

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

letermovir

PREVYMIS 240 et 480 mg,

comprimé pelliculé et solution à diluer pour perfusion

Extension d'indication

Adopté par la Commission de la transparence le 14 février 2024

- Antiviral
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+].**

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>PREVYMIS (letermovir) est une option thérapeutique dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+]. Son utilisation doit débuter au plus tard 7 jours post-greffe et doit se poursuivre jusqu'à 200 jours post-greffe. La dose quotidienne administrée doit être de 480 mg ou de 240 mg en cas de co-administration avec la ciclosporine.</p> <p>La Commission rappelle que dans ces situations de greffe rénale, une prophylaxie contre les infections aux virus de l'herpès simplex (HSV) ou virus varicelle-zona (VZV) est nécessaire en cas de recours au letermovir en raison de son spectre étroit ciblant uniquement le cytomégalovirus (CMV).</p> <p>Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.</p>
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">- du besoin médical partiellement couvert chez des patients adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+] dans le cadre d'une prophylaxie de la maladie à CMV ;

- de la non-infériorité démontrée du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52^{ème} semaine post-greffe rénale (critère de jugement principal) dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] : 10,4 % (30/289) versus 11,8 % (35/297), soit une différence ajustée = -1,4 % (IC_{95%} = [-6,5 ; 3,8]) ;
- d'un profil de tolérance relativement favorable en raison d'un moindre risque de leucopénie et de neutropénie (facteurs de risque d'infection à CMV et à d'autres pathogènes) par rapport au valganciclovir ;
- d'une barrière génétique de résistance du letermovir qui semble convaincante (faible taux de résistance) et d'une absence de résistance croisée avec les autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;

mais :


- de l'absence de démonstration d'une supériorité du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52^{ème} semaine post-greffe rénale dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] ;
- de l'absence de démonstration d'une amélioration du délai d'apparition de la maladie à CMV du letermovir par rapport au valganciclovir, après un suivi de 52 semaines post-greffe rénale ;

la Commission considère que PREVYMIS (letermovir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**) dans la stratégie de prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+].

Population cible	La population cible est estimée à 1 000 patients/an.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	16
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	17
4. Discussion	17
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	18
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	18
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	19
5.3 Service Médical Rendu	19
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	21
5.7 Autres recommandations de la Commission	21

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« PREVMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au CMV ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux. »</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Ietermovir (J05AX18)</p> <p>PREVMIS 240 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – 28 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 301 272 3 0) <p>PREVMIS 240 mg, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 12 ml (CIP : 34009 301 272 5 4) <p>PREVMIS 480 mg, comprimé pelliculé</p> <ul style="list-style-type: none"> – 28 plaquettes aluminium de 1 comprimé (CIP : 34009 301 272 4 7) <p>PREVMIS 480 mg, solution à diluer pour perfusion</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre de 24 ml (CIP : 34009 301 272 6 1)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	MSD FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 8 janvier 2018</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 15 novembre 2023 : Extension d'indication en prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs pour le CMV ayant reçu une greffe rénale provenant d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-]. <p>Plan de gestion des risques : Oui</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<ul style="list-style-type: none"> – Conditions de prescription et de délivrance <ul style="list-style-type: none"> • Liste I • Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) – Statut particulier <ul style="list-style-type: none"> • Médicament orphelin (15 avril 2011)
Posologie dans l'indication évaluée	<p>« PREVMIS doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ou une greffe rénale.</p> <p>PREVMIS comprimé pelliculé et solution à diluer pour perfusion peuvent être utilisés de manière interchangeable, à la discrétion du médecin, et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.</p> <p>La dose recommandée de PREVMIS est un comprimé à 480 mg une fois par jour.</p> <p>Greffe rénale</p> <p>PREVMIS doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivie jusqu'à 200 jours post-greffe. »</p>

	En cas de co-administration avec la ciclosporine, la dose quotidienne de letermovir doit être réduite de moitié, soit 240 mg une fois par jour. Pour plus de précision, veuillez consulter le RCP en vigueur.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antiviral à action directe.
Mécanisme d'action	Le letermovir inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, indispensable au clivage et à l'assemblage de l'ADN viral des descendants. Le letermovir affecte la formation d'unités génomiques de bonne longueur et interfère avec la maturation des virions.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : PREVMIS (letermovir) bénéficie d'une AMM dans l'indication « prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie chez les adultes séropositifs pour le CMV [R+] ayant reçu une allogreffe rénale ». Cependant, PREVMIS (letermovir) n'est pas pris en charge dans les autres pays européens (hors France). – Pour les Etats-Unis : une AMM a été octroyée le 8 novembre 2017 dans l'indication : « prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV [R+] ayant bénéficié d'une allogreffe-CSH ». Une nouvelle indication a été approuvée le 6 juin 2023 par la FDA dans le périmètre suivant : « prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes transplantés rénaux à haut risque [D+/R-] ».
Autres indications de l'AMM	PREVMIS (letermovir) est également indiqué dans « la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). » (Cf RCP pour le libellé d'indication de l'AMM)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué PREVMIS (letermovir) dans l'indication suivante « la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ». La Commission lui a octroyé un SMR important, un ISP et un ASMR IV dans la stratégie thérapeutique (Avis du 05/09/2018) ¹ .
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 14 février 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée²

Le cytomégalovirus (CMV) est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae* infectant spécifiquement l'espèce humaine. Les infections à CMV sont endémiques, cosmopolites et sans périodicité annuelle, avec une prévalence inversement corrélée au niveau socio-économique (environ 50 à 80 % chez

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à PREVMIS (letermovir). 05/09/2018. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2869231/fr/prevymis-letermovir-antiviral [Consulté le 10/01/2024].

² CMIT. Infections à cytomégalovirus. In E. PILLY 26e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 425427.

l'adulte dans les pays industrialisés et proche de 90 à 100 % dans certaines régions d'Afrique, d'Inde ou d'Amérique du Sud). La transmission est exclusivement interhumaine, le plus souvent via la salive, plus rarement par voie sexuelle ou d'autres liquides biologiques (urines, lait maternel...). La transmission peut également avoir lieu lors de réactivation avec passage du virus dans les différents liquides biