm 23.7%	9.4% \pm 9.3%
Range [min-max]	[-32.2% – 8.8%]	[-42.9% – 19.1%]	[-13.8% – 18.1%]
RMSE	14.7%	21.3%	13.1%
AUC _{0-12/24h} estimates outside \pm 20%/15%/10% of the reference	1 / 2 / 4	1 / 2 / 2	0 / 9 / 15

AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L); IV GCV: Intravenous ganciclovir; LSS: Limited Sampling Strategy; RMSE: root mean square error; sd: standard deviation; VGCV: Valganciclovir

List of figures

Figure 1: Diagnostic plots of enteral (1) and IV models (2): (A) individual predicted concentrations and (B) population predicted concentrations versus observed concentrations; (C) weighted residuals error versus time after last dose and (D) versus individual predicted concentrations.

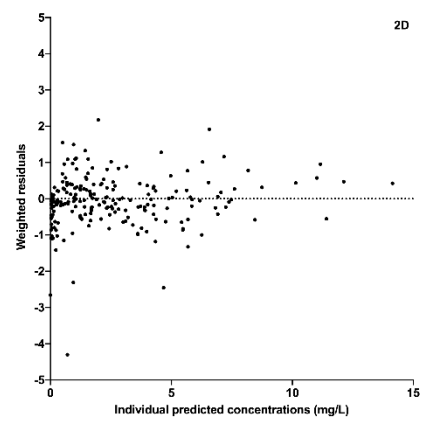
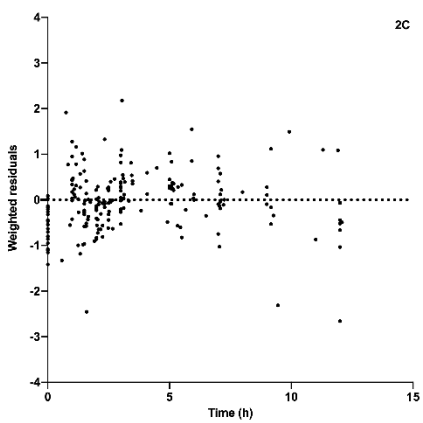
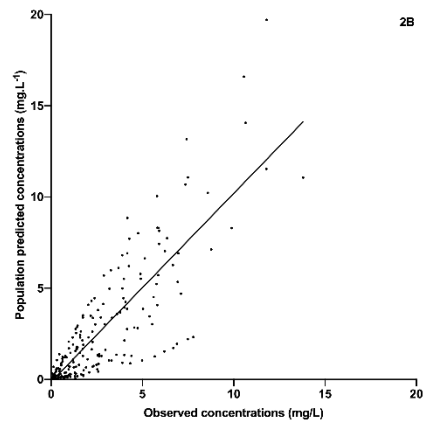
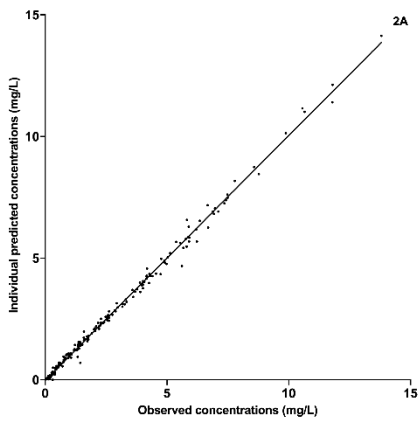
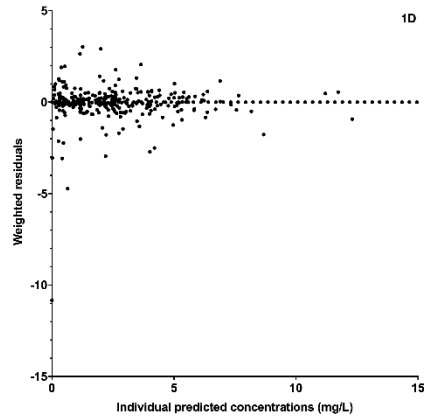
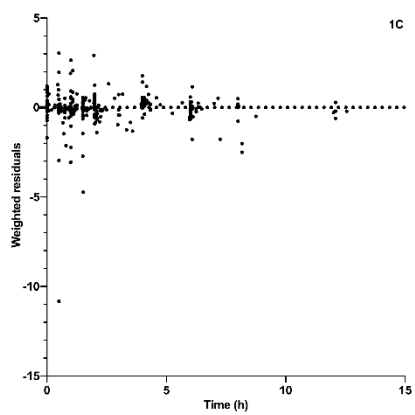
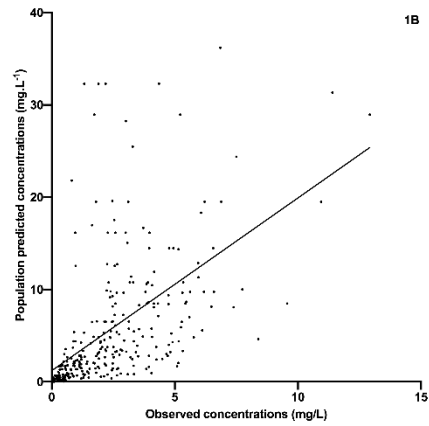
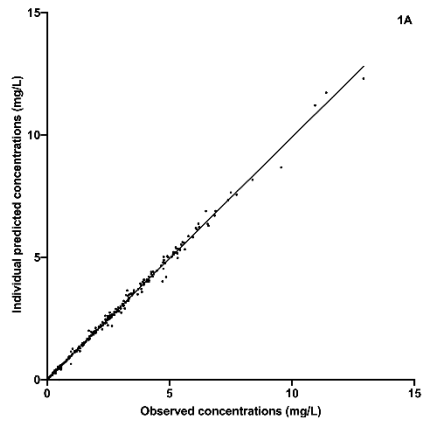


Figure 2: prediction-corrected visual predictive checks of the enteral (A) and IV (B) models. Percentiles (5, 50 and 95%) of observations (grey dashed lines) and predictions (grey solid lines) are overlaid with the observations (symbols).

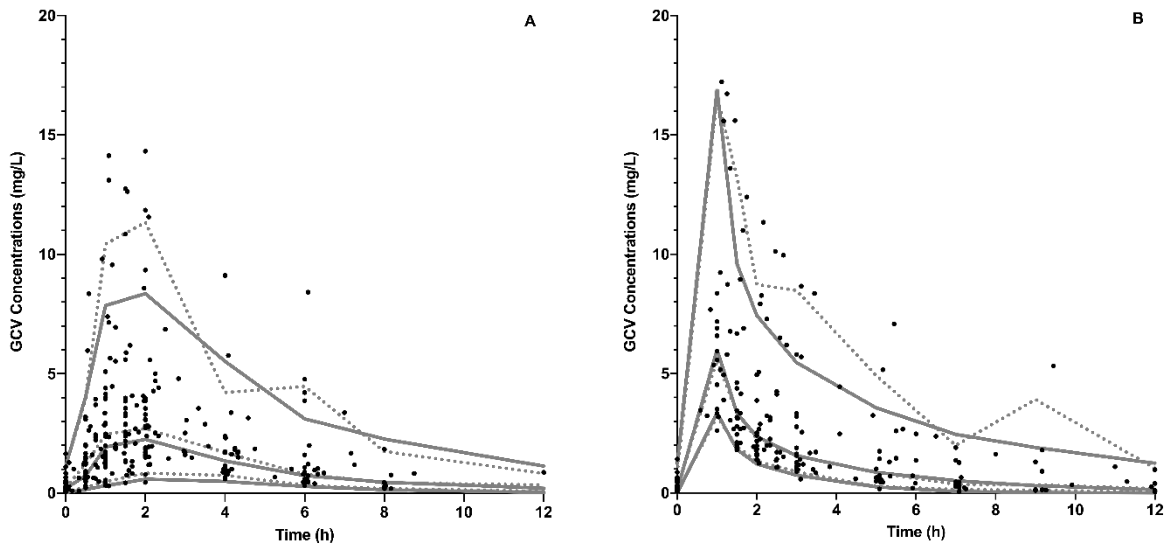


Figure 3: Association between C_0 and $AUC_{0-12/24h}$ among pediatric SOT and SCT receiving enteral VGCV (A) or IV GCV (B)

Legend: AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L); C_0 : Trough concentration (mg/L)

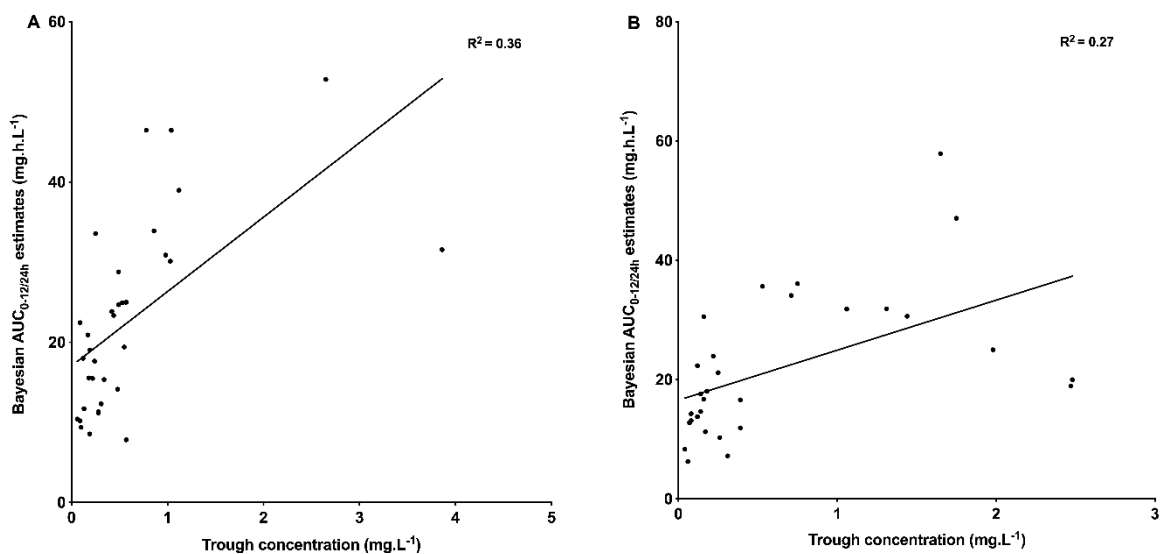


Figure 4: Scatterplots of the Bayesian AUC_{0-24h} estimates versus trapezoidal AUC_{0-24h} for the combinations of 2 or 3 sampling times with the enteral (A) and IV (B) models.

Legend: Grey dashed lines correspond to the AUC_{0-24h} threshold; Grey shades correspond to the exposure area: underexposure: $AUC_{0-24h} < 40 \text{ mg.h/L}$, within efficacy target: $AUC_{0-24h} = 40-60 \text{ mg.h/L}$, overexposure: $AUC_{0-24h} > 60 \text{ mg.h/L}$

AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L), LSS: Limited Sampling Strategy

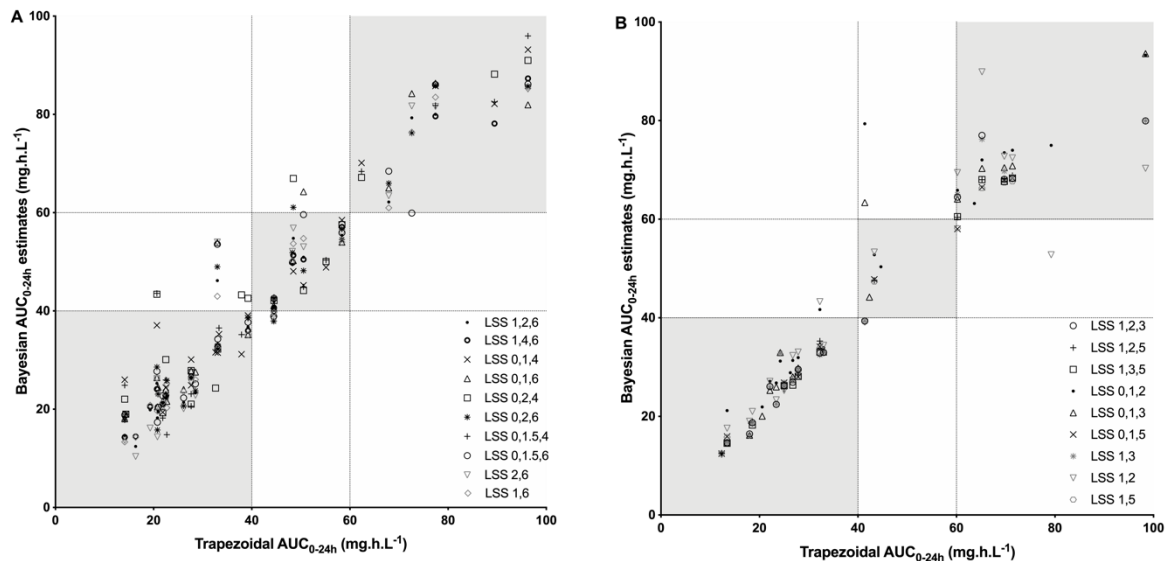


Figure 5: Bland-Altman plots of the difference between $AUC_{BE,0-24h}$ and $AUC_{trap,0-24h}$ versus the average of $AUC_{BE,0-24h}$ and $AUC_{trap,0-24h}$ for the selected 3-points LSS with the enteral (A) and IV (B) models.

Legend: AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L); BE: Bayesian estimator; trap: trapezoidal.

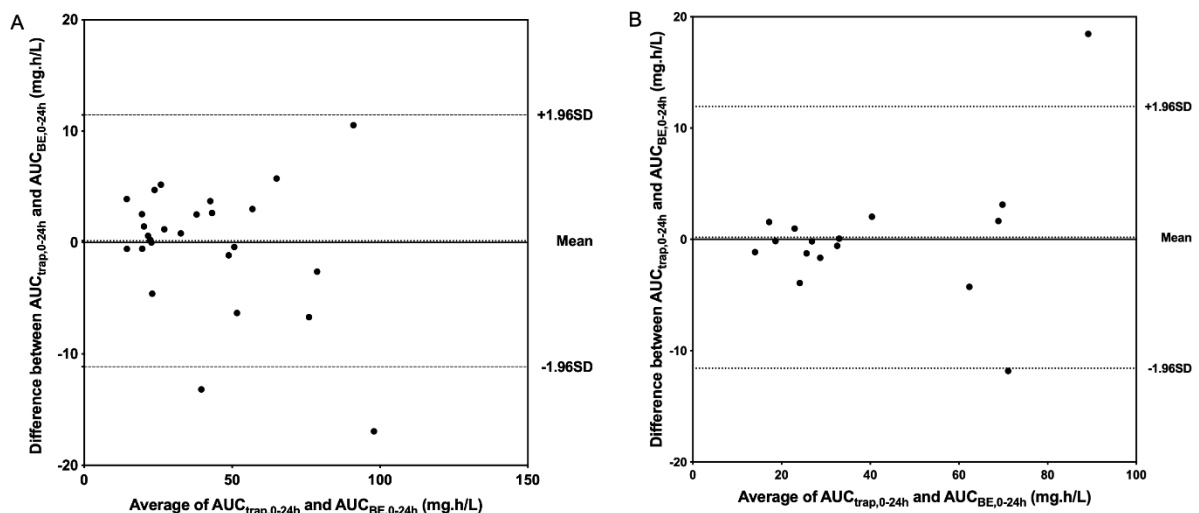


Figure 6: Scatterplots of the Bayesian AUC_{0-24h} estimates versus trapezoidal AUC_{0-24h} for the selected 3-points and 2-points LSS with the enteral (A) and IV (B) models in the different validation datasets

Legend: Blue dots correspond to the 3-points estimates, orange dots to the 2-points estimates; Grey dashed lines correspond to the clinical decision AUC_{0-24h} thresholds; Grey shades correspond to the different exposure areas: underexposure: $AUC_{0-24h} < 40 \text{ mg.h/L}$, within efficacy target: $AUC_{0-24h} = 40-60 \text{ mg.h/L}$, overexposure: $AUC_{0-24h} > 60 \text{ mg.h/L}$;

AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L), LSS: Limited Sampling Strategy.

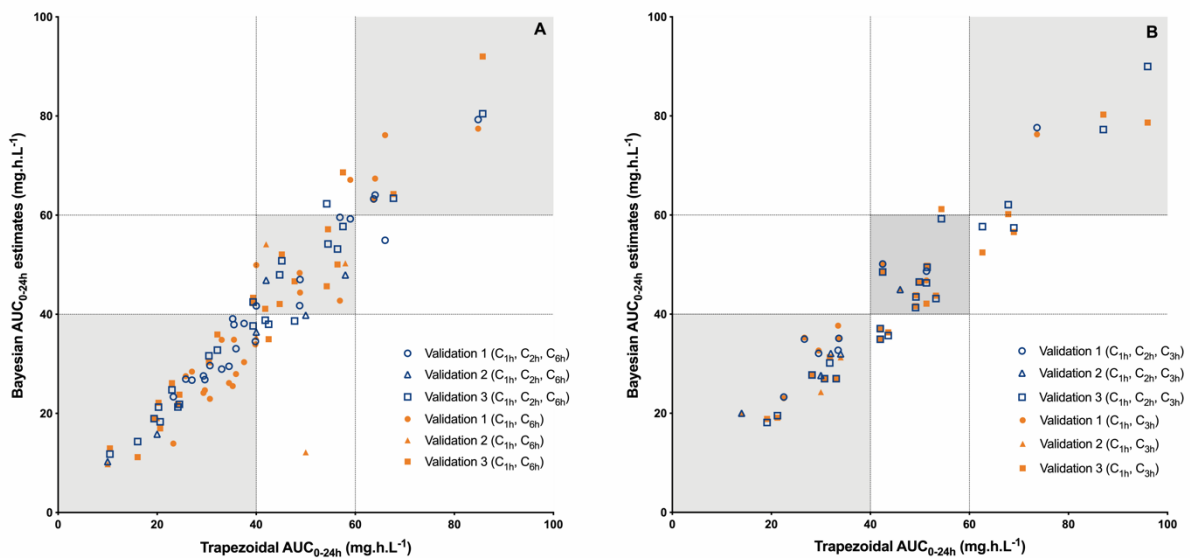
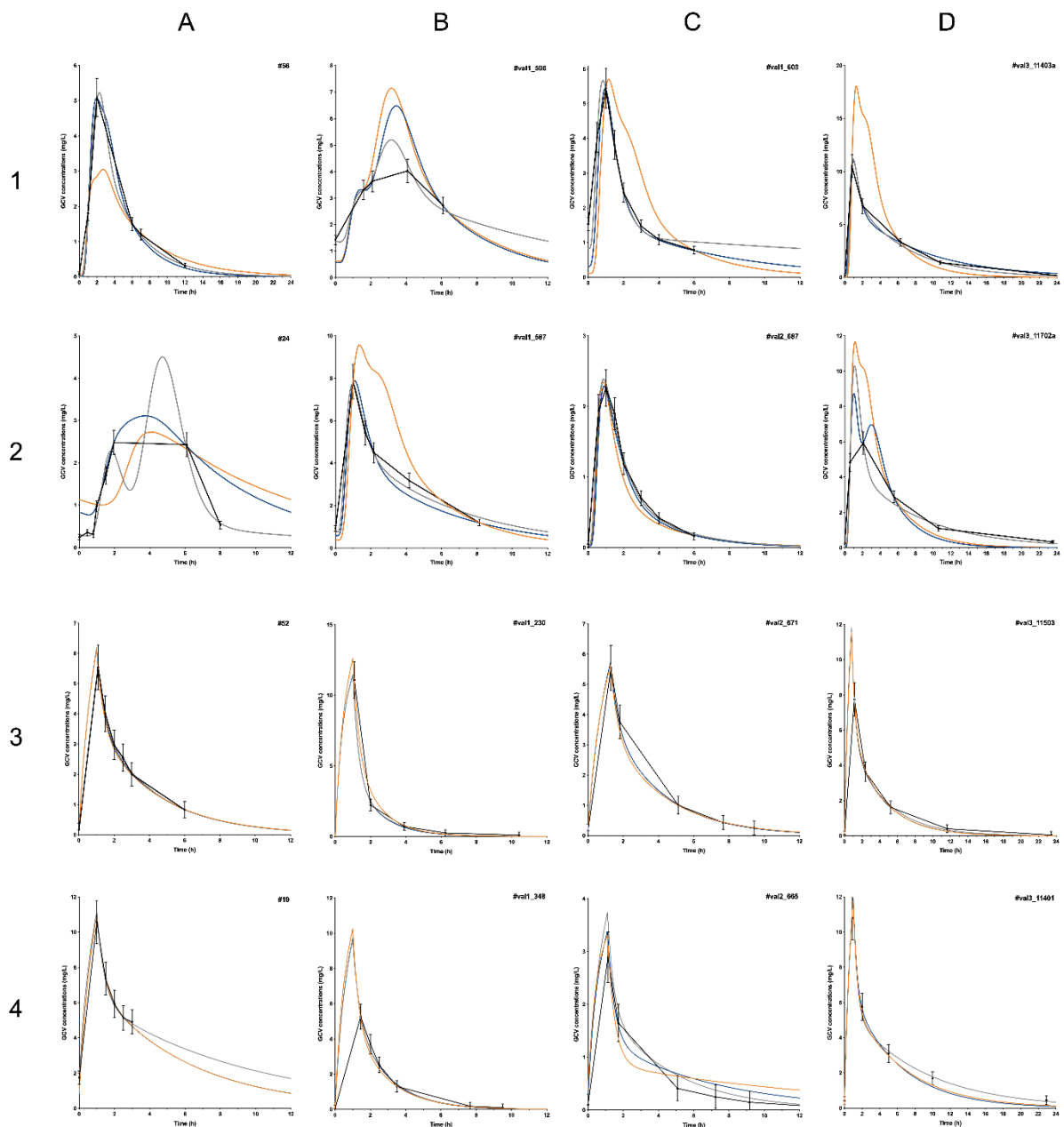


Figure 7: Examples of individual modelled PK profiles for enteral VGCV (best fits: 1; worst fits: 2) and IV GCV (best fits: 3; worst fits: 4) in the development (A) and validation (B-D) datasets

Legend: Black lines and plots correspond to the observed concentrations and PK profiles; Grey lines correspond to the modelled PK profiles using all available time-points; Blue and orange lines correspond to the modelled PK profiles using 3- and 2-points LSS, respectively.



Supplementary Data S1. Analytical method

The method involved precipitation of proteinaceous material from 100 μL plasma using a mixture of hydrochloric acid 1N and trichloroacetic acid 15% (1:1, v/v), injection of 70 μL of the supernatant into a Synergy Hydro RP column (150 mm x 4.6 mm, 4 μm), chromatographic separation using a gradient elution and re-equilibration program with solvents constituted of potassium dihydrogen phosphate buffer (pH 3) and acetonitrile, and detection with a diode array detector set at 254 nm. The calibration curves were linear between 0.039 and 10 $\mu\text{g/ml}$ and the lower limit of quantification was 0.039 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$. The mean intra-day and inter-day CV ranged within 0.71 to 4.49% and 4.0 to 5.81%, respectively.

Supplementary Data S2. Summary of VGCV and GCV population PK model development

Description	Population Model	AIC	BIC
<i>VGCV</i>			
Base model	$V1 = 21.2; CL = 17.3; k_{12} = 0.96; k_{21} = 0.59$	1381	1345
WT on CL	$CL = 14.2 * (WT/26.7)^{0.52}$	1723	1685
WT on V1	$V1 = 6.3 * (WT/26.7)^{0.89}$	1616	1579
CLSC on CL	$CL = 17.0 * (CLSC/152)^{0.46}$	1482	1442
WT and CLSC on CL	$CL = 14.4 * (WT/26.7)^{0.45} * (CLSC/152)^{0.44}$	1769	1727
WT on V1 and CLSC on CL	$V1 = 5.3 * (WT/26.7)^{0.79}$ $CL = 12.2 * (CLSC/152)^{0.44}$	1732	1690
<i>GCV</i>			
Base model	$V1 = 8.4; Cl = 6.3; k_{12} = 1.1; k_{21} = 1.0$	559	545
WT on CL	$CL = 7.4 * (WT/26.2)^{0.61}$	641	626
WT on V1	$V1 = 10.9 * (WT/26.2)^{0.87}$	682	667
CLSC on Cl	$CL = 6.3 * (CLSC/152)^{0.87}$	646	629
WT on V1 and CLSC on CL	$V1 = 10.3 * (WT/26.2)^{0.82}$ $CL = 6.1 * (CLSC/152)^{0.87}$	753	736
WT on V1 and CLSC on CL and WT on CL	$V1 = 9.2 * (WT/26.2)^{0.78}$ $CL = 6.9 * (WT/26.2)^{0.83} * (CLSC/152)^{0.85}$	802	781

AIC: Akaike criterion; BIC: Schwartz criterion; CL: Clearance; CLSC: Creatinine clearance using modified Schwartz formula; GCV: Ganciclovir; k_{12}/k_{21} : intercompartmental transfer constants; V1: Central volume of distribution; VGCV: Valganciclovir; WT: weight

Supplementary Data S3. Predictive performance of the best limited sampling strategies (LSS) for Bayesian estimators for enteral VGCV and IV GCV in the pooled 3 validation sets overall and split by the type of transplantation (SOT or SCT)

Time (h)	n	Mean bias (%)	sd (%)	Range [min-max]	RMSE (%)	Number of AUC _{0-24h} estimates outside of the reference interval		
						±20%	±15%	±10%
LSS 3 points								
Enteral VGCV (1, 2, 6h)								
Pooled data	52	2.9%	9.5%	[-15% – 21%]	9.8%	2	5	20
SOT	31	3.0%	9.3%	[-15% – 21%]	9.7%	1	2	12
SCT	21	2.7%	9.9%	[-14% – 20%]	10.1%	1	3	8
IV GCV (1, 2, 3h)								
Pooled data	35	2.9%	13.5%	[-43% – 19%]	13.7%	2	9	14
SOT	25	7.8%	8.3%	[-14% – 19%]	11.3%	0	6	11
SCT	10	-9.4%	16.5%	[-43% – 7.9%]	18.3%	2	3	3
LSS 2 points								
Enteral VGCV (1, 6h)								
Pooled data	52	3.9%	22.2%	[-74% – 76%]	22.3%	14	23	31
SOT	31	0.9%	19.9%	[-74% – 42%]	19.6%	4	10	16
SCT	21	9.5%	24.5%	[-29% – 76%]	25.7%	10	13	15
IV GCV (1, 3h)								
Pooled data	35	2.6%	13.9%	[-43% – 19%]	13.9%	2	9	16
SOT	25	7.2%	9.2%	[-14% – 19%]	11.6%	0	6	12
SCT	10	-9.1%	17.1%	[-43% – 8.8%]	18.6%	2	3	4

AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L); IV GCV: Intravenous ganciclovir; LSS: Limited sampling strategy; RMSE: root mean square error; SCT: Stem cell transplant; sd: standard deviation; SOT: Solid organ transplant; VGCV: Valganciclovir

Supplementary Data S4. $AUC_{BE,0-24h}$ and $AUC_{trap,0-24h}$ of patients with misclassification of their exposure using the selected 3-points LSS for enteral VGCV and IV GCV.

$AUC_{BE,0-24h}$	$AUC_{trap,0-24h}$		
	Underexposure	Within the target range	Overexposure
Enteral VGCV			
Underexposure	NA	n=4 $AUC_{BE} = 38.6/AUC_{trap} = 47.7$ $AUC_{BE} = 38.0/AUC_{trap} = 42.5$ $AUC_{BE} = 38.8/AUC_{trap} = 41.8$ $AUC_{BE} = 39.8/AUC_{trap} = 50.0$	n=0
Within the target range	n=1 $AUC_{BE} = 42.5/AUC_{trap} = 39.4$	NA	n=1 $AUC_{BE} = 54.9/AUC_{trap} = 66.0$
Overexposure	n=0	n=1 $AUC_{BE} = 62.3/AUC_{trap} = 54.2$	NA
IV GCV			
Underexposure	NA	n=3 $AUC_{BE} = 35.0/AUC_{trap} = 42.0$ $AUC_{BE} = 35.7/AUC_{trap} = 43.6$ $AUC_{BE} = 37.1/AUC_{trap} = 42.0$	n=0
Within the target range	n=0	NA	n=2 $AUC_{BE} = 57.4/AUC_{trap} = 69.0$ $AUC_{BE} = 57.7/AUC_{trap} = 62.6$
Overexposure	n=0	n=0	NA

AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L); BE: Bayesian estimator; IV GCV: Intravenous Ganciclovir; LSS: Limited Sampling Strategy; trap: trapezoidal; NA: Not applicable; VGCV: Valganciclovir

Supplementary Data S5. Predictive performance of the best limited sampling strategies (LSS) for Bayesian estimators for enteral VGCV and IV GCV using all-points estimates AUC_{0-12/24h} as reference.

	Validation 1	Validation 2	Validation 3
Enteral VGCV			
3 pts			
Mean bias ±sd (%)	2.5% ±9.3%	7.7% ±12.3%	-1.3% ±7.4%
Range [min-max]	[-18.1% – 19.8%]	[-8.1% – 22.4%]	[-19.4% – 15.7%]
RMSE	9.4%	13.6%	7.4%
AUC _{0-12/24h} estimates outside ±20%/15%/10% of the reference	0 / 2 / 8	1 / 1 / 3	0 / 2 / 3
2 pts			
Mean bias ±sd (%)	1.4% ±18.8%	12.4% ±33.8%	-2.6% ±11.7%
Range [min-max]	[-33.9% – 36.5%]	[-24.8% – 73.9%]	[-34.3% – 22.0%]
RMSE	18.4%	33.3%	11.7%
AUC _{0-12/24h} estimates outside ±20%/15%/10% of the reference	8 / 10 / 15	2 / 3 / 4	2 / 2 / 7
IV GCV			
3 pts			
Mean bias ±sd (%)	-0.6% ±8.0%	0.4% ±1.2%	1.9% ±8.1%
Range [min-max]	[-13.9% – 15.1%]	[-0.6% – 2.4%]	[-26.3% – 15.7%]
RMSE	7.5%	1.2%	8.1%
AUC _{0-12/24h} estimates outside ±20%/15%/10% of the reference	0 / 1 / 2	0 / 0 / 0	1 / 2 / 4
2 pts			
Mean bias ±sd (%)	-0.6% ±8.0%	3.7% ±4.6%	2.6% ±9.0%
Range [min-max]	[-13.9% – 15.1%]	[0.0% – 11.6%]	[-25.9% – 16.2%]
RMSE	7.5%	5.5%	9.2%
AUC _{0-12/24h} estimates outside ±20%/15%/10% of the reference	0 / 1 / 2	0 / 0 / 1	1 / 2 / 5

AUC: Area under the concentration time curve (mg.h/L); IV GCV: Intravenous ganciclovir; LSS: Limited Sampling Strategy; RMSE: root mean square error; sd: standard deviation; VGCV: Valganciclovir

III.3. Étude de la relation entre exposition au ganciclovir et efficacité ou toxicité

III.3.1. Introduction

Peu d'études de pharmacodynamie ont étudié la relation entre l'exposition au ganciclovir et son efficacité ou sa toxicité. Ces études utilisaient l'AUC_{0-24h} ou la concentration résiduelle (C₀) de GCV comme facteur prédictif de l'efficacité.

Les études basées sur la concentration résiduelle comme marqueur de l'efficacité du ganciclovir proposaient des C₀ cibles entre 0,06 et 3,0 µg/mL, principalement extrapolées des valeurs d'IC50 et de CMI issues d'études *in vitro* du ganciclovir. Cependant, aucune n'a mis en évidence de relation entre la concentration résiduelle et la clairance virale du CMV. Des réponses tardives au GCV ou l'absence de clairance virale malgré des valeurs thérapeutiques de C₀ (C₀ > 0,6 µg/mL) ont également été observées. [56–58]

L'autre marqueur prédictif de l'efficacité du GCV utilisé est l'AUC_{0-24h}. Actuellement, la cible thérapeutique de référence est une valeur d'AUC_{0-24h} = 40-60 µg.h/mL. En effet, il a été montré dans le cadre d'une prophylaxie universelle, une incidence de la réactivation du CMV de 1,3% en cas d'AUC_{0-24h} = 50 µg.h/mL et 8 fois plus élevée en cas d'AUC_{0-24h} = 25 µg.h/mL à 100 jours post-greffe (à la fin de la prophylaxie universelle) et de 10% en cas d'AUC_{0-24h} = 50 µg.h/mL contre 20% en cas d'AUC_{0-24h} = 33 µg.h/mL à 4 mois post-greffe (3 semaines après l'arrêt de la prophylaxie) (figure 5). Un plus faible taux de réactivation de la virémie à CMV, un délai de clairance virale plus court et un taux de récurrence de la maladie à CMV plus faible ont également été observés lorsque l'AUC_{0-24h} était supérieure à 40 µg.h/mL [40,59,60].

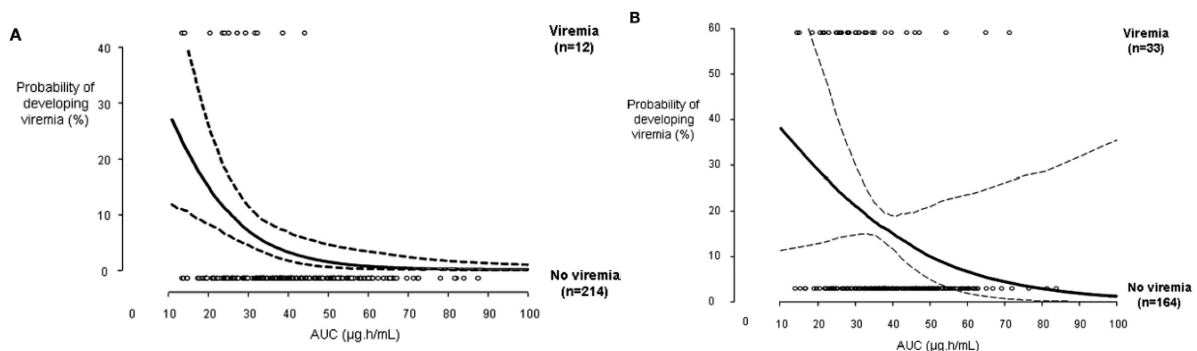


Figure 5 : Relation entre exposition systémique au GCV et probabilité de virémie positive à CMV (A) à 100 jours et (B) à 4 mois après la transplantation.

Source : Wiltshire et al, 2005 [40]

Parmi les effets indésirables liés au traitement par GCV ou VGCV les plus fréquemment observés sont d'ordre hématologique, neurologique et gastro-intestinal (incidence $\geq 1/10$).

Tout comme pour l'efficacité, la relation entre l'exposition au GCV et sa toxicité a peu été étudiée. Il a été montré dans le cadre d'une prophylaxie universelle, à 4 mois post-greffe (3 semaines après l'arrêt de la prophylaxie), que l'incidence de **leucopénie** était de 40% en cas d' $AUC_{0-24h} = 34 \mu\text{g.h/mL}$ et 50% en cas d' $AUC_{0-24h} > 62 \mu\text{g.h/mL}$. Une incidence de **neutropénie** de 15% en cas d' $AUC_{0-24h} = 39 \mu\text{g.h/mL}$ contre 20% en cas d' $AUC_{0-24h} = 61 \mu\text{g.h/mL}$ a également été observée (figure 6). Concernant le risque d'**anémie**, il a été mis en évidence une incidence de 51,9% en cas d' $AUC_{0-24h} > 50 \mu\text{g.h/mL}$ contre 26,6% en cas d' $AUC_{0-24h} < 50 \mu\text{g.h/mL}$ ($p=0,01$) [40,59].

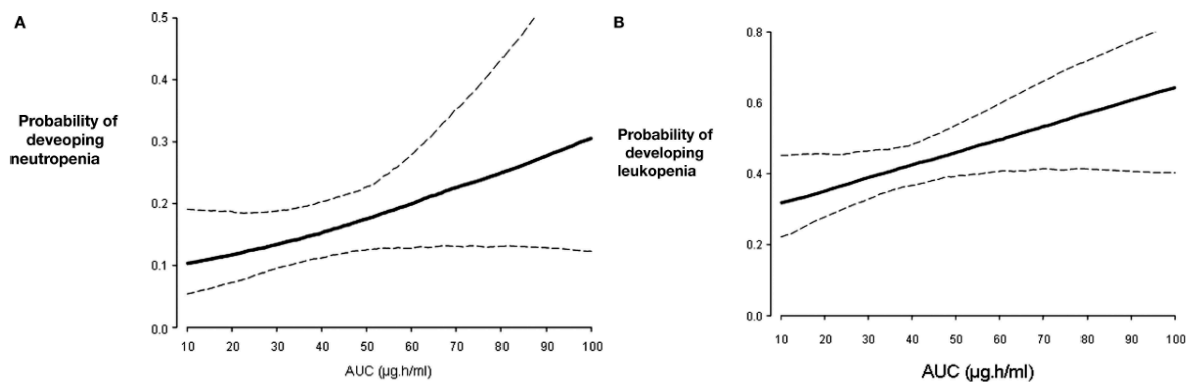


Figure 6 : Relation entre exposition systémique au GCV et probabilité de développer (A) une neutropénie et (B) une leucopénie jusqu'à 4 mois après la transplantation.

Source : Wiltshire et al, 2005 [40]

Cependant, les études de pharmacodynamie ayant mis en évidence une relation entre l'exposition au GCV et son efficacité ou sa toxicité sont peu nombreuses et ont uniquement été réalisées chez l'adulte. De plus, la plupart des études ont été réalisées chez des patients greffés d'organes solides en raison de leur nombre plus important comparé aux greffes de cellules souches. Les cibles thérapeutiques déterminées sont donc extrapolées à ces populations en attendant de nouvelles études basées spécifiquement sur les enfants et les receveurs de greffe de cellules souches.

L'objectif de cette étude était donc d'évaluer la relation entre l'exposition en ganciclovir (C_0 ou AUC_{0-24h}) et l'efficacité et la toxicité du traitement par ganciclovir ou valganciclovir dans une population pédiatrique greffée de cellules souches et d'organes solides.

III.3.2. Matériel et méthode

III.3.2.1. Patients

Les patients ont été rétrospectivement inclus dans l'étude si : (i) ils étaient transplantés d'organe solide ou de CSH entre janvier 2005 et décembre 2015, (ii) ils avaient reçu du ganciclovir ou du valganciclovir pour le traitement d'une infection à CMV et en prévention de la maladie à CMV, (iii) ils avaient au moins une concentration plasmatique de ganciclovir disponible. Le critère d'exclusion principal était la mise en place d'une méthode d'épuration rénale lors du traitement et des dosages de GCV. Le protocole a été approuvé par le comité d'éthique du CHU Sainte-Justine. Au CHU Sainte-Justine le standard de soin est le traitement préemptif associant la surveillance hebdomadaire de la virémie à CMV durant les 100 premiers jours post-transplantation puis mensuelle jusqu'à 6 mois post-transplantation. Le traitement par GCV IV 5mg/kg/12h ou VGCV 10mg/kg/12h est initié dès la détection d'une virémie positive (>300 copies/mL) et continué jusqu'à négativation de la charge virale.

Les données démographiques (sexe, âge, poids), cliniques (pathologie initiale, type de greffe, GvHD, traitement concomittant incluant les traitements myéloablatifs), virologiques (statut sérologique, résistance) et biologiques (numération formule sanguine, créatinine sérique, concentrations en GCV) ont été recueillies.

III.3.2.2. Echantillons et exposition au ganciclovir

Conformément à la norme locale de soins, le suivi thérapeutique du GCV est effectué à l'état d'équilibre (après un minimum de 6 doses), avec pour cible une AUC_{0-24h} de 40 à 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$. Dans la mesure du possible, des cinétiques complètes étaient réalisées à l'aide de prélèvements sanguins effectués à t0h ; t0,5h ; t1h ; t1,5h ; t2h ; t3h ; t6h ; t12h pour le GCV IV, et à la t0h ; t0,5h ; t0,75h ; t1h ; t1,5h ; t2h ; t4h ; t6h ; t12h pour le VGCV.

Les AUC_{0-24h} de ganciclovir ont été calculées à l'aide d'estimateurs bayésiens et de stratégies de prélèvements limités préalablement développés dès lors que les 3 prélèvements d'intérêt étaient disponibles (t1h, t2h, t3h pour le GCV IV et t1h, t2h, t6h pour le VGCV). [61]

III.3.2.3. Relations exposition-effets

La relation entre l'exposition au ganciclovir définie par l' AUC_{0-24h} ou la concentration résiduelle et les effets du ganciclovir (efficacité ou toxicité) a été évaluée à l'aide d'analyses de survie (modèle de Cox) et de modèles joints (modèles de Cox associés à des modèles linéaires à effets mixtes) dans R version 4.0.2. [62]

III.3.2.3.1. Efficacité

La réponse au traitement était définie comme la détection de 2 charges virales négatives à la suite, à au moins une semaine d'intervalle. Dans un premier temps, la différence de temps nécessaire pour atteindre une négativation de la charge virale entre les patients ayant une $AUC_{0-24h} < 40 \mu\text{g.h/mL}$ et ceux ayant une $AUC_{0-24h} > 40 \mu\text{g.h/mL}$ a été évaluée par modèle de Cox (d'après la cible actuellement en vigueur chez l'adulte, d'après Wiltshire et al, 2005 [40]). Dans un second temps, des modèles joints ont été développés pour (i) étudier la relation entre facteurs démographiques (sexe, risque lié au statut sérologique CMV), cliniques (type de greffe, présence d'une GvHD), virologique (coinfection EBV) ou thérapeutique (dose journalière administrée, conditionnement myéloablatif, traitement concomittant : sérothérapie, foscarnet) et la survenue de l'évènement négativation de la charge virale (modèle de cox), (ii) étudier l'effet de facteurs démographiques, cliniques ou biologiques sur l'exposition au ganciclovir en terme d' AUC_{0-24h} ou C_0 (modèle linéaire à effets mixtes), (iii) relier les deux sous-modèles de survie et longitudinal (modèle joint).

III.3.2.3.2. Toxicité

La myélotoxicité étant le principal facteur limitant du traitement par ganciclovir, la relation entre exposition au GCV et neutropénie, leucopénie et thrombocytopénie a été évaluée. La neutropénie était définie par une valeur de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$, la leucopénie par une valeur de leucocytes $< 3\ 500/\text{mm}^3$ et la thrombocytopénie par une valeur de plaquettes $< 25\ 000/\text{mm}^3$, mesurée entre 2 jours après le début du traitement et 7 jours après la fin du traitement. L'analyse de survie sans leucopénie, neutropénie ou anémie entre les patients ayant une $AUC_{0-24h} < 60 \mu\text{g.h/mL}$ et ceux ayant une $AUC_{0-24h} > 60 \mu\text{g.h/mL}$ a été évaluée par modèle de Cox (d'après la cible actuellement en vigueur chez l'adulte, d'après Wiltshire et al, 2005 [40]). Des modèles joints ont également été développés.

III.3.3. Résultats

III.3.3.1. Patients

Au total, 55 patients ont été inclus. Quarante-quatre patients avaient des valeurs d' AUC_{0-24h} disponibles (n=84) et 53 patients avaient des concentrations résiduelles disponibles (n=136). La population était composée de patients greffés d'organes solides (foie, rein, coeur) d'une part, et de greffés de cellules souches d'autre part. Trois patients ont bénéficié d'une recherche de mutations de résistance au GCV, un patient présentait la mutation L595W, un patient présentait des mutations de significations indéterminées (T57a, R702C et del603-605) et un

patient ne présentait aucune mutation. Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont synthétisées dans le tableau 7. Les variables C₀ et AUC_{0-24h} ont été log-transformées (logarithme népérien) afin de normaliser leur distribution.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude pharmacodynamique.

Caractéristiques	Médiane [min-max] pour les variables continues Nombre (%) pour les variables catégorielles
Sexe	32M/23F
Age (ans)	7.49 [0.49-21.7]
Poids (kg)	26.2 [6.0-87]
Taille (cm)	121 [41-77]
Clairance de la créatinine (mL/min/1,73m²)^a	144,7 [24,5-326,4]
Statut sérologique	
D+/R-	19 (37,3%)
D+/R+	12 (23,5%)
D-/R+	17 (33,3%)
D-/R-	2 (3,9%)
D?/R+	4 (7,8%)
D?/R-	1 (2,0%)
Organes solides	29 (52,7%)
Foie	19 (34,5%)
Rein	6 (10,9%)
Cœur	4 (7,3%)
CSH	26 (47,3%)
Allogénique non apparentée	13 (23,6%)
Allogénique apparentée	11 (20%)
Autologue	2 (3,6%)
Conditionnement myéloablatif (n=26)	21 (80,8%)
Sérothérapie	n=26
ATG	16 (61,5%)
Alemtuzumab	2 (7,7%)
Aucune	8 (30,8%)
GvHD stade	n=26
0	15
1	1
2	6
3	3
4	1
GvHD type	n=11
Aiguë	9
Chronique	2
GvHD localisation	n=11
Cutanée	4 (36,4%)
Digestive	1 (9,1%)
Mixte	6 (54,5%)
Décès	
Oui	6 (11,8%)
Non	48 (94,1%)
Inconnu	1 (2,0%)
Traitement par foscarnet	8 (14,5%)

Coinfection EBV	27 (49,1%)
Voie d'administration du GCV	
Intraveineuse (GCV)	12 (21,8%)
Orale (VGCV)	14 (25,5%)
Les 2	29 (52,7%)
Dose (mg/kg/jour)	
GCV IV (n=41)	9,8 [1,2-13,5]
VGCV (n=43)	20,2 [9,9-123,3]
C₀	n=119
n/patient	2 [1-7]
Valeurs (µg/mL)	0,27 [<LLOQ – 3,86]
AUC_{0-24h}	n=84
n/patients	2 [1-6]
Valeurs (µg.h/mL)	35,2 [11,6-115,8]
Réponse (oui/non)	51 (92,7%) / 4 (7,3%)
Délai (jours)	33,5 [0-373,5]
AUC _{0-24h} (µg.h/mL)	35,2 [11,6-107,6]
C ₀ (µg/mL)	0,25 [<LLOQ – 3,86]
Rechute (n=51)	14 (27,5%)
Délai depuis réponse (jours)	37,5 [5-316]
AUC _{0-24h} (µg.h/mL)	30,5 [11,6-77,9]
C ₀ (µg/mL)	0,33 [0,04-3,86]
Réponse sans rechute (n=51)	37 (72,5%)
AUC _{0-24h} (µg.h/mL)	36,3 [12,5-107,6]
C ₀ (µg/mL)	0,19 [<LLOQ – 3,50]
Résistance	
Négatif	1 (1,8%)
Positif	1 (1,8%)
Signification indéterminée	1 (1,8%)
Inconnu	52 (94,5%)

^aD'après la formule de Schwartz

III.3.3.2. Efficacité

Parmi les 55 patients inclus, 51 ont eu une négativation de leur charge virale CMV avec un délai de 34,3 [0-373,5] jours après l'introduction du traitement par ganciclovir/valgancicovir. Sur les 51 patients répondeurs, 14 ont eu une réactivation de leur charge virale avec un délai de 37,5 [5-316] jours après la première négativation. Quatre patients n'ont pas eu de négativation de leur charge virale : trois sont décédés et un patient a été perdu de vue.

Les patients répondeurs présentaient des AUC_{0-24h} = 35,2 [11,6-107,6] µg.h/mL et des C₀ = 0,25 [<LLOQ – 3,86] µg/mL tandis que parmi les patients non répondeurs, un seul avait une AUC_{0-24h} disponible (AUC_{0-24h} = 115,8 µg.h/mL) et tous avaient des concentrations résiduelles disponibles (C₀ = 0,80 [0,33-2,72] µg/mL) (Annexe 6).

Sur les 44 patients pour lesquels des AUC_{0-24h} étaient disponibles, 43 ont eu une négativation de leur charge virale : 26 patients ont eu une négativation de leur charge virale malgré une ou plusieurs AUC_{0-24h} < 40 µg.h/mL, 4 patients n'ont pas eu de négativation de leur charge virale

lorsque leurs AUC_{0-24h} étaient inférieures à $40 \mu\text{g.h/mL}$ mais uniquement après que leurs AUC_{0-24h} eurent été supérieures à $40 \mu\text{g.h/mL}$ et 13 patients avaient uniquement des $AUC_{0-24h} > 40 \mu\text{g.h/mL}$. L'analyse de survie qui comparait le temps nécessaire pour obtenir une négativation de la charge virale entre les patients présentant une $AUC_{0-24h} < 40 \mu\text{g.h/mL}$ et ceux présentant une $AUC_{0-24h} > 40 \mu\text{g.h/mL}$ n'a pas montré de différence significative de survie entre ces 2 groupes ($p=0,76$; figure 7).

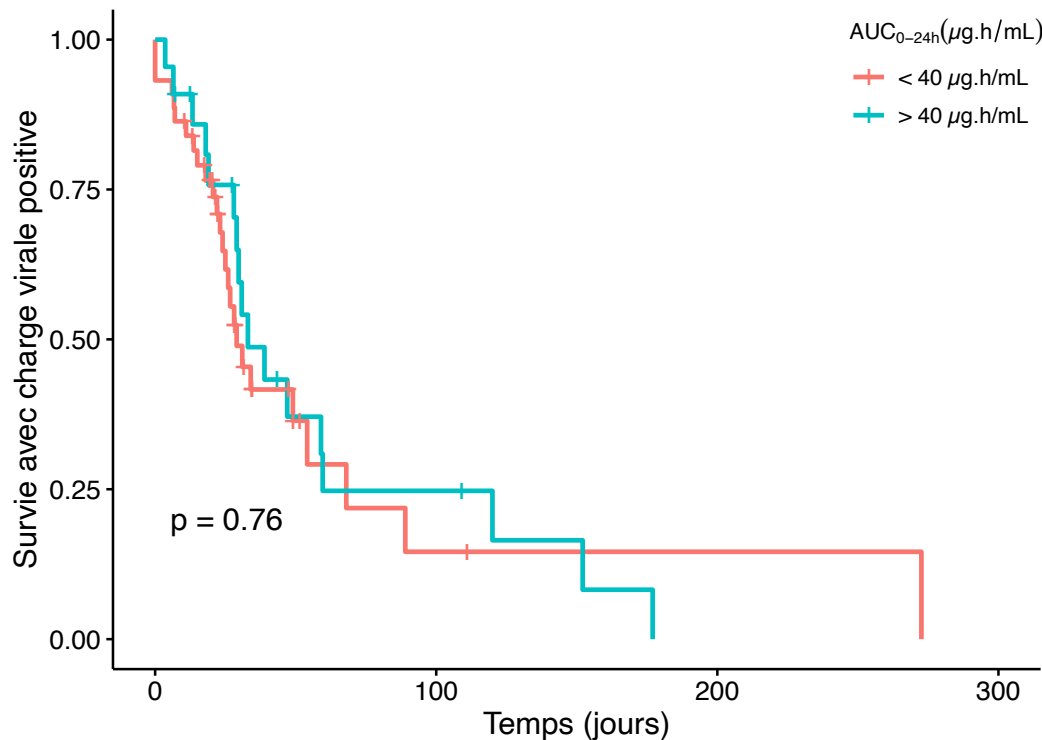


Figure 7 : Analyse de la survie avec charge virale positive en fonction de l' AUC_{0-24h} .
 AUC_{0-24h} : Aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24h.

Lors de l'analyse de survie, seul le traitement concomittant par foscarnet était un paramètre significativement corrélé au temps nécessaire pour la négativation de la charge virale (tableau 8).

Pour le développement des modèles linéaires à effets mixtes des données longitudinales d'exposition, les valeurs d' AUC_{0-24h} et de C_0 ont été log-transformées en raison de leurs distributions non-normales. Un effet aléatoire a été inclus pour modéliser les variabilités inter- et intraindividuelle. L'analyse univariée a mis en évidence un effet de l'âge, du poids, de la dose journalière administrée et de la créatinine sérique sur l'évolution longitudinale du $\log(AUC_{0-24h})$ (tableau 9, figure 8) et de l'âge, du poids et de la créatinine sérique sur l'évolution longitudinale du $\log(C_0)$ (tableau 9, figure 9). Après l'étape d'élimination régressive (backward),

les covariables significatives retenues étaient le poids sur le $\log(\text{AUC}_{0-24h})$ et le poids et la créatinine sérique (sans interaction statistique entre elles, $p=0,24$) sur le $\log(C_0)$.

Tableau 8 : Paramètres des modèles de survie avec une charge virale positive univariés.

Paramètres	Log(AUC _{0-24h})			Log(C ₀)		
	Estimate β (SE)	HR [IC _{95%}]	p value	Estimate β (SE)	HR [IC _{95%}]	p value
Sexe	0,16 (0,31)	1,2 [0,64-2,2]	0,60	0,36 (0,29)	1,4 [0,80-2,6]	0,22
Risque lié au statut sérologique CMV ^a	-0,032 (0,32)	0,97 [0,52-1,8]	0,92	0,18 (0,29)	1,2 [0,67-2,1]	0,55
Type de transplant ^b	0,33 (0,31)	1,4 [0,75-2,5]	0,30	0,27 (0,29)	1,3 [0,74-2,3]	0,35
Foscarnet concomittant	-1,0 (0,45)	0,35 [0,14-0,85]	0,021*	-0,98 (0,44)	0,38 [0,16-0,90]	0,027*
GvHD	0,60 (0,40)	0,55 [0,25-1,2]	0,14	-0,44 (0,36)	0,65 [0,32-1,3]	0,23
Traitement myéloablatif	-0,28 (0,32)	0,75 [0,41-1,4]	0,37	-0,23 (0,30)	0,79 [0,44-1,4]	0,43
Sérothérapie	-0,16 (0,17)	0,85 [0,62-1,2]	0,34	-0,14 (0,15)	0,87 [0,64-1,2]	0,38
Coinfection EBV	0,24 (0,31)	1,3 [0,69-2,3]	0,45	0,087 (0,29)	1,1 [0,62-1,9]	0,77

AUC_{0-24h} : Aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24h, C₀ : concentration résiduelle, HR : Hazard ratio, IC₉₅ : intervalle de confiance à 95%, SE : écart-type

^aRisque élevé : D+/R-, risque intermédiaire : D±/R+, risque faible : D-/R-

^bSi greffe d'organe solide

Tableau 9 : Paramètres des modèles linéaires à effets mixtes.

Paramètres	Log(AUC _{0-24h})			Log(C ₀)		
	Estimate β (SE)	Intercept (SE)	p value	Estimate β (SE)	Intercept (SE)	p value
Age	0,070 (0,011)	3,00 (0,10)	< 0,0001 ***	0,12 (0,028)	-2,11 (0,25)	0,0002**
Poids	0,018 (0,0028)	2,99 (0,10)	< 0,0001 ***	0,031 (0,0071)	-2,13 (0,25)	< 0,0001 ***
Voie d'administration ^a	-0,0033 (0,093)	3,55 (0,092)	0,97	0,0089 (0,17)	-1,25 (0,17)	0,958
Dose journalière (mg/kg/jour)	0,014 (0,0056)	3,30 (0,13)	0,016*	0,013 (0,010)	-1,45 (0,23)	0,198
Clairance de la créatinine ^b	-0,0015 (0,00095)	3,77 (0,17)	0,13	-0,0030 (0,0019)	-0,80 (0,33)	0,126
Créatinine sérique	0,0054 (0,0022)	3,30 (0,13)	0,022*	0,014 (0,0033)	-1,90 (0,21)	0,0001**
Type de transplant	-0,19 (0,17)	3,63 (0,11)	0,26	-0,38 (0,31)	-1,07 (0,21)	0,239

AUC_{0-24h} : Aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24h, C₀ : concentration résiduelle, SE : écart-type

^asi administration IV

^bD'après la formule de Schwartz (mL/min/1.73m²)

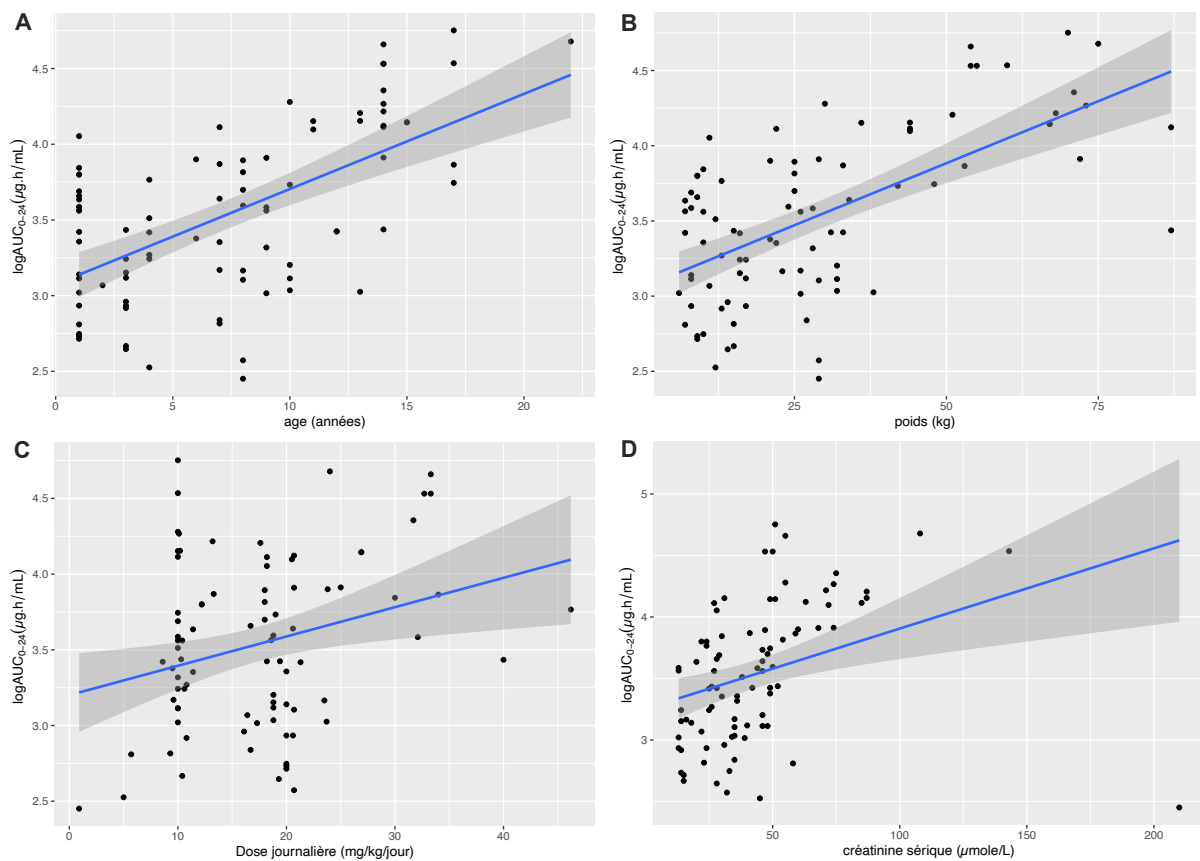


Figure 8 : Corrélation entre $\log(AUC_{0-24h})$ et (A) âge, (B) poids corporel, (C) dose journalière administrée et (D) créatinine sérique.

AUC_{0-24h} : Aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24h.

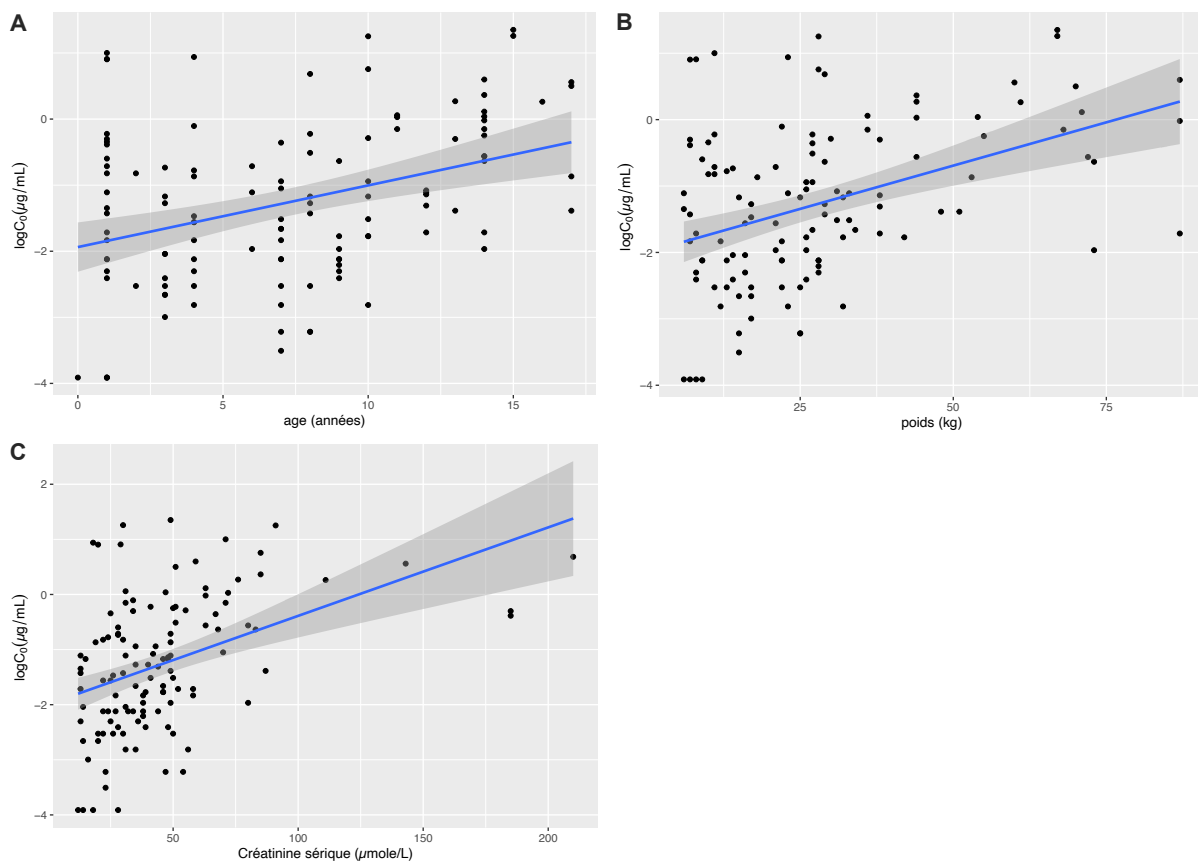


Figure 9 : Corrélation entre $\log(C_0)$ et (A) âge, (B) poids corporel, et (C) créatinine sérique.
 C_0 : Concentration résiduelle.

La modélisation conjointe des données de survie et des données longitudinales n'a pas mis en évidence de lien entre l'évolution dans le temps du \log de l' AUC_{0-24h} et le temps nécessaire à la négativation de la charge virale CMV ($p=0,10$). Au contraire, le \log de C_0 était corrélé au temps nécessaire pour la négativation de la charge virale avec un hazard ratio de 0,63 (IC_{95%} : [0,45-0,84], ($p=0,0009$)). Chaque augmentation de 1 $\log(C_0)$ (soit 2,7 $\mu\text{g/mL}$) était associée à une augmentation de 37% du temps nécessaire à la négativation de la charge virale CMV et chaque augmentation de 0,1 $\log(C_0)$ (soit 1,1 $\mu\text{g/mL}$) était associée à une augmentation de 5% du temps nécessaire à la négativation de la charge virale CMV.

III.3.3.3. Toxicité

Dix-huit patients ont présenté au moins une mesure de leucocytes inférieure à $3\,500/\text{mm}^3$ ($AUC_{0-24h} = 30,7$ [12,5-115,8] $\mu\text{g.h/mL}$; $C_0 = 0,42$ [0,05-3,86] $\mu\text{g/mL}$), 5 patients au moins une mesure de neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ ($AUC_{0-24h} = [41,8-92,9]$ $\mu\text{g.h/mL}$; $C_0 = 0,78$ [0,2-2,72] $\mu\text{g/mL}$) et 3 patients au moins une mesure de plaquettes $< 25\,000/\text{mm}^3$ ($AUC_{0-24h} = 36,1$ [15,1-56,9] $\mu\text{g.h/mL}$; $C_0 = 0,20$ [0,10-0,70] $\mu\text{g/mL}$).

Le modèle de Cox qui comparait la survie sans leucopénie entre les patients présentant une $AUC_{0-24h} < 60 \mu\text{g.h/mL}$ et ceux présentant une $AUC_{0-24h} > 60 \mu\text{g.h/mL}$, d'après le seuil établi par Wiltshire et al. [40], n'a pas montré de différence de survie significative entre ces 2 groupes ($p=0,36$, Figure 10).

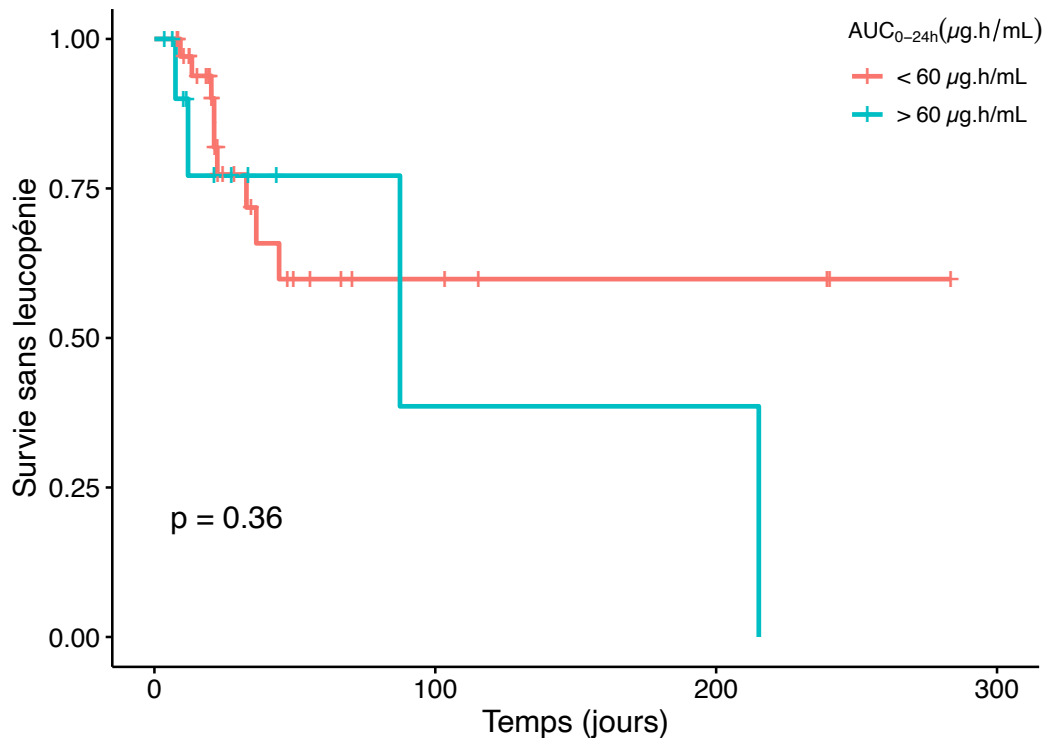


Figure 10 : Analyse de la survie sans leucopénie en fonction de l' AUC_{0-24h} .
 AUC_{0-24h} : Aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24h.

Seule la relation entre l'exposition au GCV ($\log(AUC_{0-24h})$ et $\log(C_0)$) et le risque de survenue d'une leucopénie a été modélisée par modèle joint en raison de la faible incidence de survenue de neutropénie et thrombocytopénie. Lors de l'analyse de survie univariée, le risque lié au statut sérologique CMV, le type de transplantation (organe solide vs. cellules souches), le traitement concomittant par foscarnet ou par sérothérapie et le conditionnement myéloablatif étaient des paramètres significativement corrélés à la survie sans leucopénie (tableau 10). Lors de l'analyse multivariée, seul le type de transplantation demeurerait une covariable significative, avec un risque moins élevé chez les patients greffés d'organes solides, comparé aux patients greffés de cellules souches (HR : 0,077 [0,010-0,59], $p=0,014$ pour l'analyse de l' AUC_{0-24h} ; HR : 0,097 [0,022-0,43], $p=0,002$ pour l'analyse de C_0).

La modélisation des données longitudinales ($\log(\text{AUC}_{0-24h})$ et $\log(C_0)$) par modèles linéaires à effets mixtes est identique à la partie relation exposition-efficacité, avec l'effet du poids sur le $\log(\text{AUC}_{0-24h})$ et du poids et de la créatinine sérique sur le $\log(C_0)$ (Tableau 9).

Tableau 10 : Paramètres des modèles de survie sans leucopénie univariés.

Paramètres	Log(AUC _{0-24h})			Log(C ₀)		
	Estimate β (SE)	HR [IC _{95%}]	p value	Estimate β (SE)	HR [IC _{95%}]	p value
Sexe	0,17 (0,56)	1,2 [0,40-3,5]	0,76	0,044 (1,0)	1,0 [0,40-2,8]	0,93
Risque lié au statut sérologique CMV^a	-2,4 (1,0)	0,092 [0,012-0,71]	0,022*	-1,3 (0,44)	0,26 [0,11-0,63]	0,0026**
Type de transplant^b	-2,6 (1,0)	0,077 [0,010-0,59]	0,014*	-2,3 (0,75)	0,097 [0,022-0,43]	0,0020**
Foscarnet concomittant	1,6 (0,56)	5,4 [1,8-16]	0,0024**	1,4 (0,49)	3,9 [1,5-10]	0,0058**
GvHD	0,17 (0,23)	1,2 [0,75-1,9]	0,46	0,28 (0,19)	1,3 [0,91-1,9]	0,14
Conditionnement myéloablatif	2,0 (0,77)	7,3 [1,6-33]	0,01*	1,4 (0,53)	4,0 [1,4-11]	0,0090**
Sérothérapie	0,92 (0,34)	2,5 [1,3-4,9]	0,0066**	0,60 (0,25)	1,8 [1,1-3,0]	0,017*
Coinfection EBV	-0,84 (0,60)	0,43 [0,13-1,4]	0,16	-1,00 (0,53)	0,37 [0,13-1,0]	0,057

AUC_{0-24h} : aire sous la courbe des concentrations entre 0 et 24h, C₀ : concentration résiduelle, HR : Hazard ratio, IC₉₅ : intervalle de confiance à 95%, SE : écart-type

^aSi risque élevé : D+/R- (NB : risque intermédiaire : D±/R+, risque faible : D-/R-)

^bSi greffe d'organe solide

La modélisation conjointe des données de survie et des données longitudinales n'a pas permis de mettre en évidence de relation entre l'évolution dans le temps du $\log(\text{AUC}_{0-24h})$ et du $\log(C_0)$ et le risque de développer une leucopénie ($p=0,12$ et $p=0,42$ respectivement).

III.3.4. Discussion

Il s'agit de la première étude ayant évalué la relation entre l'exposition au ganciclovir et son efficacité sur la négativation de la charge virale en traitement préemptif de l'infection à CMV ou ses effets indésirables hématologiques chez des enfants greffés d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques.

L'analyse des données d'efficacité n'a pas permis de confirmer la cible d'AUC_{0-24h} de 40 $\mu\text{g.h/mL}$ précédemment établie en prophylaxie universelle. En effet, la majorité des patients ont présenté une négativation de leur charge virale (92,7%) et plus de la moitié avait une AUC_{0-24h} < 40 $\mu\text{g.h/mL}$. L'analyse de survie du temps nécessaire pour la négativation de la charge virale a retenu le traitement concomittant par foscarnet comme paramètre significatif avec une diminution du temps pour obtenir une négativation de la charge virale en l'absence de

traitement par foscarnet, contrairement à ce qui était attendu. Ceci peut être expliqué par la gravité plus importante des patients traités par foscarnet qui est un traitement de seconde ligne.

La modélisation des données de toxicité n'a pu être effectuée que pour l'incidence de leucopénie, en raison du faible nombre de patients ayant présenté une neutropénie (5 patients) ou une thrombocytopénie (3 patients). Le seuil d' AUC_{0-24h} de 60 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ précédemment établi n'a pas été confirmé dans cette étude. Cependant le nombre de patients présentant une $AUC_{0-24h} > 60 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ était faible (12 patients) et probablement insuffisant pour mettre en évidence une différence. Lors de l'analyse de survie, le type de transplant (organes solides vs. cellules souches), le conditionnement myéloablatif, la sérothérapie, le risque lié à la sérologie CMV et le traitement concomittant par foscarnet étaient des paramètres significativement associés à la différence de survie sans leucopénie. Finalement, l'analyse multivariée n'a permis de retenir que le type de transplant comme facteur de risque de leucopénie, avec une augmentation du risque chez les patients greffés de cellules souches, la sérothérapie et le conditionnement myéloablatif étant des facteurs confondants car uniquement administrés à une partie des patients greffés de cellules souches.

Concernant les modèles linéaires à effets mixtes modélisant l'évolution longitudinale des données d'exposition (C_0 et AUC_{0-24h}), seul le poids a été retenu comme covariable du $\log(AUC_{0-24h})$. Ce résultat était largement attendu compte-tenu de l'importance de cette covariable dans les modèles de pharmacocinétique de population en pédiatrie (d'après notre revue de la littérature, covariable de la clairance et des volumes de distributions du GCV dans 70% et 60% des modèles de PKPOP, respectivement) et son rôle, direct ou indirect (via la surface corporelle) dans le calcul des doses journalières à administrer. Après l'étape de backward, la dose-poids journalière, l'âge et la créatinine sérique n'était plus des covariables significatives. Dose-poids journalière et âge sont deux variables confondantes du poids. Contrairement à ce qui était attendu, la fonction rénale n'a pas été retenue. En effet, le ganciclovir étant éliminé principalement par voie rénale, la majorité des études de pharmacocinétique de population chez l'adulte et l'enfant retiennent la fonction rénale, principalement le débit de filtration glomérulaire, comme covariable de la clairance du ganciclovir (environ 90% des études de PKPOP chez l'enfant et chez l'adulte).

Finalament la modélisation conjointe des données de survie et des données longitudinales n'a pas permis de mettre en évidence de relation entre le $\log(AUC_{0-24h})$ et la négativation de la charge virale de CMV ou le risque d'apparition d'une leucopénie contrairement aux données disponibles dans la littérature. Au contraire, une relation entre le $\log(C_0)$ et la négativation de la charge virale de CMV a été mise en évidence, dans le sens d'une augmentation du temps avant la négativation de la charge virale lorsque les concentrations résiduelles augmentent

avec une augmentation de 37% du temps tous les 2,7 µg/mL et une augmentation de 5% du temps tous les 1,1 µg/mL. Cette relation, à l'inverse de ce qui était attendu, peut être liée au faible nombre de patients classés comme non répondeurs (4 sur 55 soit 7%) qui sont en fait des patients décédés d'une autre cause (hépatite fulminante, aspergillose) entre J12 et 5 mois après leur greffe ou perdus de vue (J19 après le début du traitement).

Cette étude présente cependant quelques limites. La principale limite est la nature retrospective de l'étude. En effet les données recueillies correspondent à des données disponibles et collectées dans le cadre des soins courants. Certains patients n'avaient donc pas les données de concentrations nécessaires au calcul de l' AUC_{0-24h} par estimation bayésienne, tandis que d'autres n'avaient pas de concentrations résiduelles disponibles. Deux modèles ont donc été réalisés. Les données de numérations de formules sanguines étaient également peu nombreuses et le délai de survenue de leucopénie a pu être surestimé. Une autre limitation de cette étude est le faible nombre de données d'exposition disponibles avec une médiane de 2 [1-6] AUC_{0-24h} et 2 [1-7] C_0 par patients. En lien avec le caractère rétrospectif de l'étude, les changements de doses effectués dans le cadre des soins ayant entraîné des modifications de l'exposition n'ont donc pas pu être pris en compte dans la modélisation des données longitudinales et constituent un biais important.

III.3.5. Conclusion

Les relations entre l'exposition au ganciclovir et ses effets sont peu étudiées chez l'adulte et pas du tout chez l'enfant. Nous avons mené la première étude évaluant les relations PK-PD du ganciclovir en greffe pédiatrique à l'aide de modèles joints. Cependant aucune relation cliniquement pertinente n'a pu être mise en évidence. Des études complémentaires, comprenant notamment plus de données d'exposition, sont nécessaires afin de déterminer le paramètre pharmacocinétique le mieux corrélé aux effets du GCV, ainsi que sa cible.

Discussion

L'objectif principal de cette étude était de développer un modèle de pharmacocinétique de population du ganciclovir dans une population d'enfants greffés afin de déterminer les covariables influençant significativement les paramètres pharmacocinétiques et de déterminer les posologies adaptées à administrer afin d'atteindre la cible d'exposition en vigueur. Plusieurs études se sont intéressées à la pharmacocinétique du ganciclovir en pédiatrie, toutes mettant en avant une importante variabilité interindividuelle et une faible proportion des patients atteignant la cible d'AUC_{0-24h} entre 40 et 60 µg.h/mL. Le développement de notre modèle de pharmacocinétique de population ne nous a pas permis de réduire et de mieux expliquer cette variabilité interindividuelle observée dans les modèles déjà disponibles dans la littérature. Cependant, il a permis de développer un algorithme de dose comprenant l'âge, le poids et la fonction rénale dans le calcul *a priori* de la dose journalière à administrer chez l'enfant, en prenant en compte les covariables significatives dans la plupart des études et plus pratique à utiliser en clinique que les équations déjà établies, avec une probabilité d'atteinte de la cible supérieure. Cette étude nous a également conforté dans la nécessité de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique systématique du ganciclovir en pédiatrie.

Le développement de stratégies de prélèvements limités pour faciliter le suivi thérapeutique pharmacologique n'était qu'un objectif secondaire qui devait initialement être réalisé à l'aide du modèle de pharmacocinétique de population dans NONMEM®. Finalement, compte-tenu des résultats et de la forte variabilité obtenus lors du développement du modèle, des données de pharmacocinétique de population retrouvées dans la littérature et du peu d'estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités disponibles en pédiatrie, nous avons décidé de développer un outil utilisable par tous, en l'état et sans implémentation de modèles, à l'aide d'un logiciel et d'un site internet ayant déjà fait leurs preuves dans le suivi thérapeutique pharmacologique des immunosuppresseurs. Le développement des estimateurs bayésiens a donc été réalisé sur la même population générale séparée en 2 sous-populations : les patients traités par voie IV et les patients traités par voie orale (certains patients pouvant faire partie des 2 sous-populations) étant donné que le logiciel utilisé ne permettait pas de modéliser les 2 voies d'administration différentes en même temps. Finalement les très bons résultats obtenus lors du développement et de la première phase de validation, meilleurs que les résultats préliminaires obtenus dans NONMEM® à partir du modèle de pharmacocinétique de population, nous ont motivé à valider les estimateurs bayésiens chez de nouveaux patients et notamment dans une cohorte différente de la notre en termes de précision de temps de prélèvement et de méthode de dosage. Le design « en vie réelle » de validations successives a ainsi été conservé même si les techniques de *data-splitting* sont généralement préférées en développement de modèles pharmacocinétiques.

L'intérêt du développement d'estimateurs bayésiens à l'ère des méthodes alternatives de prélèvements, telles que les microprélèvements, est parfois remis en question [63]. Cependant dans le cas du ganciclovir, molécule au tropisme intracellulaire, et dont les prélèvements sont connus pour être instables en raison des échanges plasma-érythrocytes, le développement d'une méthode par microprélèvements ainsi que la détermination des nouvelles cibles thérapeutiques associées pourraient s'avérer longs et fastidieux. En attendant de pouvoir un jour combiner ces deux approches (stratégies de prélèvements limités et microprélèvements), les estimateurs bayésiens associés à des stratégies de prélèvements limités restent le meilleur moyen de déterminer de façon précise l' AUC_{0-24h} tout en limitant les prélèvements invasifs chez l'enfant.

La cible d' $AUC_{0-24h} = 40-60 \mu\text{g.h/mL}$ que nous avons utilisé dans la partie pharmacocinétique est une cible thérapeutique établie chez l'adulte, en prophylaxie universelle pour laquelle le rapport bénéfice risque est important avec une faible incidence de virémie à CMV et une faible incidence d'effets indésirables de type myélotoxicité. Aucune étude de pharmacodynamie n'a été menée en pédiatrie, cet intervalle thérapeutique est donc communément extrapolé à la population pédiatrique. Nous avons donc voulu déterminer si cette cible était applicable chez l'enfant en traitement préemptif de l'infection à CMV à partir de notre cohorte de pharmacocinétique de population (auxquels ont été ajoutés 4 patients traités sur la même période mais oubliés lors de l'inclusion initiale). Nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de différence de survie en termes d'efficacité ou d'effets indésirables entre les patients ayant atteint la cible et ceux en dehors de la cible d' AUC_{0-24h} (inférieure à $40 \mu\text{g.h/mL}$ en efficacité, supérieure à $60 \mu\text{g.h/mL}$ en toxicité). La modélisation jointe des données de survie et des données d'évolutions longitudinales des paramètres d'exposition n'ont pas permis de mettre en évidence de relation entre l'évolution de l' AUC_{0-24h} et négativation de la charge virale de CMV. Au contraire une relation entre évolution des concentrations résiduelles et temps pour la négativation de la charge virale et a été mise en évidence dans le sens inverse de ce que nous attendions : une augmentation des concentrations résiduelles était associée à une augmentation du temps nécessaire à la négativation de la charge virale de CMV sans pour autant être associée à une augmentation du risque de leucopénie. Cette absence de résultat peut être expliquée par d'une part, le faible nombre total de patients et le faible nombre de patients non répondeurs (i.e. sans négativation de leur charge virale) qui sont en réalité des patients décédés (entre J12 et M5 du début du traitement) ou perdus de vue (J19) précocément et d'autre part, au peu de données pharmacocinétiques disponibles chez ces patients : un seul patient avait une valeur d' AUC_{0-24h} disponible avec une valeur relativement élevée (Annexe 6). D'autres investigations sont donc nécessaires afin de déterminer la cible

d'exposition optimale à atteindre chez les patients pédiatriques greffés recevant du ganciclovir/valganciclovir en prévention ou traitement de l'infection à CMV.

Finalement les résultats préliminaires obtenus dans ce travail pourraient servir pour la mise en place d'une étude prospective. Les recommandations de doses pourraient permettre la détermination *a priori* des doses à administrer chez les patients pédiatriques pour atteindre l'unique cible thérapeutique disponible à ce jour, et les estimateurs bayésiens au suivi thérapeutique pharmacologique systématique du ganciclovir afin d'obtenir des données pharmacocinétiques d'exposition riches afin de déterminer l'indice PK-PD du ganciclovir en pédiatrie.

Conclusion

Cette étude a permis de développer le premier modèle de pharmacocinétique de population incluant des enfants transplantés de cellules souches. Ce modèle a ainsi mis en évidence qu'il n'y avait pas d'effet du type de greffe (organes solides vs. cellules souches) sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir malgré les différences de prises en charge entre ces deux sous-populations (conditionnement myéloablatif, sérothérapie, lymphodéplétion). Les simulations réalisées à partir de ce modèle ont mis en évidence une faible probabilité d'atteinte de la cible thérapeutique actuellement en vigueur chez l'adulte et extrapolée à l'enfant en utilisant les recommandations officielles de doses. Cette faible probabilité d'atteinte de la cible avait déjà été démontrée par certaines études qui montraient une différence d'exposition liée à l'âge, au poids et à la fonction rénale. De nouvelles recommandations de doses ont donc été proposées en prenant en compte ces 3 paramètres. La forte variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir chez l'enfant, la faible probabilité d'atteinte de l' AUC_{0-24h} cible et la mauvaise corrélation entre concentration résiduelle et AUC_{0-24h} en font un bon candidat au suivi thérapeutique pharmacologique basé sur l' AUC_{0-24h} . Cependant, le recours au suivi thérapeutique basé sur des mesures d'AUC en routine en pédiatrie présente des inconvénients liés au nombre important de prélèvements sanguins à réaliser (durée d'hospitalisation, douleurs, stress). Nous avons donc développé deux estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités, à partir d'un logiciel de modélisation interne ayant déjà fait ses preuves dans la modélisation des immunosuppresseurs chez les patients transplantés, afin de faciliter la mise en place de ce suivi thérapeutique en pédiatrie. Ainsi, 3 prélèvements à 1h, 2h et 3h après le début de la perfusion de ganciclovir intraveineux et 1h, 2h et 6h après la prise orale de valganciclovir nous ont permis de prédire précisément les AUC_{0-24h} chez nos patients et dans une cohorte indépendante et externe de patients pédiatriques. Nous avons également mis à disposition de la communauté médicale ces estimateurs bayésiens à l'aide d'un site internet hébergé par le CHU de Limoges (<https://pharmaco.chu-limoges.fr/>). Finalement, nous avons tenté d'évaluer la relation concentration-effet du ganciclovir. Cependant, contrairement à ce que nous avons retrouvé dans la littérature, aucun lien entre AUC_{0-24h} et effets du ganciclovir n'a été mis en évidence. Seule une association, non pertinente cliniquement, entre l'augmentation des concentrations résiduelles et l'augmentation du temps avant la négativation de la charge virale de CMV a été mise en évidence.

Références bibliographiques

1. Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2019;0:e2034.
2. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol.* 2010;20:202–13.
3. Steininger C. Clinical relevance of cytomegalovirus infection in patients with disorders of the immune system. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;13:953–63.
4. Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus: Pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol.* 2015;235:288–97.
5. Dzedzic M, Sadowska-Krawczenko I, Styczynski J. Risk Factors for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Malignancies: Proposal for Classification. *Anticancer Res.* 2017;37:6551–6.
6. Ljungman P, Boeckh M, Hirsch HH, Josephson F, Lundgren J, Nichols G, et al. Definitions of Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Patients for Use in Clinical Trials: Table 1. Snyderman DR, editor. *Clin Infect Dis.* 2017;64:87–91.
7. NIH. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). 2009.
8. Razonable RR. Epidemiology of cytomegalovirus disease in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2005;62:S7-13.
9. Fishman JA. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2007;14.
10. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients – Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Disease Community of Practice. *Clin Transplant.* 0:e13512.
11. Baron C, Forconi C, Lebranchu Y. Revisiting the effects of CMV on long-term transplant outcome: *Curr Opin Organ Transplant.* 2010;15:492–8.
12. Valencia Deray KG, Hosek KE, Chilukuri D, Dunson JR, Spielberg DR, Swartz SJ, et al. Epidemiology and long-term outcomes of cytomegalovirus DNAemia and disease in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021;ajt.16822.
13. Stratta RJ, Pietrangeli C, Baillie GM. Defining the risks for cytomegalovirus infection and disease after solid organ transplantation. *Pharmacotherapy.* 2010;30:144–57.

14. Schnitzler MA, Lowell JA, Hardinger KL, Boxerman SB, Bailey TC, Brennan DC. The association of cytomegalovirus sero-pairing with outcomes and costs following cadaveric renal transplantation prior to the introduction of oral ganciclovir CMV prophylaxis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2003;3:445–51.
15. Kowalsky S, Arnon R, Posada R. Prevention of cytomegalovirus following solid organ transplantation: a literature review. *Pediatr Transplant*. 2013;17:499–509.
16. Boeckh M, Nichols WG. The impact of cytomegalovirus serostatus of donor and recipient before hematopoietic stem cell transplantation in the era of antiviral prophylaxis and preemptive therapy. *Blood*. 2004;103:2003–8.
17. Ljungman P. The role of cytomegalovirus serostatus on outcome of hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol*. 2014;21:466–9.
18. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, Barrett AJ, Ahn KW, Chen M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127:2427–38.
19. Martin JM, Danziger-Isakov LA. Cytomegalovirus risk, prevention, and management in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011;15:229–36.
20. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus Infections in Solid Organ Transplantation: A Review. *Infect Chemother*. 2013;45:260.
21. Harvala H, Stewart C, Muller K, Burns S, Marson L, MacGilchrist A, et al. High risk of cytomegalovirus infection following solid organ transplantation despite prophylactic therapy. *J Med Virol*. 2013;85:893–8.
22. Mendez-Eirin E, Paniagua-Martín MJ, Marzoa-Rivas R, Barge-Caballero E, Grille-Cancela Z, Cañizares A, et al. Cumulative incidence of cytomegalovirus infection and disease after heart transplantation in the last decade: effect of preemptive therapy. *Transplant Proc*. 2012;44:2660–2.
23. Hammond SP, Martin ST, Roberts K, Gabardi S, Fuhlbrigge AL, Camp PC, et al. Cytomegalovirus disease in lung transplantation: impact of recipient seropositivity and duration of antiviral prophylaxis. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2013;15:163–70.
24. Shah AP, Chen JM, Fridell JA. Incidence and outcomes of cytomegalovirus in pancreas transplantation with steroid-free immunosuppression. *Clin Transplant*. 2015;29:1221–9.
25. Åsberg A, Jardine AG, Bignamini AA, Rollag H, Pescovitz MD, Gahlemann CC, et al. Effects of the Intensity of Immunosuppressive Therapy on Outcome of Treatment for CMV

Disease in Organ Transplant Recipients: Effect of Immunosuppressive Therapy on CMV. *Am J Transplant*. 2010;10:1881–8.

26. Bueno J, Ramil C, Green M. Current management strategies for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection in pediatric transplant recipients. *Paediatr Drugs*. 2002;4:279–90.

27. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation: Transplantation. 2018;102:900–31.

28. Castagnola E, Cappelli B, Erba D, Rabagliati A, Lanino E, Dini G. Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children. *Hum Immunol*. 2004;65:416–22.

29. Genentech, Inc. Valcyte monography [Internet]. 2010. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021304s008,022257s003lbl.pdf

30. Jung D, Griffy K, Dorr A. Effect of Food on High-Dose Oral Ganciclovir Disposition in HIV-Positive Subjects. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:161–5.

31. Perrottet N, Robatel C, Meylan P, Pascual M, Venetz JP, Aubert JD, et al. Disposition of valganciclovir during continuous renal replacement therapy in two lung transplant recipients. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:1332–5.

32. Crumacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med*. 1996;335:721–9.

33. Exela Pharma Sciences. Ganciclovir monography [Internet]. 2017. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209347lbl.pdf

34. Danziger-Isakov L, Mark Baillie G. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant*. 2009;23:295–304.

35. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:399–418.

36. Boeckh M, Ljungman P. How I treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. 2009;113:10.

37. Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 1987;317:1098.

38. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34:571–90.

39. FDA. FDA Drug Safety Communication: New dosing recommendations to prevent potential Valcyte (valganciclovir) overdose in pediatric transplant patients | FDA [Internet]. 2010 [cited 2019 Nov 29]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-dosing-recommendations-prevent-potential-valcyte-valganciclovir#ds>
40. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;79:1477–83.
41. Azimi T, Tavakolian S, Goudarzi H, Pourmand MR, Faghihloo E. Global estimate of phenotypic and genotypic ganciclovir resistance in cytomegalovirus infections among HIV and organ transplant patients; A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog*. 2020;141:104012.
42. Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis*. 2015;28:293–9.
43. Razonable RR. Drug-resistant cytomegalovirus: clinical implications of specific mutations. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23:388–94.
44. El Chaer F, Shah DP, Chemaly RF. How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*. 2016;128:2624–36.
45. El Helou G, Razonable RR. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1481–91.
46. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433–44.
47. Frange P, Leruez-Ville M. Maribavir, brincidofovir and letermovir: Efficacy and safety of new antiviral drugs for treating cytomegalovirus infections. *Med Mal Infect*. 2018;48:495–502.
48. Chou S, Marousek GI. Maribavir antagonizes the antiviral action of ganciclovir on human cytomegalovirus. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:3470–2.
49. Maertens J, Cordonnier C, Jaksch P, Poiré X, Uknis M, Wu J, et al. Maribavir for Preemptive Treatment of Cytomegalovirus Reactivation. *N Engl J Med*. 2019;381:1136–47.
50. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. 2010;12:195–203.

51. Zhao W, Baudouin V, Zhang D, Deschênes G, Guellec CL, Jacqz-Aigrain E. Population Pharmacokinetics of Ganciclovir Following Administration of Valganciclovir in Paediatric Renal Transplant Patients: *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:321–8.
52. Åsberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2014;18:103–11.
53. Bradley D, Moreira S, Subramoney V, Chin C, Ives J, Wang K. Pharmacokinetics and Safety of Valganciclovir in Pediatric Heart Transplant Recipients 4 Months of Age and Younger: *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1324–8.
54. Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, Kemna M, Law Y, Nemeth T, et al. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2013;17:80–5.
55. Zhao W, Fakhoury M, Fila M, Baudouin V, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Individualization of Valganciclovir Prophylaxis for Cytomegalovirus Infection in Pediatric Kidney Transplant Patients. *Ther Drug Monit*. 2012;34:326–30.
56. Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of Trough Plasma Ganciclovir Levels and Peripheral Blood Cytomegalovirus (CMV)-Specific CD8+ T Cells To Predict CMV DNAemia Clearance in Preemptively Treated Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:5602–5.
57. Gagermeier JP, Rusinak JD, Lurain NS, Alex CG, Dilling DF, Wigfield CH, et al. Subtherapeutic ganciclovir (GCV) levels and GCV-resistant cytomegalovirus in lung transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2014;16:941–50.
58. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, Crow SA, Dierkhising RA, Jannetto PJ, et al. Relationship of Ganciclovir Therapeutic Drug Monitoring with Clinical Efficacy and Patient Safety. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:10.
59. Padullés A, Colom H, Bestard O, Melilli E, Sabé N, Rigo R, et al. Contribution of Population Pharmacokinetics to Dose Optimization of Ganciclovir-Valganciclovir in Solid-Organ Transplant Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60:1992–2002.
60. Welker H, Farhan M, Humar A, Washington C. Ganciclovir Pharmacokinetic Parameters Do Not Change When Extending Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis From 100 to 200 Days: *Transplantation*. 2010;90:1414–9.
61. Franck B, Autmizguine J, Åsberg A, Théorêt Y, Marquet P, Ovetckine P, et al. Thoroughly Validated Bayesian Estimator and Limited Sampling Strategy for Dose Individualization of Ganciclovir and Valganciclovir in Pediatric Transplant Recipients. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2021; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40262-021-01034-w>

62. Rizopoulos, Dimitri. JMBayes2: Extended Joint Models for Longitudinal and Time-to-Event Data [Internet]. Available from: <https://drizopoulos.github.io/JMBayes2/index.html>
63. Tron C, Lemaitre F. Perspective on the Use of Limited Sampling Strategies to Assess Drug Exposure in the Era of Microsampling. *Ther Drug Monit.* 2021;43:812–3.

Annexes

Annexe 1. Protocole de l'étude	192
Annexe 2. Probabilité d'atteinte de la cible	206
Annexe 2.1. Heatmap de la probabilité d'atteinte de la cible ($AUC_{0-24h} = 40-60 \mu\text{g.h/mL}$) après administration de GCV IV	206
Annexe 2.2. Heatmap de la probabilité d'atteinte de la cible ($AUC_{0-24h} = 40-60 \mu\text{g.h/mL}$) après administration de VGCV	207
Annexe 3. AUC_{0-24h} estimées et impact de l'adaptation de posologie	208
Annexe 3.1. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le VGCV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de développement.	208
Annexe 3.2. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le GCV IV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de développement.	209
Annexe 3.3. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le VGCV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de validation.	210
Annexe 3.4. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le GCV IV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de validation.	212
Annexe 4. Profils individuels	213
Annexe 4.1. Cinétiques de VGCV dans la base de développement	213
Annexe 4.2. Cinétiques de GCV IV dans la base de développement	216
Annexe 4.3. Cinétiques de VGCV dans les bases de validation	218
Annexe 4.4. Cinétiques de GCV IV dans les bases de validation	223
Annexe 5. Interface développée pour le STP du GCV	226
Annexe 5.1. Formulaire de saisie	226
Annexe 5.2. Exemple de résultats rendus	227
Annexe 6. Concentrations résiduelles et AUC_{0-24h} des patients en fonction de leur statut de réponse	228

Pharmacocinétique et Pharmacodynamique du Ganciclovir dans les Infections à Cytomegalovirus chez l'Enfant Transplanté

Chercheur principal : Dr Julie Autmizguine ^{1,2}

Collaborateurs : Dr Philippe Ovetchkine ¹

Dr Christian Renaud ³

Dr Yves Théorêt ⁴

Bénédicte Franck ⁵

Pr Pierre Marquet ⁵

Dr Jean-Baptiste Woillard ⁵



CHU Sainte-Justine
*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

1. Service de maladies infectieuses, département de pédiatrie - CHU Sainte-Justine
2. Département de pharmacologie, Université de Montréal
3. Service de maladies infectieuses, département de microbiologie - CHU Sainte-Justine
4. Service de pharmacométrie - CHU Sainte-Justine
5. Service de pharmacologie, Unité 850 INSERM, Centre de Biologie et de Recherche en Santé – Université de Limoges

1. Contexte

Le nombre de patients transplantés (greffes d'organes solides, transplantations par cellules souches hématopoïétiques) est en constante augmentation au CHU Sainte Justine depuis ces dernières années. Parmi les principales complications inhérentes à ce type de procédure, les infections sont au premier rang des préoccupations; parmi elles, les infections à cytomégalovirus (CMV).

Le CMV appartient à la famille des virus du groupe Herpes. Après primo-infection, le virus reste dans l'organisme à l'état de latence et peut se réactiver pour donner lieu à de nouveaux épisodes infectieux [1]. Ces réactivations surviennent plus particulièrement chez les sujets immunocompromis, pour qui l'infection à CMV représente une des principales causes de morbidité et mortalité [2, 3]. L'impact de cette réactivation CMV chez les patients greffés est double; non seulement l'infection (réactivation asymptomatique) peut provoquer des dommages indirects tels que le rejet de l'organe lors de greffe d'organe solide, une réaction de greffon contre l'hôte (GVH) chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques, la survenue de co-infections virales, bactériennes, et fongiques mais peut également évoluer vers une maladie invasive à CMV de pronostic redoutable [4]. Chez les enfants transplantés, le CMV est principalement transmis par le greffon et à un moindre degré par les produits sanguins.

Le risque de développer une réactivation à CMV en post-greffe dépend de différents facteurs tels que l'âge, les statuts CMV du donneur et du receveur avant la greffe [5], le type de greffe, la nature et la durée du traitement immunosuppresseur administré en pré-greffe et au décours de la transplantation, ainsi que dans le contrôle du rejet d'organe et de la GVH. Parmi les agents immunosuppresseurs qui favorisent le plus la survenue d'une infection (réactivation asymptomatique) à CMV on retient particulièrement, les stéroïdes, le sérum anti-lymphocytaire (anti-thymoglobulines), le mycophénolate mofétil (ces médicaments sont utilisés à tous les stades de la greffe).

La survenue d'une maladie à CMV doit être prévenue chez ces patients. Au CHU Sainte Justine le mode de prévention qui a été adopté par le Service de maladies infectieuses en

partenariat avec les équipes de transplantations d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques repose sur une attitude préemptive (ou prophylaxie sélective). Cette stratégie consiste en l'administration d'un traitement antiviral dès la détection d'une virémie (infection asymptomatique) par méthode d'amplification génique hautement sensible (Polymerase Chain Reaction – PCR). Cette attitude requiert un suivi clinique hebdomadaire et la réalisation d'examens virologiques (PCR quantitative CMV) afin d'identifier une réplication virale très précocement, avant la survenue des symptômes. La cinétique de la charge virale CMV est corrélée au risque de développer une maladie à CMV [6], dès la mise en évidence d'une virémie chez un patient (PCR positive), un traitement antiviral spécifique est débuté afin de réduire le risque de survenue d'une maladie à CMV [7]. Le ganciclovir (GCV), administré par voie intraveineuse (IV), est le traitement le plus souvent utilisé dans ce type de situation. Il est administré jusqu'à l'obtention de 2 tests consécutifs négatifs, ce qui nécessite en moyenne 4 à 6 semaines de traitement. L'utilisation d'un traitement IV, prolongé, chez un patient asymptomatique a fait rechercher la possibilité d'une alternative par un traitement per os (PO).

La biodisponibilité très faible (moins de 10%) du GCV par voie orale ne permet pas son utilisation dans ce type de situation [8]. Le valganciclovir oral (VGCV), un ester de GCV, est une pro-drogue rapidement biotransformée dans le plasma en son produit actif, le GCV. Il possède une bonne absorption intestinale avec une biodisponibilité absolue estimée à environ 60% chez l'adulte et permet l'obtention de concentrations plasmatiques de GCV supérieures aux concentrations nécessaires pour inhiber la réplication virale [9, 10]. Une étude effectuée chez des adultes avec greffe allogénique de cellules souches montrait une exposition similaire au GCV entre les patients ayant reçus 900 mg de VGCV par voie orale et ceux ayant reçus 5 mg/kg de GCV IV (AUC_{0-12} : 52 vs 54 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) [11]. Ainsi, chez l'adulte le VGCV-PO est rapidement devenu le traitement préemptif de premier choix des infections à CMV, y compris chez les patients transplantés de cellules souches hématopoïétiques [12, 13]. Le GCV et VGCV ont été majoritairement étudiés chez l'adulte, peu chez l'enfant, et surtout chez les transplantés d'organes solides. En 2012, nous avons évalué le profil PK du GCV-IV et du VGCV-PO [14] et avons observé une grande hétérogénéité interindividuelle [15-17]. Cette grande variabilité nous a incité à recommander une surveillance thérapeutique du GCV lorsque ce produit était

utilisé tant par voie IV que PO. Ce d'autant qu'une exposition insuffisante au GCV peut entraîner un échec thérapeutique ou une sélection de souches virales résistantes chez ces patients hautement vulnérables [18], alors qu'inversement, une posologie trop élevée pourrait être à l'origine de toxicité accrue chez ces patients qui reçoivent de façon concomitante d'autres produits néphrotoxiques. Enfin, il avait été rapporté que des valeurs d'exposition de 40-50 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ au GCV, exprimées en aires sous la courbe ($\text{AUC}_{0-24\text{h}}$), étaient associées à une plus faible incidence de survenue d'infection CMV chez l'adulte [10]. Ces valeurs pouvaient être utilisées comme valeurs cibles PK-PD, même si l'exposition optimale au GCV pour le traitement des infections à CMV restait controversée [19].

Tous ces éléments réunis nous ont incités à recommander une surveillance thérapeutique pour le GCV comme standard de soins chez nos patients transplantés.

2. Objectifs

2.1 Objectif principal

L'objectif principal de ce projet étude est de réaliser une étude pharmacocinétique de population du GCV chez les enfants transplantés d'organes solides et de cellules souches hématopoïétiques, afin de définir les paramètres qui influencent la PK du produit chez ces patients et déterminer une posologie adaptée.

2.2 Objectifs secondaires

L'analyse des données devrait également permettre de répondre aux objectifs suivants :

- Définir une stratégie d'échantillonnage limité pour prédire l'AUC₀₋₂₄, pour faciliter la surveillance thérapeutique (*therapeutic drug monitoring*) du GCV;
- Établir une corrélation entre l'exposition au GCV et la clairance de la charge virale CMV, afin de déterminer paramètres d'efficacité PK-PD du GCV

3. Méthodes

3.1 Design de l'étude et patients

L'hôpital Sainte-Justine est le principal centre de greffes pédiatriques de la province du Québec, tant pour les greffes d'organes solides que pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques. Dans notre institution, la stratégie de prévention de la maladie à CMV chez nos patients transplantés repose sur un traitement pre-emptif. Ainsi, tous les patients transplantés, sont testés chaque semaine pour leur charge virale CMV sanguine, depuis la première semaine post-greffe jusqu'à la diminution de l'immunosuppression. Lorsque cette dernière est positive (définie par une limite de détection > 300 copies/mL) un traitement anti-CMV est débuté et poursuivi jusqu'à l'obtention de 2 charges virales consécutives indétectables, à 1 semaine d'intervalle. Dans la majorité des cas, le GCV IV est initialement débuté à la posologie de 10 mg/kg/jour divisé en 2 doses, un relai PO avec le VGCV, à la posologie de 20 mg/kg/jour en 2 doses, est proposé lorsque la charge virale a diminué de façon significative voire est devenue indétectable. Basé sur les résultats de notre étude de 2012, conforté par les données de la littérature, la surveillance

thérapeutique du Ganciclovir est devenue notre standard de pratiques cliniques chez les patients transplantés traités à Sainte-Justine pour une infection à CMV.

Cette étude sera donc une revue rétrospective des dossiers des enfants transplantés (cellules souches hématopoïétiques ou organe solide) traités avec GCV ou VGCV pour une infection à CMV.

Critères d'inclusion

Tout enfant ayant :

- a) Reçu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide dans notre institution entre Janvier 2007 et Décembre 2015
- b) Reçu un traitement avec GCV IV et/ou du VGCV PO pour une infection à CMV, définie par une charge virale sanguine supérieure à 300 copies/mL, en l'absence de manifestation clinique
- c) au moins une mesure de la concentration plasmatique de GCV

3.2 Dosages plasmatiques de Ganciclovir

Pour les patients hospitalisés, les prélèvements sanguins (>0.5 ml sur tube EDTA) pour la mesure des concentrations plasmatiques de GCV IV sont effectués le matin, avant et à la fin de l'infusion puis aux temps suivants après la fin d'infusion : 30, 60, 90, 120, 360 et 720 min. En ce qui concerne le VGCV PO, les prélèvements sanguins pour la mesure des concentrations plasmatiques de GCV sont également effectués le matin (après un déjeuner standard) et immédiatement avant l'administration du médicament et aux temps suivants après son administration orale : 30, 45, 60, 90, 120, 360 et 720 min.

En ce qui concerne les patients traités en ambulatoire, les prélèvements sont réalisés avant l'administration IV ou la prise orale du médicament. Il s'agit le plus souvent d'une mesure de la concentration résiduelle. Les prélèvements destinés au calcul d'une AUC ne sont généralement pas réalisés dans leur totalité, pour ne pas contrevenir aux pratiques ambulatoires.

Les échantillons sont acheminés au laboratoire de pharmacologie de l'hôpital pour

centrifugation en vue d'en extraire le plasma. L'échantillon plasmatique est ensuite conservé à -70°C jusqu'au moment de l'analyse par chromatographie liquide à haute performance avec détection par barrette de diodes et spectrométrie de masse selon des techniques déjà rapportées dans la littérature [20].

3.3 Collecte de données

Les patients seront identifiés à partir des registres des patients transplantés. Nous obtiendrons également la liste des patients ayant eu au moins une concentration plasmatique de GCV disponible dans softlab. Ces deux listes seront fusionnées grâce au numéro de dossier, en utilisant le logiciel stata.

Les données suivantes seront collectées manuellement dans chaque dossier :

- a) Données démographiques et caractéristiques cliniques incluant les antécédents médicaux ; âge ; poids ; pathologie actuelle ; traitements concomitants
- b) Données d'administration du GVC et VGCV : Posologie, route, date et heure d'administration, de toutes les doses précédant une concentration plasmatique de GCV jusqu'à un maximum de 6 doses. Pour les doses administrées à l'extérieur de l'hôpital, seules la date et l'heure de la dose précédent le prélèvement sont colligées dans les dossiers. Les dates et heures des doses antérieures administrées en externe seront extrapolées à partir de l'intervalle prescrit.
- c) Les résultats de laboratoire suivants seront collectés si disponibles :
 - i. Urée, créatinine sérique, globules blancs, neutrophiles, et plaquettes dans les 24h avant ou après les concentrations plasmatiques
 - ii. Urée, créatinine sérique, décompte absolu de lymphocytes, ALT, neutrophiles, charge virale du virus Epstein Barr (EBV) au moment du pic de la charge virale à CMV
- d) Tous les résultats de charge virale CMV (mesurée par PCR quantitative) disponible lors du premier épisode d'infection à CMV (un épisode étant défini comme étant de la première charge virale positive, jusqu'à 2 charge virales négatives à au moins 1 semaine d'intervalle)

Ces données seront entrées directement dans une feuille Excel.

Une fois les données collectées, un identifiant unique sera attribué à chaque participant, et les numéros de dossier seront retirés de la feuille Excel. La clé entre cet identifiant unique et le numéro de dossier sera gardé dans une feuille Excel dans l'ordinateur du Dr Autmizguine, du centre de recherche.

3.4 Pharmacocinétique du Ganciclovir

Les paramètres pharmacocinétiques de population suivants seront définis :

- Clairance (CL)
- Volume de distribution (V)
- Constante d'absorption (k_a)
- Biodisponibilité orale du VGCV (F)

grâce à la méthode de PK populationnelle avec modélisation à effet mixte non-linéaire (non-linear mixed effect modeling; logiciel NONMEM).

Nous explorerons différents modèles compartimentaux (mono, bi compartimental). L'effet potentiel de différentes covariables cliniques sur les paramètres PK seront explorés, et testé grâce à une méthode de *forward addition* et *backward-elimination*.

3.5 Pharmacodynamique du GCV pour le traitement de l'infection à CMV

A Sainte-Justine, la charge virale CMV est évaluée par une réaction de polymérase en chaîne quantitative (PCR Real Time) selon une méthode développée et validée au laboratoire de microbiologie. La limite de détection est de 300 copies/mL. Les définitions d'infection à CMV, de réinfections et de maladie à CMV reposent sur les définitions publiées en 2002 par l'IDSA :

- une infection étant définie par une détection du virus et l'absence de symptômes;
- une réinfection est une seconde infection qui survient après un intervalle d'au moins 4 semaines sans évidence de réplication virale;
- une maladie à CMV est retenue lorsqu'il existe des signes cliniques et des signes d'atteinte organique. Les patients qui ont développé une maladie à CMV sans signe préalable d'infection sont inclus dans l'étude de pharmacocinétique de population et de limitation d'échantillonnage. Ils seront exclus dans les calculs de corrélation entre

- la cinétique de la charge virale et l'exposition au produit;
- la durée de la virémie est l'intervalle de temps entre la survenue d'au moins deux PCR CMV positive jusqu'à l'obtention de deux charges virales indétectables à une semaine d'intervalle.

De la même façon que la pharmacocinétique du GCV est définie par différents paramètres (pic, Aire sous la courbe, résiduelle, clairance), il est proposé d'établir une cinétique de la charge virale du CMV (Charge virale maximale, aire sous la courbe de la réplication virale, clairance du virus). La détermination de ces paramètres permettra de corréler à l'exposition au produit et ainsi déterminer des facteurs d'efficacité PK-PD du GCV.

3.6 Statistiques

Les analyses statistiques seront réalisées grâce au logiciel R (version 3.2.4). La définition de la meilleure stratégie d'échantillonnage limité sera déterminée selon un algorithme d'optimisation tel que déjà défini par JB Woillard et col. [21] L'association entre l'AUC₀₋₂₄ de GCV (estimée grâce au modèle de PK populationnel développé préalablement) et l'évolution de la charge virale sera investiguée en utilisant un modèle de Cox avec mesures répétées.

4. Bibliographie

1. Gandhi MK, Khanna R. Human cytomegalovirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging treatments. *Lancet Infect Dis*. **2004**;4(12):725-38. PubMed PMID: 15567122.
2. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. **2007**;357(25):2601-14. PubMed PMID: 18094380. Epub 2007/12/21. eng.
3. Crisinel PA, Duval M, Crisinel DT, et al. Risk of cytomegalovirus infection and disease after umbilical cord blood transplantation in children. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. **2013**;24(1):e11-5. PubMed PMID: 24421794. Pubmed Central PMCID: 3630031. Epub 2014/01/15. eng.
4. Arthurs SK, Eid AJ, Pedersen RA, et al. Delayed-onset primary cytomegalovirus disease and the risk of allograft failure and mortality after kidney transplantation. *Clin Infect Dis*. **2008**;46(6):840-6. PubMed PMID: 18260785. eng.
5. Hussain T, Burch M, Fenton MJ, et al. Positive pretransplantation cytomegalovirus serology is a risk factor for cardiac allograft vasculopathy in children. *Circulation*. **2007**;115(13):1798-805. PubMed PMID: 17353448. eng.
6. Buyck HC, Griffiths PD, Emery VC. Human cytomegalovirus (HCMV) replication kinetics in stem cell transplant recipients following anti-HCMV therapy. *J Clin Virol*. **2010**;49(1):32-6. PubMed PMID: 20667769.
7. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. **2013**;96(4):333-60. PubMed PMID: 23896556.
8. Kotton CN. Management of cytomegalovirus infection in solid organ transplantation. *Nat Rev Nephrol*. **2010**;6(12):711-21. PubMed PMID: 20978468.
9. Cocohoba JM, McNicholl IR. Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann Pharmacother*. **2002**;36(6):1075-9. PubMed PMID: 12022911.
10. Wiltshire H, Paya CV, Pescovitz MD, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. **2005**;79(11):1477-83. PubMed PMID: 15940035.

11. Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Biol Blood Marrow Transplant.* **2006**;12(6):635-40. PubMed PMID: 16737936. eng.
12. Diaz-Pedroche C, Lumbreras C, Del Valle P, et al. Efficacy and safety of valgancyclovir as preemptive therapy for the prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc.* **2005**;37(9):3766-7. PubMed PMID: 16386532.
13. Ayala E, Greene J, Sandin R, et al. Valganciclovir is safe and effective as preemptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **2006**;37(9):851-6. PubMed PMID: 16532016. Epub 2006/03/15. eng.
14. Launay E, Theoret Y, Litalien C, et al. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J.* **2012**;31(4):405-7. PubMed PMID: 22198827.
15. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* **2010**;12(3):195-203. PubMed PMID: 20002356.
16. Vaudry W, Ettenger R, Jara P, et al. Valganciclovir dosing according to body surface area and renal function in pediatric solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* **2009**;9(3):636-43. PubMed PMID: 19260840. Epub 2009/03/06. eng.
17. Villeneuve D, Brothers A, Harvey E, et al. Valganciclovir dosing using area under the curve calculations in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Transplant.* **2013**;17(1):80-5. PubMed PMID: 23240598.
18. Autmizguine J, Theoret Y, Launay E, et al. Low systemic ganciclovir exposure and preemptive treatment failure of cytomegalovirus reactivation in a transplanted child. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 18(2):e257-60. PubMed PMID: 21576729. Epub 2011/05/18. eng.
19. Stockmann C, Sherwin CM, Knackstedt ED, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Ganciclovir Treatment for Cytomegalovirus Infections Among Immunocompromised Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* **2016**. PubMed PMID: 26962197.

20. Filler G, Lampe D, von Bredow MA, et al. Prophylactic oral ganciclovir after renal transplantation-dosing and pharmacokinetics. *Pediatr Nephrol.* **1998**;12(1):6-9. PubMed PMID: 9502557.
21. Woillard JB, Debord J, Monchaud C, Saint-Marcoux F, Marquet P. Population Pharmacokinetics and Bayesian Estimators for Refined Dose Adjustment of a New Tacrolimus Formulation in Kidney and Liver Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet.* **2017**;56(12):1491-8. PubMed PMID: 28389935.

Annexe / Données

1. Démographiques

Date de naissance (année/mois/jour)

Genre (F/G)

Maladie de base

Date de la greffe (année/mois/jour)

Poids (Kg)

Date de la transplantation (année/mois/jour)

Type de transplantation

Cellules souches hématopoïétiques / Foie/ Rein / Coeur

Traitements concomitants, plus particulièrement stéroïde (dose en mg/kg)

Décès (Non/Oui)

Cause du décès

2. Virologiques

Tous les résultats de charge virale CMV (mesurée par PCR quantitative) disponible lors du premier épisode d'infection à CMV (un épisode étant défini comme étant de la première charge virale positive, jusqu'à 2 charge virales négatives à au moins 1 semaine d'intervalle)

Charge virale CMV (cop/mL)

Date et heure de la charge virale CMV (année/mois/jour)

Sérologie CMV receveur (Négatif/Positif)

Sérologie Donneur (Négatif/Positif)

Infection EBV concomitante (Non/Oui)

3. Pharmacologiques

Posologie, voie, date et heure d'administration, de toutes les doses précédant une concentration plasmatique de GCV jusqu'à un maximum de 6 doses. Pour les doses administrées à l'extérieur de l'hôpital, seules la date et l'heure de la dose précédent le prélèvement sont colligées dans les dossiers. Les dates et heures des doses antérieures administrées en externe seront extrapolées à partir de l'intervalle prescrit.

4. Biologique

Neutrophiles ($10^9/L$) et Date de sortie de neutropénie

Lymphocytes ($10^9/L$)

Plaquettes ($10^9/L$)

Urée (mMole/L)

Créatinine (μ Mole/L)

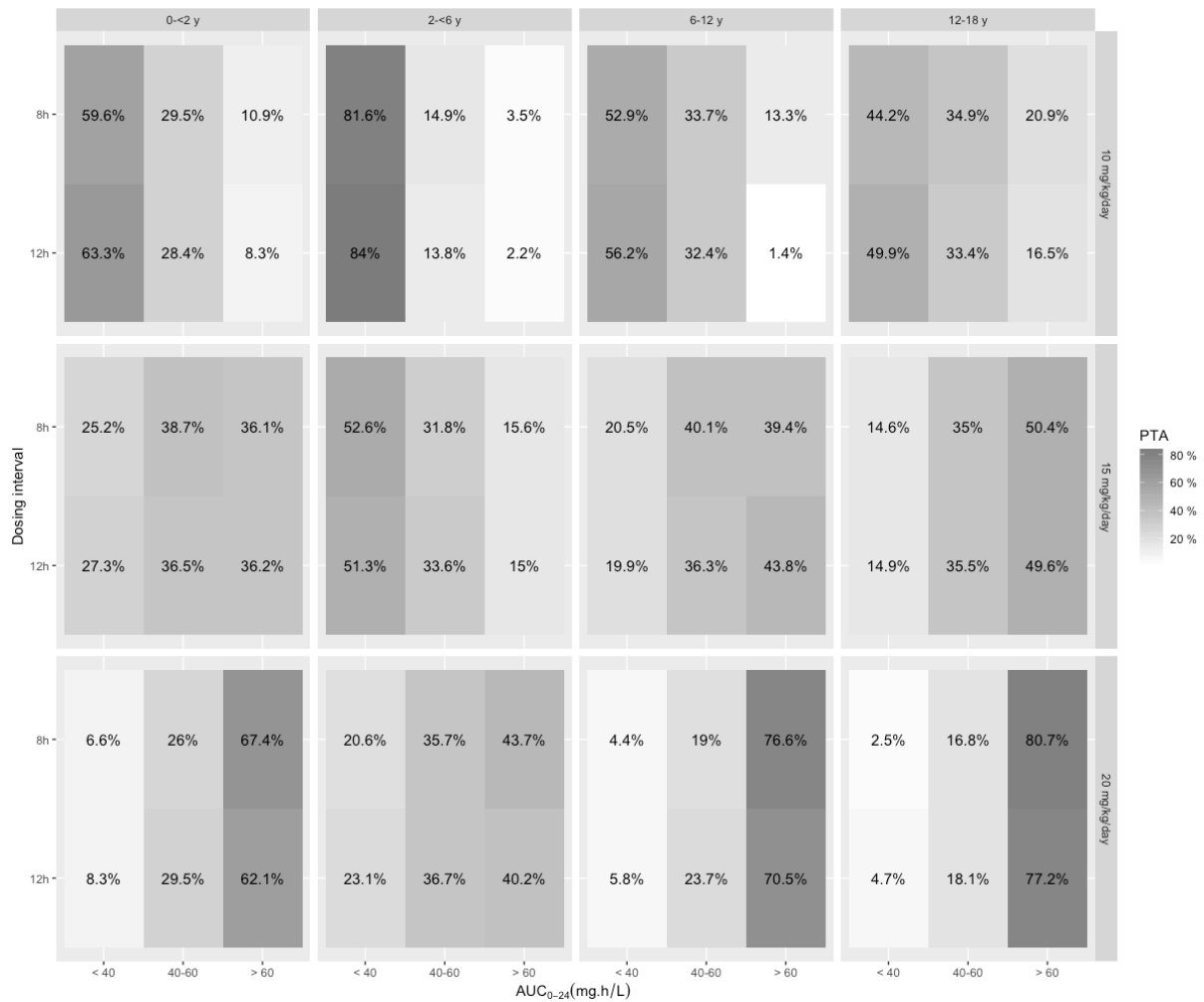
Alanine aminotransferase (UI/L)

En ce qui concerne les résultats de laboratoires, sont collectés ceux correspondant à 24 heures ou moins par rapport à la mesure de concentration plasmatique de GCV.

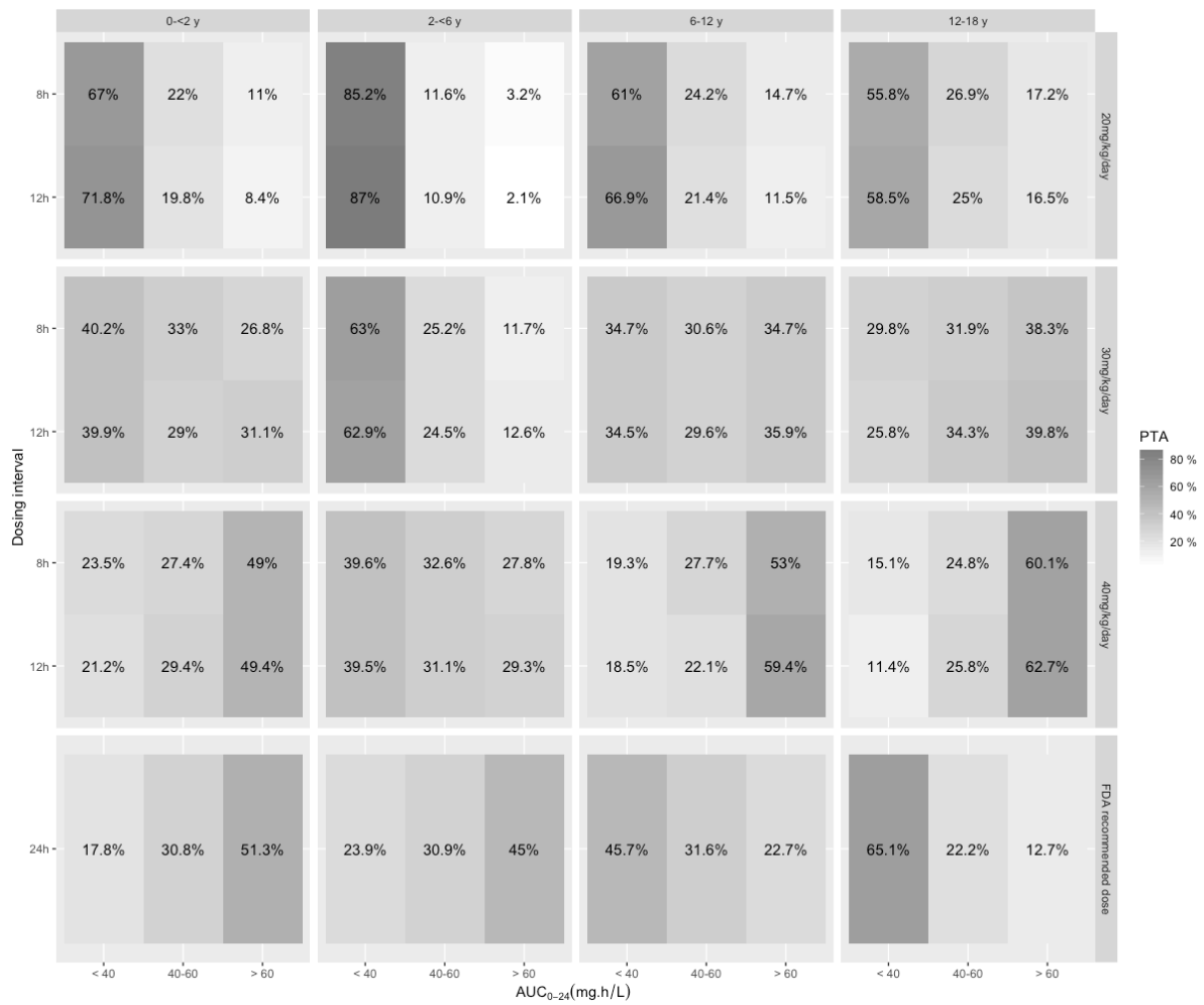
Si plusieurs résultats sont disponibles, retenir celui qui est le plus proche de la PK

Annexe 2. Probabilité d'atteinte de la cible

Annexe 2.1. Heatmap de la probabilité d'atteinte de la cible ($AUC_{0-24h} = 40-60 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) après administration de GCV IV



Annexe 2.2. Heatmap de la probabilité d'atteinte de la cible ($AUC_{0-24h} = 40-60 \mu\text{g.h/mL}$) après administration de VGCV



Annexe 3. AUC_{0-24h} estimées et impact de l'adaptation de posologie

Annexe 3.1. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le VGCV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de développement.

ID	Avant adaptation			Après adaptation		
	Dose (mg)	AUC _{0-24h, trap}	AUC _{0-24h, EB} 3 points	Dose adaptée	AUC _{0-24h, EB} adaptée	AUC _{0-24h, trap} adaptée
4	160 ^a	26,1	21,4	↑ 375mg ^a	50,1	61,2
8	90 ^a	16,3	12,4	↑ 350mg ^a	48,4	63,5
9	450 ^b	72,6	79,3	↓ 225mg ^b ↓ 275mg ^a	39,7 48,5	36,3 44,4
13	225 ^b	20,8	18,2	↑ 450mg ^b	36,5	41,6
18	225 ^b	19,3	19,9	↑ 675mg ^b ↑ 575mg ^a	59,7 50,8	57,9 49,3
18b	270 ^a	14,1	14,7	↑ 925mg ^a	50,3	48,3
20	900 ^b	89,5	106,4	↓ 450mg ^b	53,2	44,7
22	900 ^b	48,5	54,8	→	NA	NA
24	65 ^a	33,0	46,2	→	NA	NA
26	900 ^b	96,3	85,7	↓ 450mg ^b	42,9	48,1
28c	150 ^a	50,5	50,9	→	NA	NA
30	450 ^b	20,7	25,3	↑ 900mg ^b	50,5	41,4
32a	450 ^b	48,3	49,4	→	NA	NA
32b	1125 ^b	77,4	80,0	↓ 675mg ^b ↓ 700mg ^a	48,0 49,8	46,4 48,2
34	350 ^a	39,2	36,7	↑ 475mg ^a	49,8	53,3
35	450 ^b	67,9	62,2	↓ 350mg ^a	48,4	52,8
36	75 ^a	44,5	40,8	→	NA	NA
41	400 ^a	44,5	41,9	→	NA	NA
44a	450 ^b	33,1	32,3	↑ 675mg ^b ↑ 700mg ^a	48,4 50,2	49,6 51,5
45	300 ^a	28,5	23,3	↑ 650mg ^a	50,5	61,8
45b	300 ^a	20,9	19,5	↑ 775mg ^a	50,3	54,0
49b	300 ^a	22,5	22,3	↑ 675mg ^a	50,1	50,6
50	225 ^a	21,9	21,3	↑ 525mg ^a	49,6	51,1
51	100 ^a	27,7	26,5	↑ 200mg ^a	52,9	55,3
51c	100 ^a	58,4	55,4	→	NA	NA
56	80 ^a	22,7	22,7	↑ 175mg ^a	49,7	49,7

NA : non applicable

^aVGCV en solution orale

^bVGCV en comprimé

Annexe 3.2. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le GCV IV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de développement.

ID	Avant adaptation			Après adaptation		
	Dose (mg)	AUC _{0-24h, trap}	AUC _{0-24h, EB} 3 points	Dose adaptée	AUC _{0-24h, EB} adaptée	AUC _{0-24h, trap} adaptée
5	125	27,9	29,5	↑ 210mg	49,6	46,9
5a	200	60,2	64,5	↓ 155mg	50,0	46,7
13	125	23,4	22,5	↑ 275mg	49,5	51,5
19	300	98,4	79,9	↓ 190mg	50,6	62,3
29	70	18,0	16,4	↑ 215mg	50,4	55,3
32a	370	69,7	68,1	↓ 270mg	49,7	50,9
36a	40	41,4	39,3	↑ 50mg	49,1	51,8
43	140	26,8	26,9	↑ 260mg	50,0	49,8
45	160	22,1	26,1	↑ 305mg	49,8	42,1
47	70	18,6	18,7	↑ 185mg	49,4	49,2
48	78	13,4	14,6	↑ 265mg	49,6	45,5
50	135	32,3	32,8	↑ 205mg	49,8	49,0
51	50	65,2	77,0	↓ 30mg	46,2	39,1
52	60	33,0	33,0	↑ 90mg	49,5	49,5
54	85	25,0	26,3	↑ 160mg	49,5	47,1
59	150	71,4	68,2	↓ 110mg	50,0	52,4

Annexe 3.3. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le VGCV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de validation.

ID	Avant adaptation			Après adaptation		
	Dose (mg)	AUC _{0-24h, trap}	AUC _{0-24h, EB} 3 points	Dose adaptée	AUC _{0-24h, EB} adaptée	AUC _{0-24h, trap} adaptée
90a	337,5 ^b	48,9	47,0	→	NA	NA
90b	450 ^b	56,9	59,6	→	NA	NA
90c	562,5 ^b	84,8	79,3	↓ 450mg ^b ↓ 350mg ^a	63,4 49,3	67,8 52,8
199	200 ^a	48,8	41,7	→	NA	NA
231a	80 ^a	27,0	26,7	↑ 150mg ^a	50,1	50,6
231b	100 ^a	39,8	34,5	↑ 150mg ^a	51,8	59,7
231c	95 ^a	29,6	26,8	↑ 175mg ^a	49,4	54,5
258a	900 ^b	150,0	171,4	↓ 225mg ^b ↓ 250mg ^a	42,9 47,6	37,5 41,7
276	250 ^a	29,4	27,6	↑ 450mg ^a	49,7	52,9
338	337,5 ^b	37,6	38,1	↑ 450mg ^b	50,8	50,1
346	150 ^a	23,3	23,4	↑ 325mg ^a	50,7	50,5
348a	120 ^a	35,3	39,1	↑ 150mg ^a	48,9	44,1
348b	120 ^a	30,7	29,7	↑ 200mg ^a	49,5	51,2
509	450 ^b	35,5	37,9	↑ 675mg ^b ↑ 600mg ^a	50,5 56,9	47,3 53,3
512	450 ^b	40,0	41,7	→	NA	NA
558a	250 ^a	34,5	29,5	↑ 250mg ^a	50,2	58,9
558b	250 ^a	35,9	33,1	↑ 375mg ^a	49,7	53,9
564	900 ^b	59,0	59,3	→	NA	NA
587	150 ^a	66,0	54,9	→	NA	NA
596	675 ^b	64,0	64,1	↓ 450mg ^b ↓ 525mg ^a	42,7 49,9	42,7 49,8
608	120 ^a	33,0	28,9	↑ 200mg ^a	48,2	55,0
617	150 ^a	25,8	26,9	↑ 275mg ^a	49,3	47,3
646	900 ^b	63,7	63,3	↓ 675mg ^b ↓ 700mg ^a	47,5 47,8	49,2 49,5
178	210 ^a	40,0	36,4	↑ 210mg ^a	52,0	57,1
608	150 ^a	20,0	15,8	↑ 475mg ^a	50,0	63,3
658	337,5 ^b	58,0	47,9	→	NA	NA
658b	337,5 ^b	42,0	46,9	→	NA	NA
687	100 ^a	10,0	10,2	↑ 500mg ^a	51,0	50,0
690	150 ^a	50,0	39,8	↑ 200mg ^a	53,1	66,7
11305	254 ^a	10,5	11,8	↑ 1075mg ^a	49,9	44,4
11305a	508 ^a	23,0	24,7	↑ 1025mg ^a	49,8	46,4
11306	258 ^a	19,4	19,0	↑ 675mg ^a	49,7	50,8
11309a	174 ^a	16,1	14,3	↑ 600mg ^a	49,3	55,5
11402	194 ^a	20,3	21,3	↑ 450mg ^a	49,4	47,1
11402a	389 ^a	45,2	50,8	→	NA	NA
11403	122 ^a	32,2	32,8	↑ 175mg ^a	47,0	46,2
11403a	248 ^a	57,5	57,7	→	NA	NA

11501a	518 ^a	41,8	38,8	↑ 675mg ^a	50,6	54,5
11503	178 ^a	24,5	21,8	↑ 400mg ^a	49,0	55,1
11504	181 ^a	30,5	31,6	↑ 300mg ^a	52,4	50,6
11504a	363 ^a	44,7	47,9	→	NA	NA
11702	183 ^a	24,2	21,3	↑ 425mg ^a	49,5	56,2
11702a	366 ^a	47,7	38,6	↑ 475mg ^a	50,1	61,9
22102	130 ^a	54,2	62,3	↓ 100mg ^a	47,9	41,2
22203	173 ^a	39,4	37,7	↑ 225mg ^a	49,0	51,2
22207	209 ^a	54,5	54,2	→	NA	NA
22208	535 ^a	85,7	80,5	↓ 325mg ^a	48,9	52,1
22209	211 ^a	20,6	18,3	↑ 575mg ^a	49,9	56,1
22305	576 ^a	67,7	63,4	↓ 450mg ^a	49,5	52,9
22307	144 ^a	56,4	53,2	→	NA	NA
22308	112 ^a	39,4	42,5	→	NA	NA
22309	216 ^a	42,5	38,0	↑ 275mg ^a	48,4	54,1

NA : non applicable

^aVGCV en solution orale

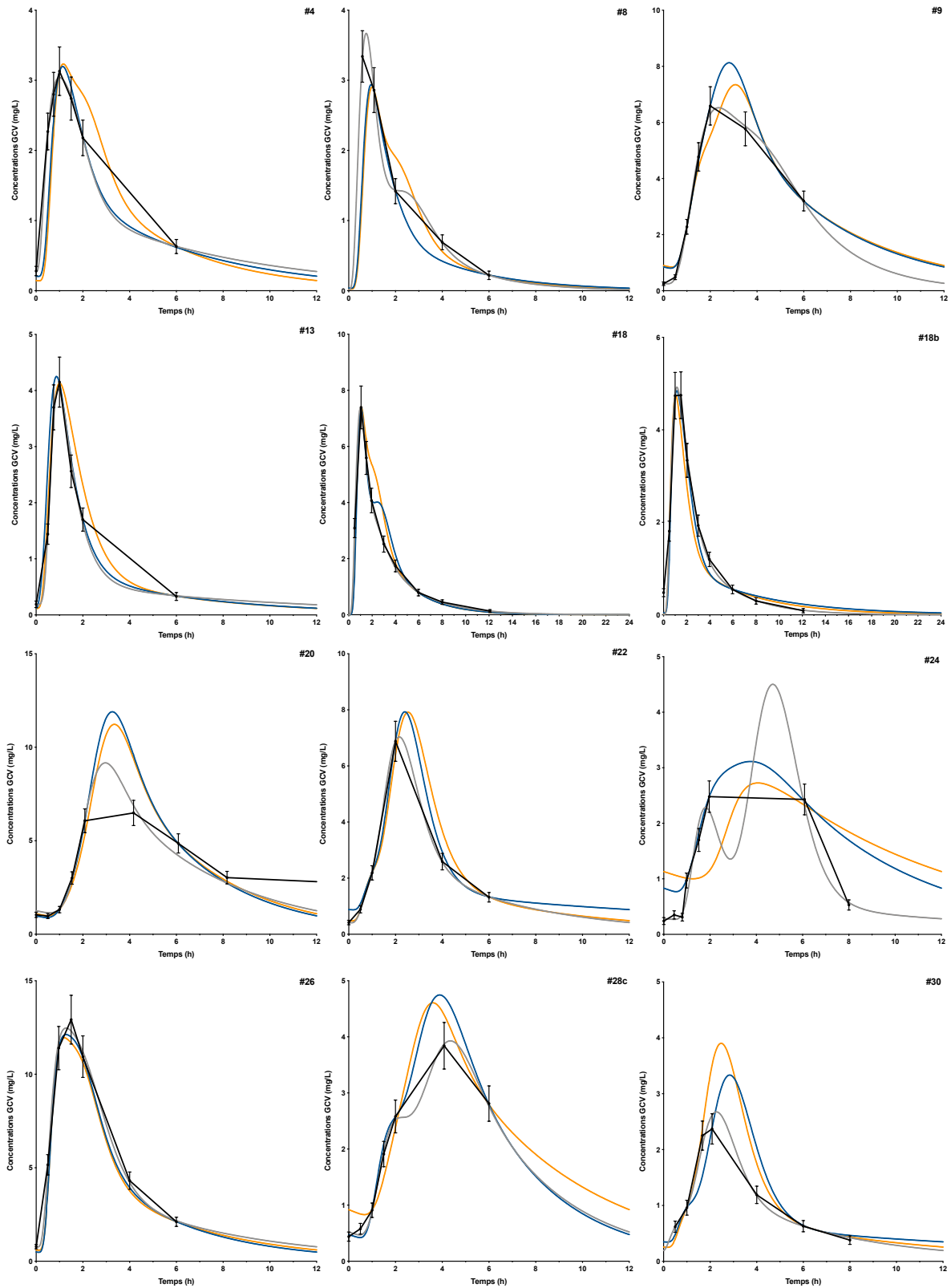
^bVGCV en comprimé

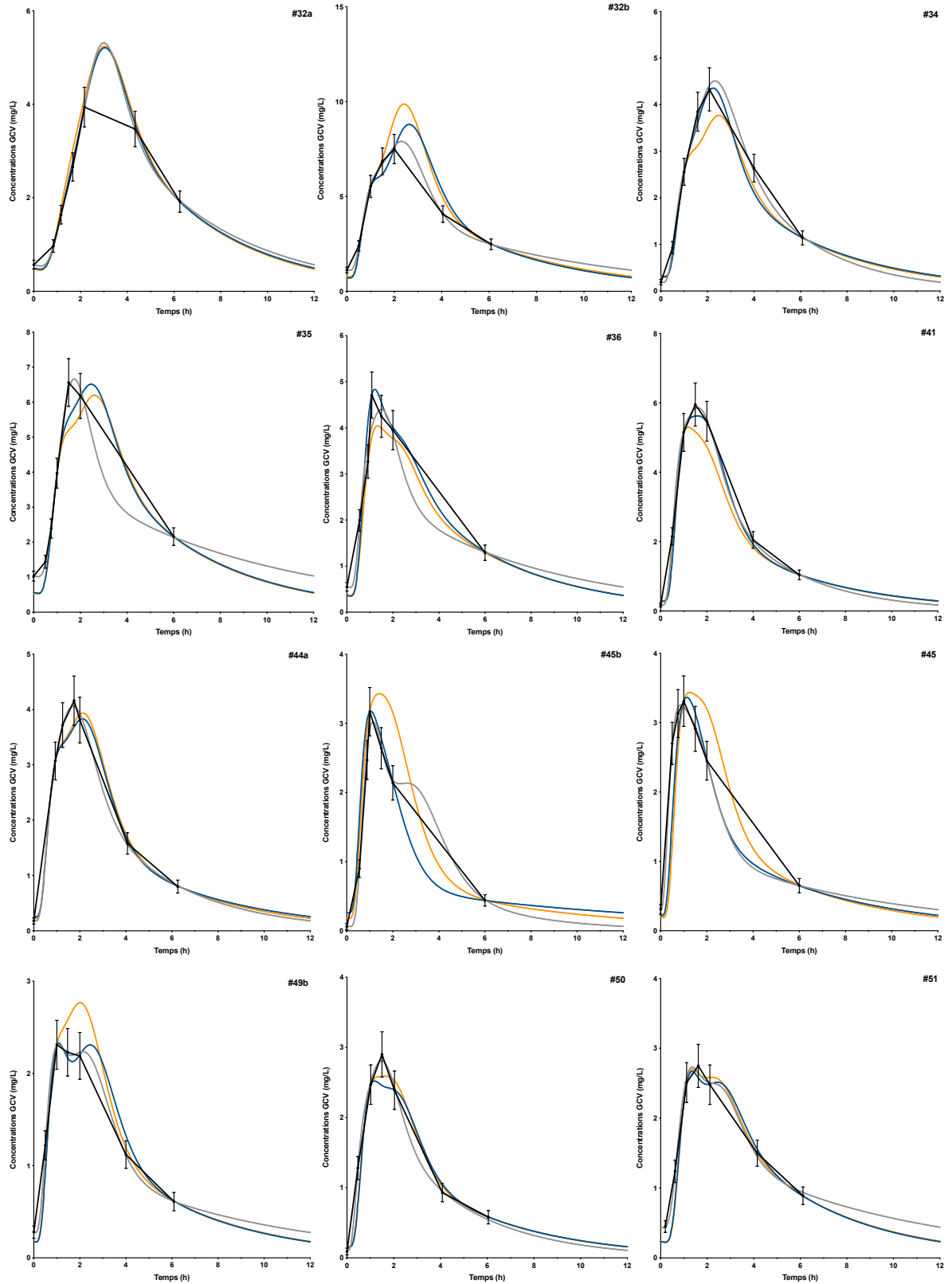
Annexe 3.4. AUC_{0-24h} estimées d'après 3 points pour le GCV IV et impact de l'adaptation de posologie dans la base de données de validation.

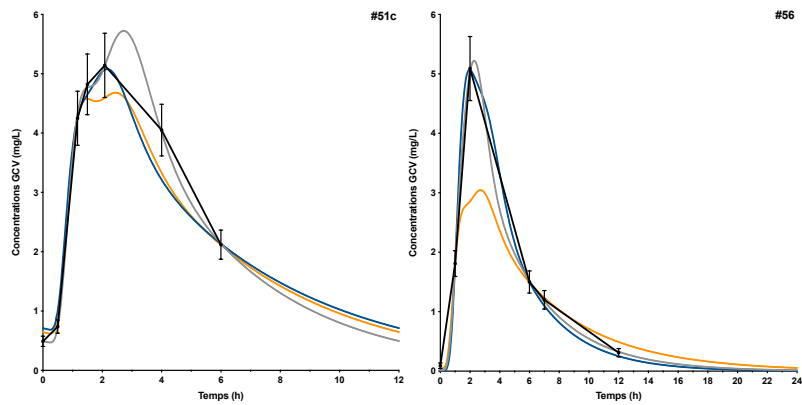
ID	Avant adaptation			Après adaptation		
	Dose (mg)	AUC _{0-24h, trap}	AUC _{0-24h, EB} 3 points	Dose adaptée	AUC _{0-24h, EB} adaptée	AUC _{0-24h, trap} adaptée
77	85	33,6	35,1	↑ 120mg	46,6	47,4
90a	175	29,5	32,1	↑ 270mg	49,5	45,5
90b	170	51,3	48,7	→	NA	NA
90c	180	42,5	50,1	→	NA	NA
199	72	22,5	23,3	↑ 155mg	50,2	48,4
230	30	33,5	32,7	↑ 45mg	49,1	50,3
348	50	26,7	35,0	↑ 70mg	49,0	37,4
650	170	73,7	77,6	↓ 110mg	50,2	47,7
178	90	34,0	32,0	↑ 140mg	49,8	52,9
665	150	14,0	20,0	↑ 375mg	50,0	35,0
671	40	32,0	32,1	↑ 60mg	48,2	48,0
671b	50	46,0	45,0	→	NA	NA
690	70	30,0	27,6	↑ 125mg	49,3	53,6
11303	152	31,8	30,2	↑ 250mg	49,7	52,3
11305	272	19,1	18,1	↑ 750mg	49,9	52,7
11306	275	30,7	27,0	↑ 510mg	50,1	61,4
11307	256	33,1	27,0	↑ 475mg	50,1	61,4
11310	247	49,9	46,5	→	NA	NA
11401	405	53,2	43,1	→	NA	NA
11503	180	28,2	27,7	↑ 325mg	50,0	50,9
11504	194	54,4	59,3	→	NA	NA
11601	157	42,0	37,1	↑ 210mg	49,6	56,2
11602	323	43,6	35,7	↑ 450mg	49,7	60,7
11603	364	42,5	48,5	→	NA	NA
11604	109	21,2	19,5	↑ 280mg	50,1	54,5
11605	269	42,0	35,0	↑ 385mg	50,1	60,1
11701	360	49,2	43,5	→	NA	NA
11702	196	51,5	49,5	→	NA	NA
22101	94	62,6	57,7	→	NA	NA
22102	65	67,8	62,1	↓ 50mg	47,8	52,2
22202	165	69,0	57,4	→	NA	NA
22204	107	87,0	77,3	↓ 70mg	50,6	56,9
22301	85	51,3	46,3	→	NA	NA
22302	100	96,0	90,0	↓ 55mg	49,5	52,8
22306	100	49,1	41,3	→	NA	NA

Annexe 4. Profils individuels

Annexe 4.1. Cinétiques de VGCV dans la base de développement



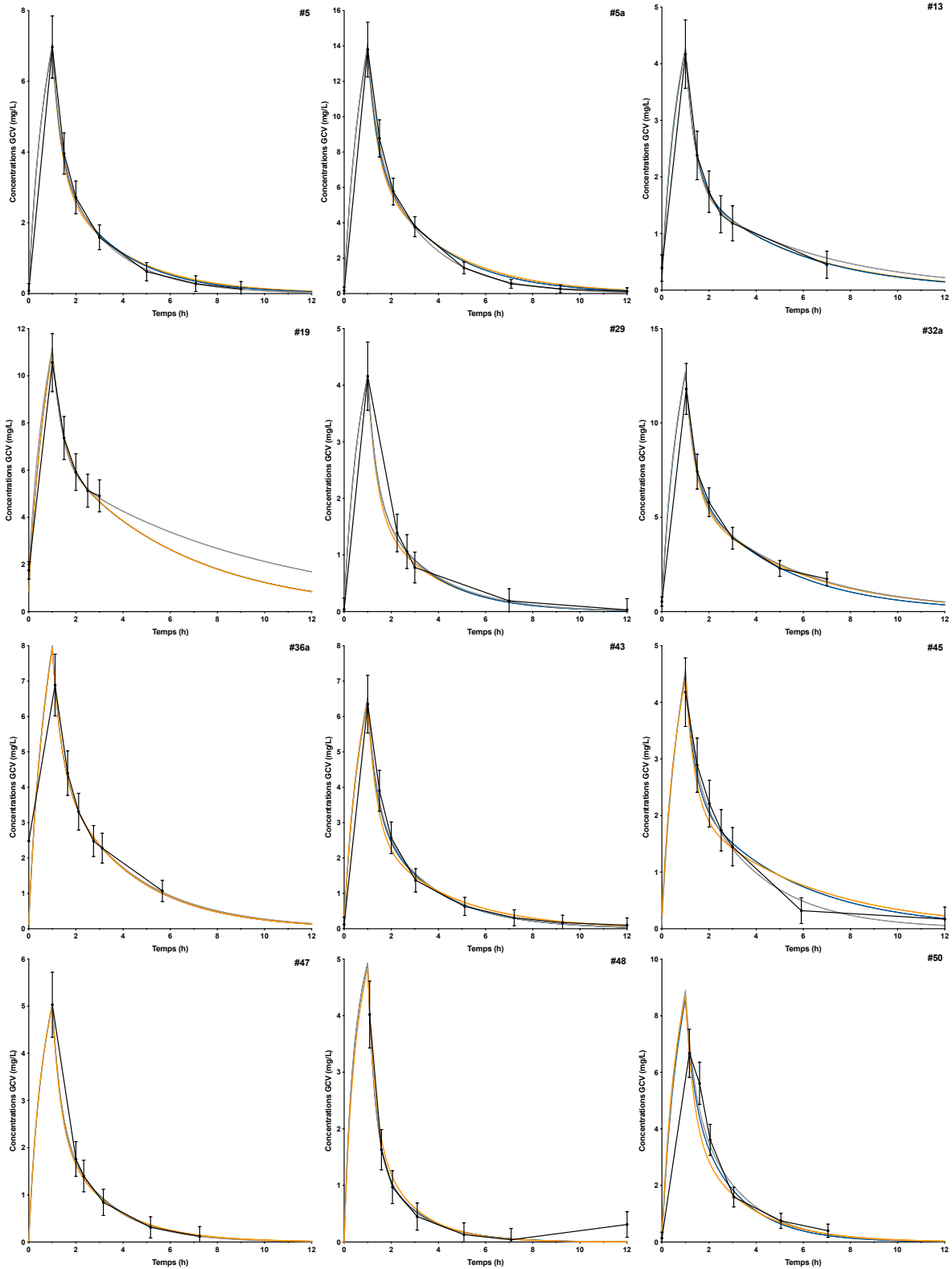


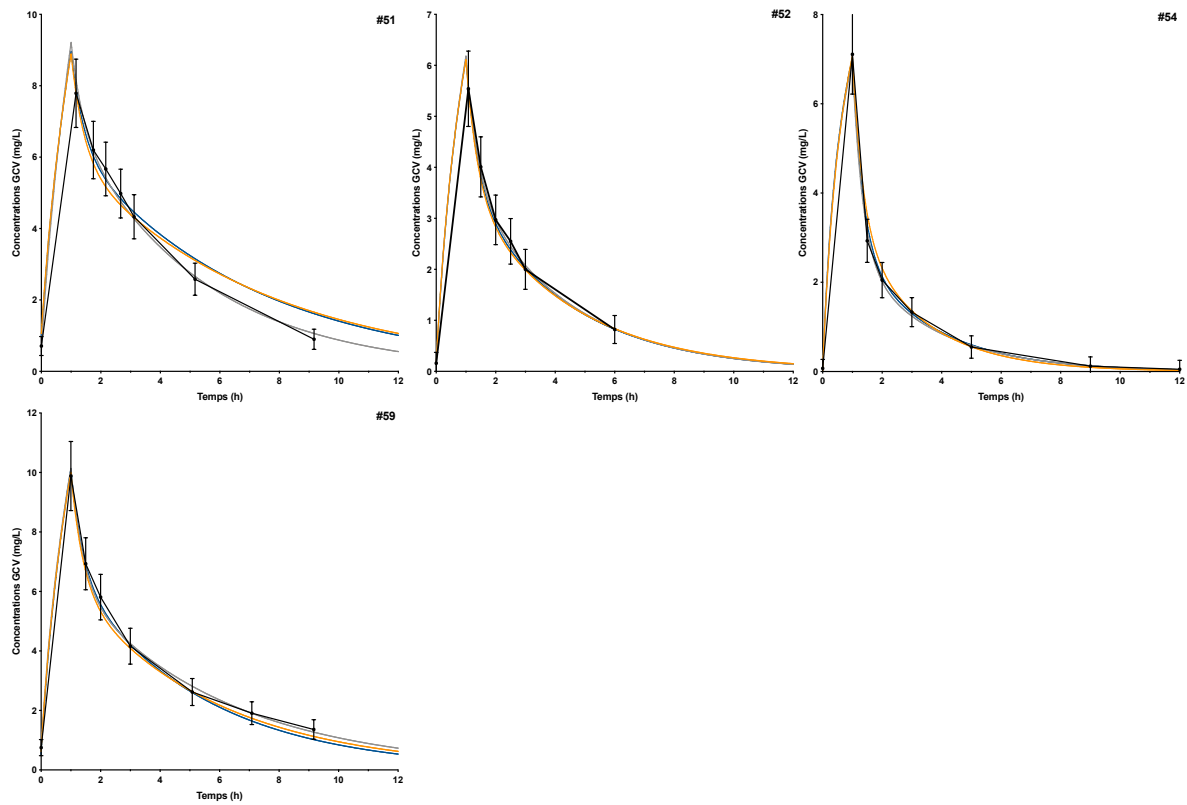


Concentrations observées en noir

Profils pharmacocinétiques individuels modélisés en utilisant l'estimateur bayésien à partir de toutes les concentrations (gris), LSS 3 points (bleu), LSS 2 points (orange).

Annexe 4.2. Cinétiques de GCV IV dans la base de développement

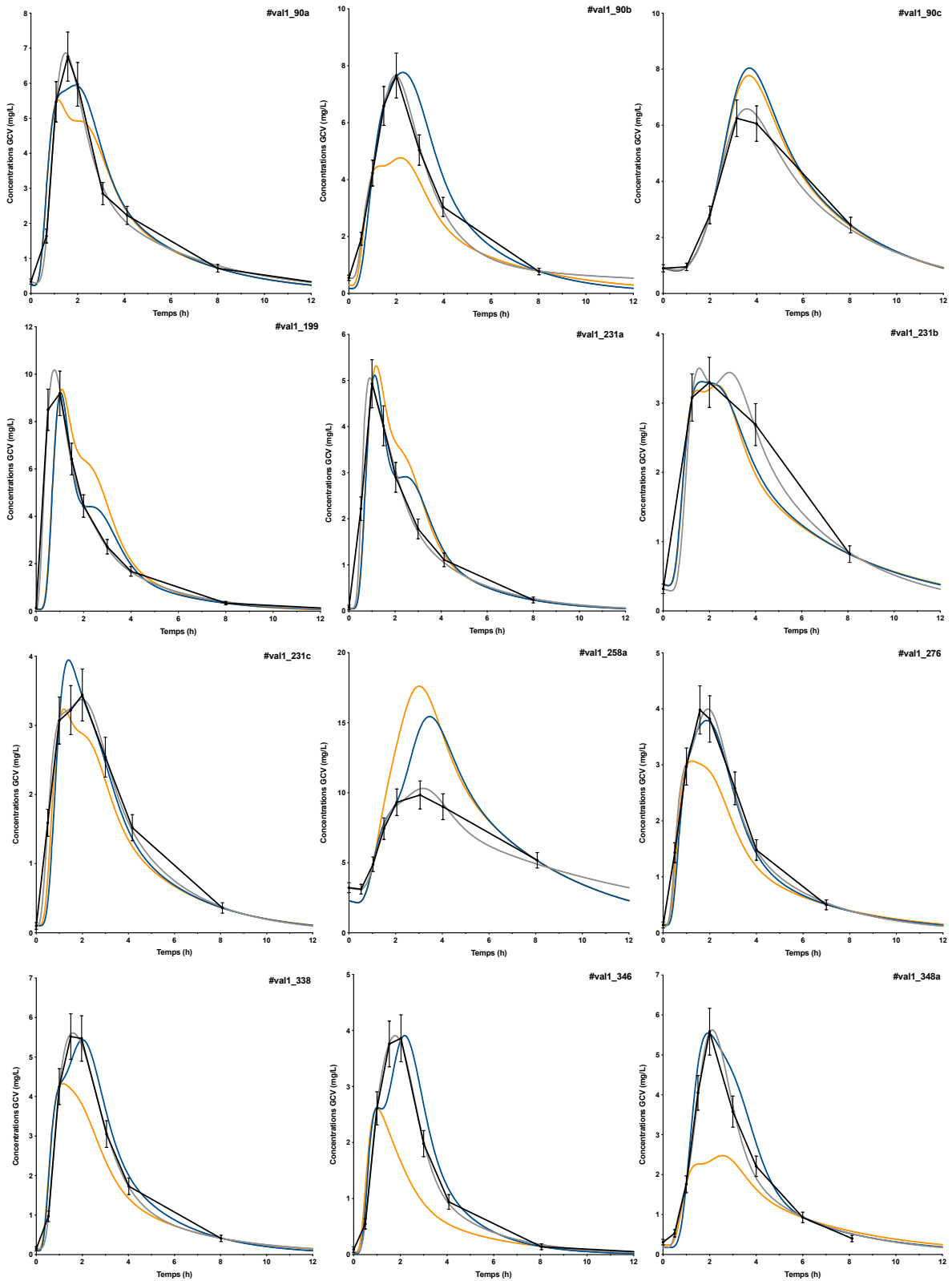


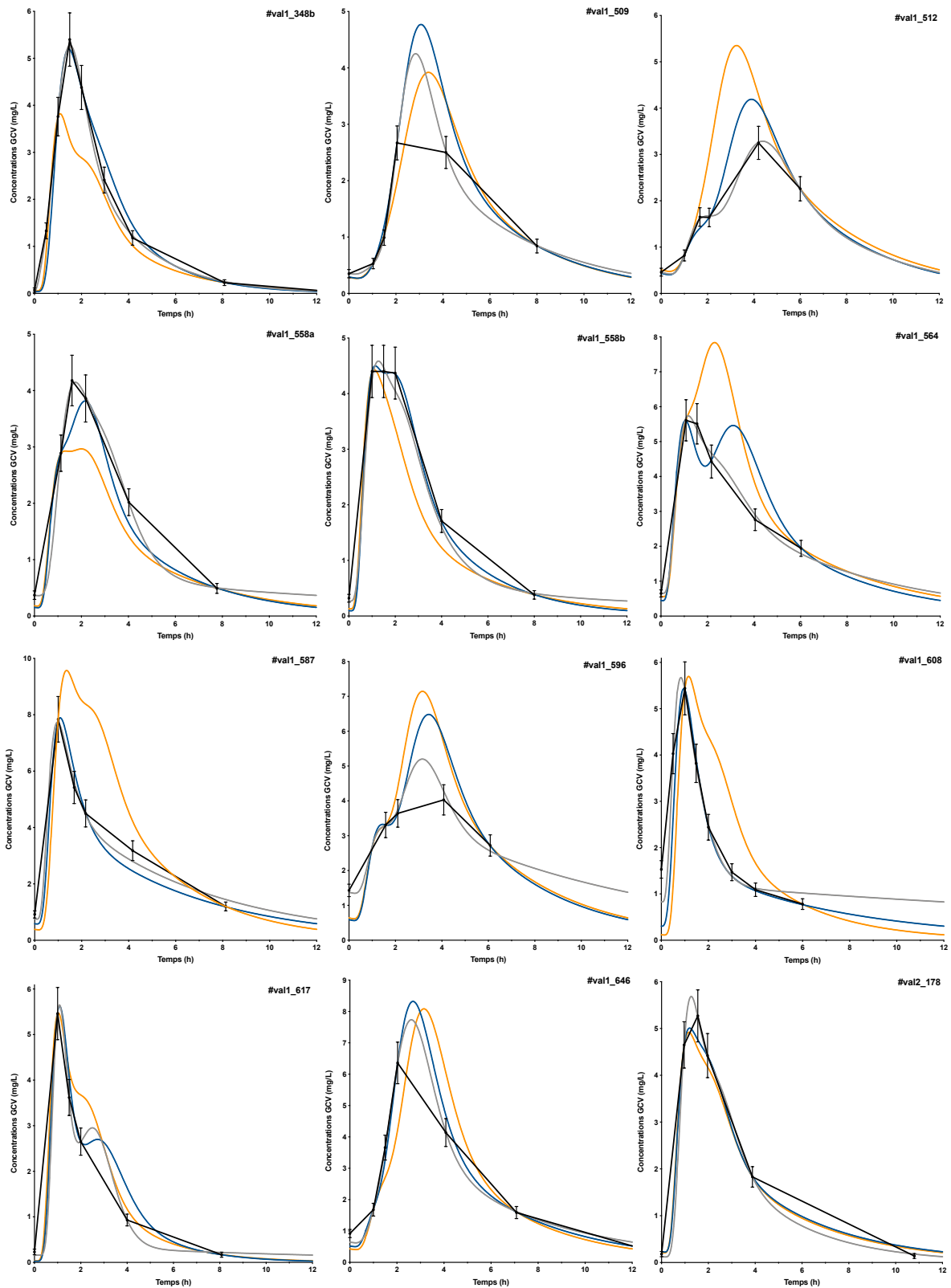


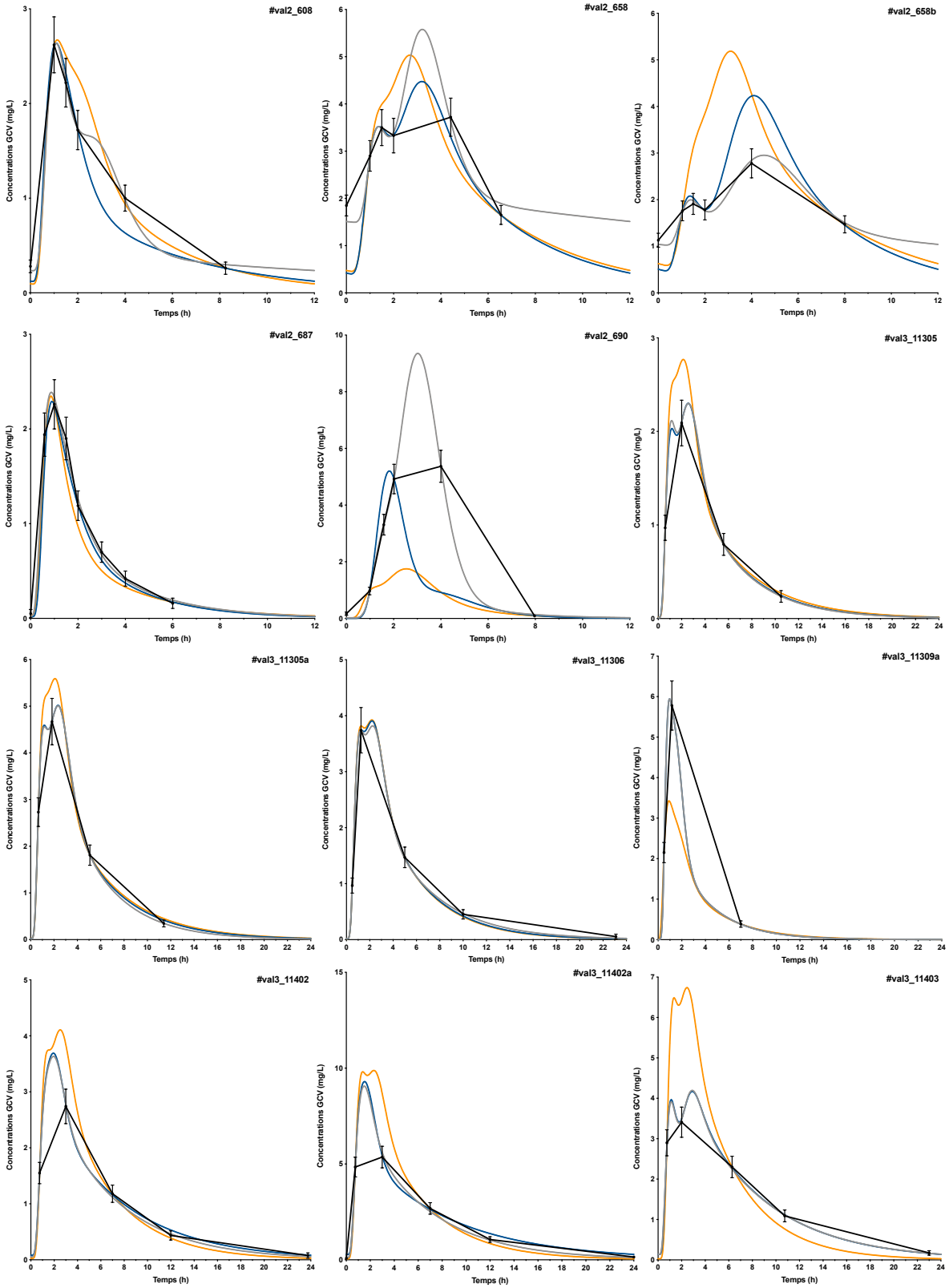
Concentrations observées en noir.

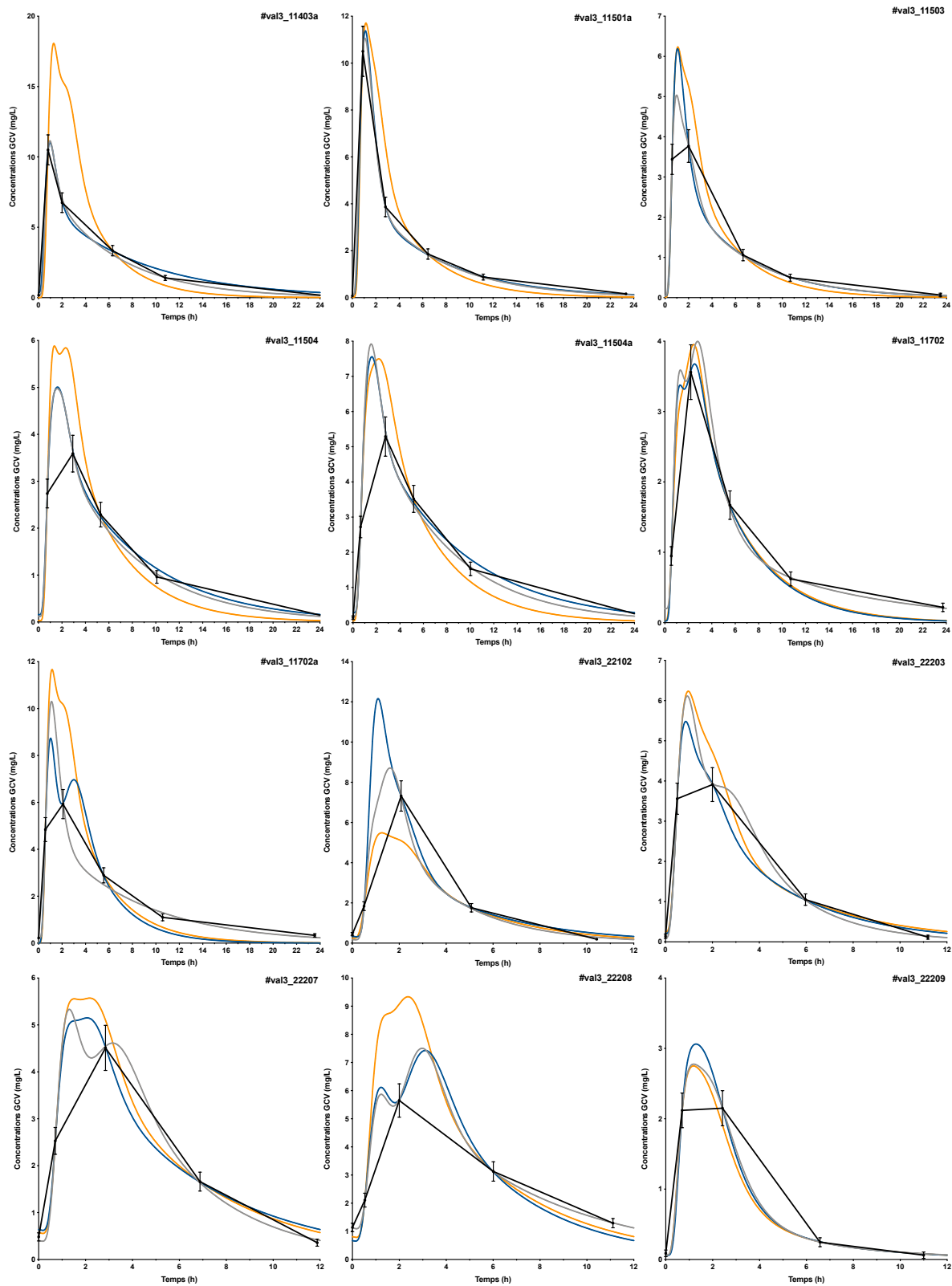
Profils pharmacocinétiques individuels modélisés en utilisant l'estimateur bayésien à partir de toutes les concentrations (gris), LSS 3 points (bleu), LSS 2 points (orange).

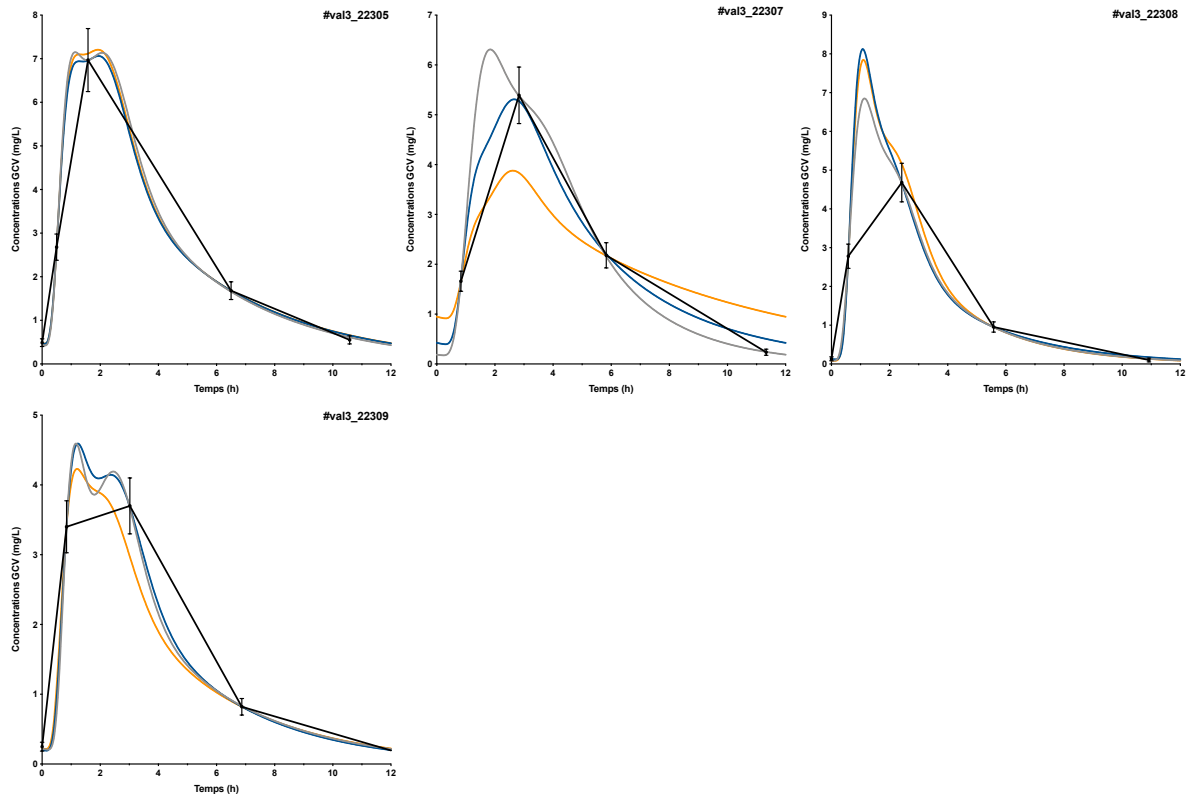
Annexe 4.3. Cinétiques de VGCV dans les bases de validation







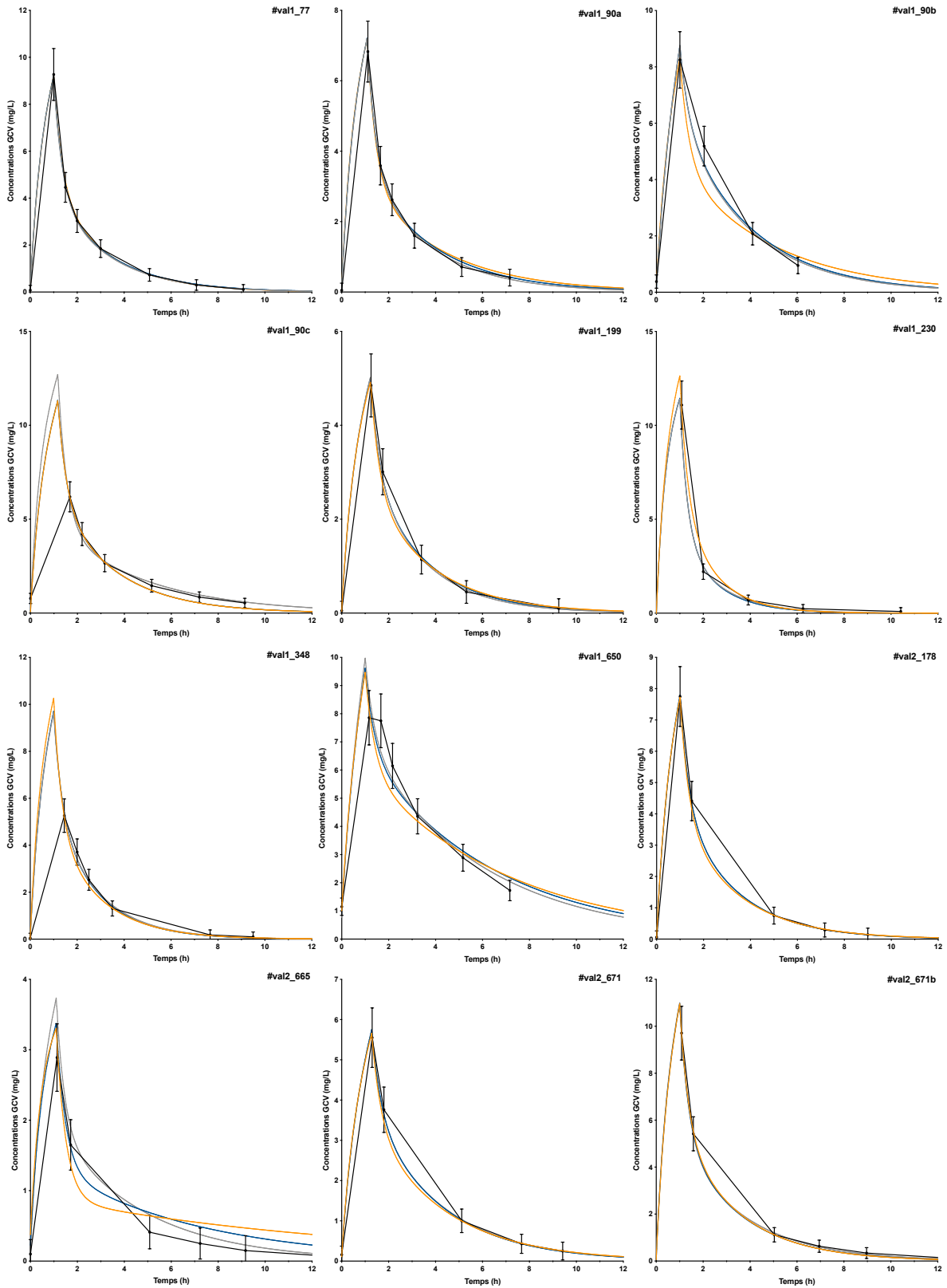


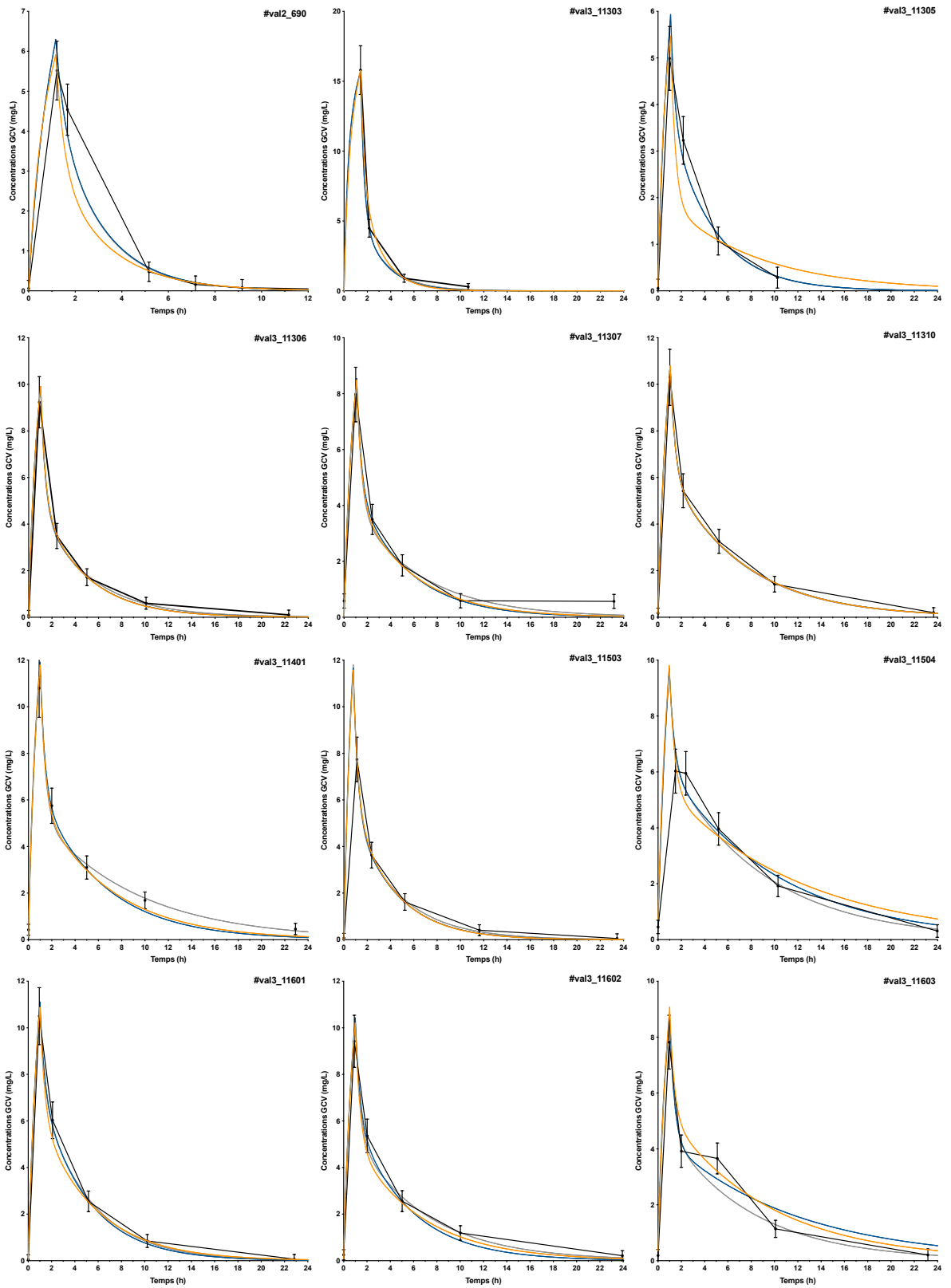


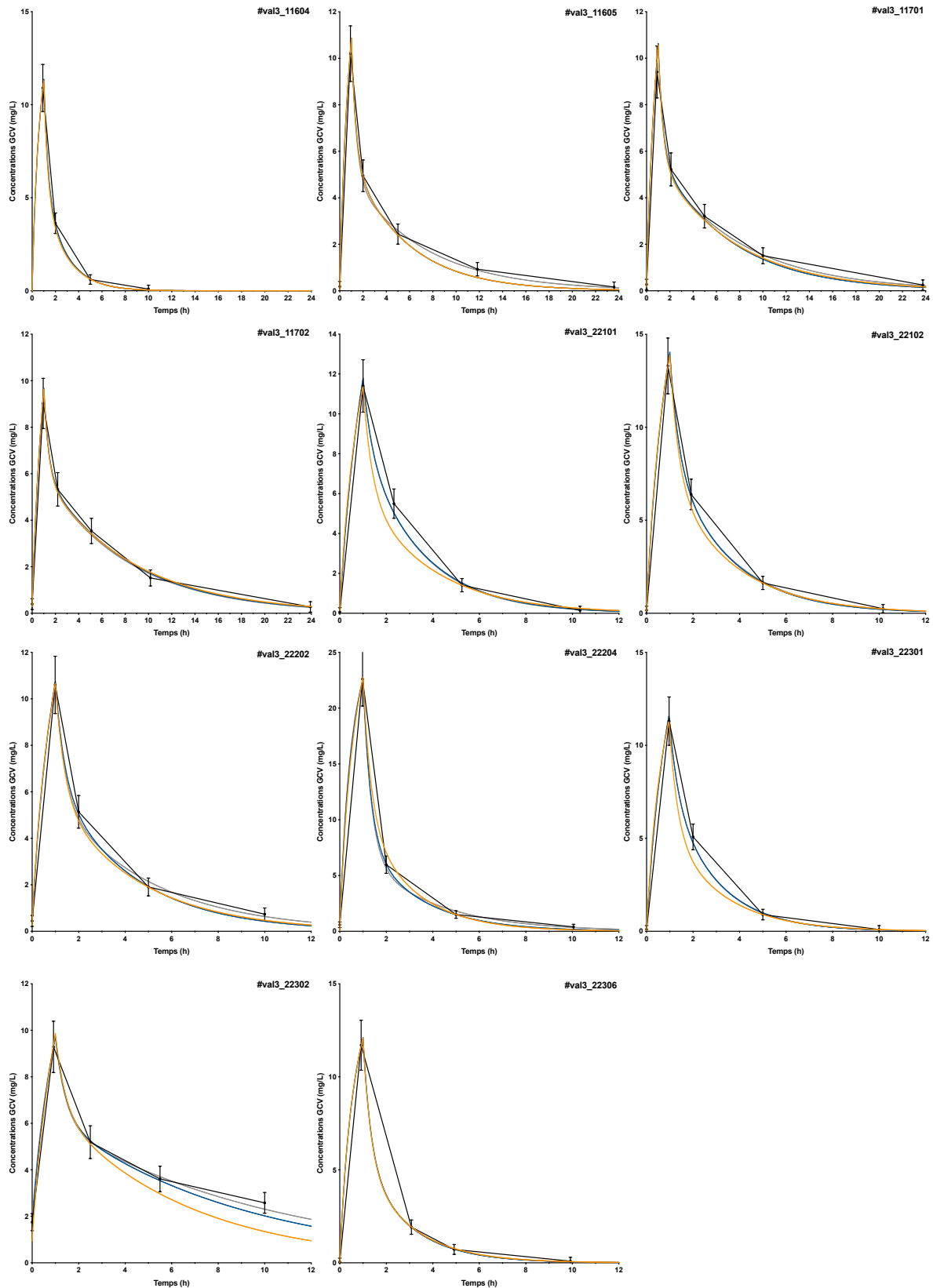
Concentrations observées en noir.

Profils pharmacocinétiques individuels modélisés en utilisant l'estimateur bayésien à partir de toutes les concentrations (gris), LSS 3 points (bleu), LSS 2 points (orange).

Annexe 4.4. Cinétiques de GCV IV dans les bases de validation








Concentrations observées en noir

Profils pharmacocinétiques individuels modélisés en utilisant l'estimateur bayésien à partir de toutes les concentrations (gris), LSS 3 points (bleu), LSS 2 points (orange).

Annexe 5. Interface développée pour le STP du GCV

Annexe 5.1. Formulaire de saisie

Suivi thérapeutique pharmacologique du Ganciclovir

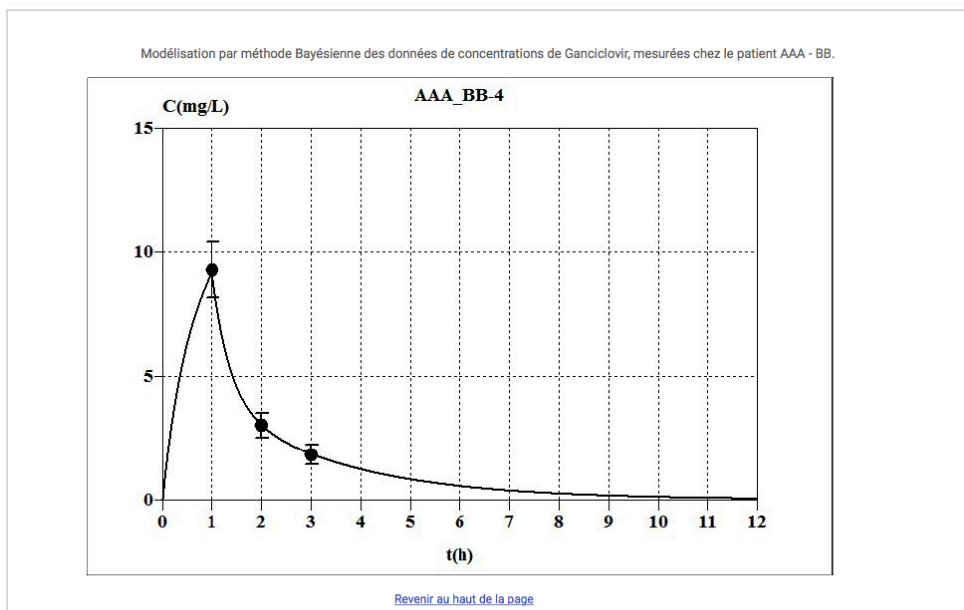
Centre concerné : Nom du centre : <input type="text" value="Limoges/CHU"/>	Identifiant: Id-N : <input type="text"/> Id-P : <input type="text"/> Né(e) : <input type="text"/> Sexe: <input type="text" value="[SEXE]"/> Taille (cm) : <input type="text"/> Poids (kg) : <input type="text"/> Identifiant patient: <input type="text"/> <input checked="" type="radio"/> Greffe de moelle <input type="radio"/> Greffe d'organe
Informations sur le traitement Type d'administration : <input checked="" type="radio"/> Oral <input type="radio"/> I.V. <input checked="" type="radio"/> Comprimé <input type="radio"/> Solution buvable Dose administrée (mg) : <input type="text"/> Durée perfusion (minutes) : <input type="text"/> Interdose (h) : <input type="text"/> Créatinine (µmol/L) : <input type="text"/> Date du début du traitement: <input type="text"/> Date et heure de la dernière prise : <input type="text"/>	
Prélèvements Prélèvement n° 1 (date et heure): <input type="text"/> Concentration 1: <input type="text"/>  <input type="button" value="AJOUTER UN PRÉLÈVEMENT"/>	
Indiquez nous votre e-mail : <input type="text" value="benedict.e.franck@unilim.fr"/>	
Indiquez un éventuel commentaire concernant cette demande : <input type="text"/>	
<input type="button" value="EFFACER"/>	<input type="button" value="ENVOYER LA DEMANDE"/>

Annexe 5.2. Exemple de résultats rendus

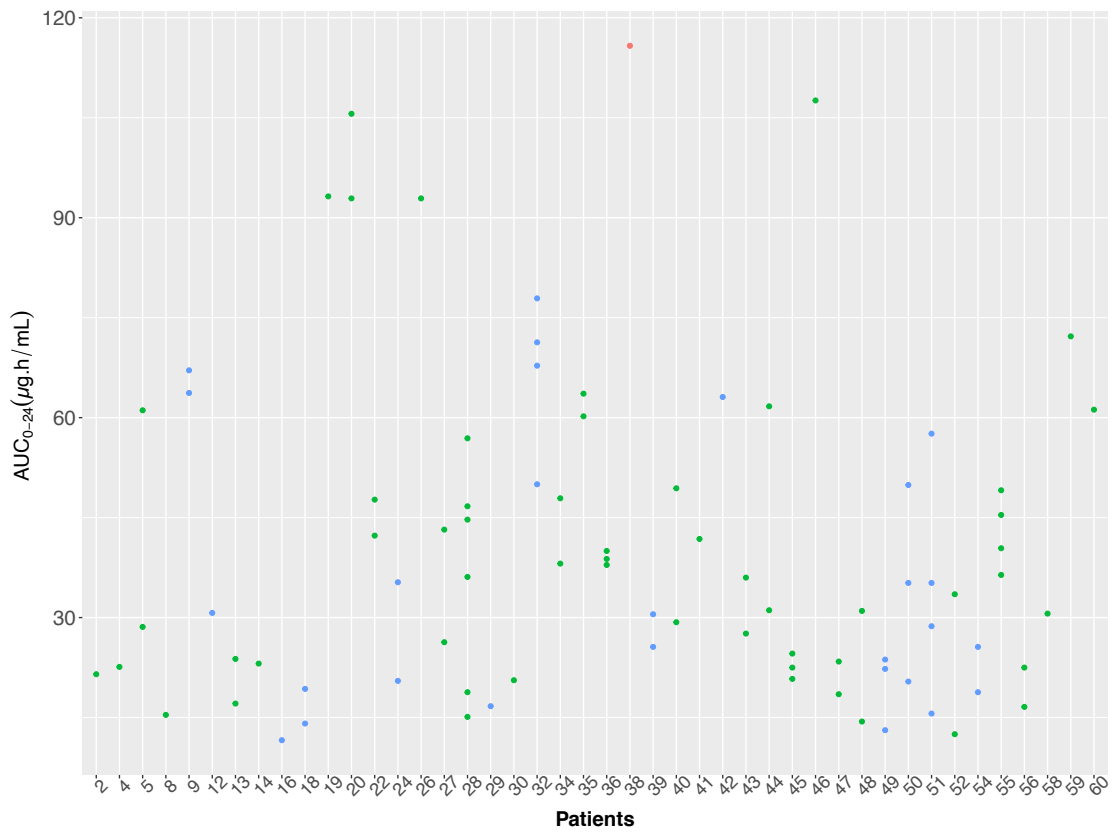
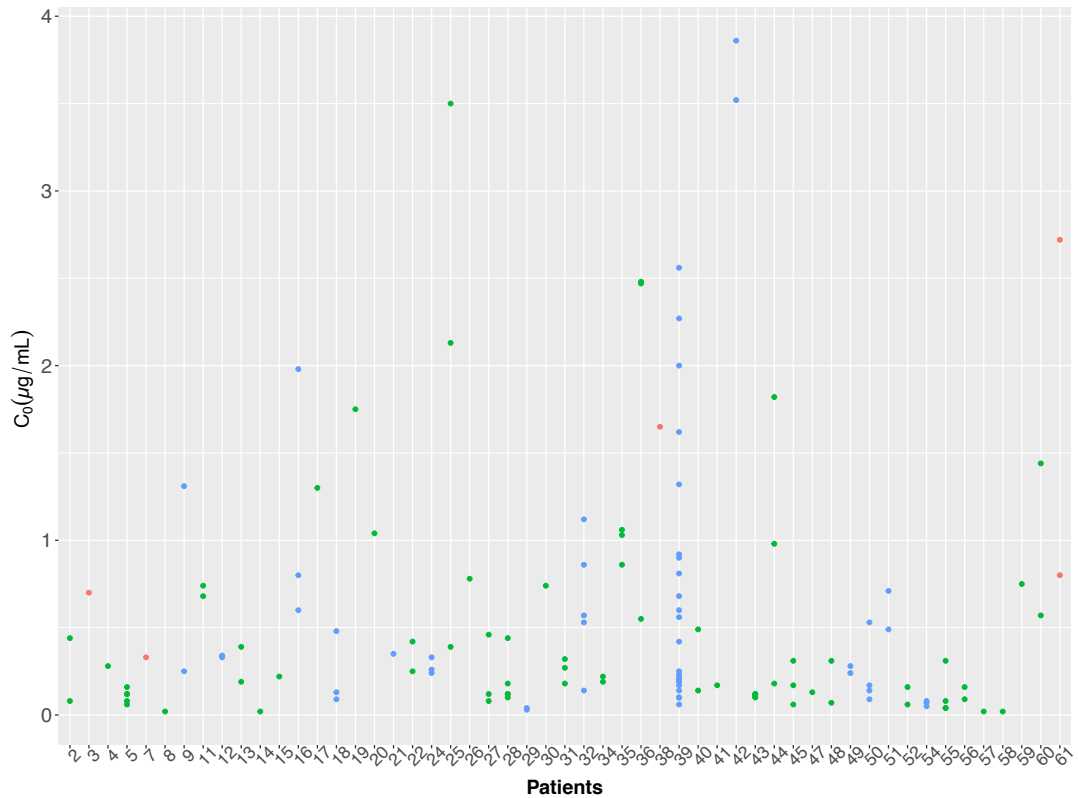
SUIVI THÉRAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU GANCICLOVIR	
Identification	
Identifiant:	AAA BB 123456
	01/11/2012
Sexe	Féminin
Taille	125 cm
Poids	35 kg
<input type="radio"/> Greffe de moelle <input checked="" type="radio"/> Greffe d'organe	
Informations du demandeur	
Email :	benedicte.franck@unilim.fr
Commentaires:	

Informations sur le traitement		Aller à la demande n°5	EXPORT
Type d'administration :	<input type="radio"/> Oral <input checked="" type="radio"/> I.V.		
Dose administrée (mg) :	<u>125</u>	Durée perfusion (minutes): 60	Interdose (h): 12 Créatinine (µmol/L): 33,000
Date du début du traitement:	10/04/2020	Date et heure de la dernière prise : 14/04/2020 15:00	
Prélèvement n°1	14/04/2020 16:00	Concentration n°1 (mg/L)	9.27 AJOUTER UN PRÉLÈVEMENT
Prélèvement n°2	14/04/2020 17:00	Concentration n°2 (mg/L)	3.03
Prélèvement n°3	14/04/2020 18:00	Concentration n°3 (mg/L)	1.84

Résultats interprétés par : - 00:00:00		Demande du 08/09/2020 - 09:31:45
Délai entre début traitement et dosage	4 jours	
Cmin estimée par méthode Bayésienne	0.05 mg/L	
C max estimée par méthode Bayésienne	9.21 mg/L	
AUC (0-24h) estimée par méthode Bayésienne	35.36 h.mg/L	
Posologie actuelle (par prise)	125 mg	
Posologie estimée pour une AUC de 40 h.mg/L	140 mg	
Posologie estimée pour une AUC de 60 h.mg/L	210 mg	
Nombre de prise par jour	2	
CL	7.0706	
V1	6.1722	
T1/2 (1)	0.2452	
T1/2 (2)	1.7039	



Annexe 6. Concentrations résiduelles et AUC_{0-24h} des patients en fonction de leur statut de réponse



En rouge les patients non répondeurs, en bleu les répondeurs, en vert les répondeurs-rechuteurs

Modélisations pharmacocinétique et pharmacodynamique du ganciclovir en greffe d'organes solides et greffe de cellules souches hématopoïétiques en pédiatrie

Le ganciclovir (GCV) et sa prodrogue, le valganciclovir (VGCV), sont les traitements de première intention de l'infection et de la maladie à Cytomégalovirus chez les patients transplantés. Peu d'études se sont intéressées à la pharmacocinétique et aucune aux relations exposition-efficacité ou exposition-toxicité du ganciclovir et du valganciclovir chez les enfants transplantés et le meilleur marqueur d'exposition pour le suivi thérapeutique pharmacologique demeure controversé. L'objectif de cette thèse est donc d'étudier la pharmacocinétique, les relations exposition-effets et de développer des estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités du ganciclovir en greffe pédiatrique. Le modèle de pharmacocinétique de population développé et les simulations réalisées ont montré une forte variabilité interindividuelle et une faible probabilité d'atteinte de la cible actuellement en vigueur, justifiant l'importance du suivi thérapeutique pharmacologique. Des schémas posologiques basés sur le poids et stratifié par groupe de clairance de la créatinine et groupe d'âge des patients ont été proposés. Des estimateurs bayésiens basés sur des stratégies de prélèvements limités en 3 points (1h, 2h et 6h après l'administration du VGCV et 1h, 2h, 3h après l'administration de GCV IV) ont été développés et validés, et permettent de prédire précisément l' AUC_{0-24h} du GCV. Une interface permettant son utilisation en routine a également été développée. Enfin, la relation entre exposition au ganciclovir (AUC_{0-24h} et concentration résiduelle) et la négativation de la charge virale en traitement préemptif ou l'apparition d'une leucopénie a été étudiée par modèle joint. Seule une association, non pertinente cliniquement, entre l'augmentation des concentrations résiduelles et l'augmentation du temps nécessaire à la négativation de la charge virale a été mise en évidence.

Mots-clés : Ganciclovir, Pharmacocinétique, Pharmacodynamie, Pédiatrie

Pharmacokinetics and pharmacodynamics modeling of ganciclovir in pediatric solid organ and stem cell transplant recipients

Ganciclovir (GCV) and its prodrug valganciclovir (VGCV) are first choice drugs for the prevention and treatment of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. Only a few studies on the pharmacokinetics and none on the exposure/efficacy or exposure/safety relationships of ganciclovir and valganciclovir in pediatric transplant recipients have been published so far and there are still controversies about the exposure parameter to use for therapeutic drug monitoring. The objectives of this thesis are to assess the pharmacokinetics, pharmacodynamics and to develop Bayesian estimators based on limited sampling strategies of ganciclovir in pediatric transplant recipients. A population pharmacokinetics model was developed and Monte Carlo simulations were performed and showed a high interindividual variability and a low probability of target attainment, warranted the therapeutic drug monitoring of ganciclovir. Weight-based dosing regimens were proposed across 4 age groups and across 5 creatinine clearance groups. Bayesian estimators based on 3 points limited sampling strategies (1h, 2h, 6h after enteral VGCV and 1h, 2h, 3h IV GCV) were then developed and validated and showed good performances and accurately determine GCV AUC_{0-24h} . Finally, the relationships between exposure (AUC_{0-24h} and trough concentration) and the negativation of CMV viral load in preemptive therapy or leukopenia were assessed using joint models. A relationship between the increase of trough concentration and the increase of time to viral clearance was shown.

Keywords: Ganciclovir, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Pediatrics

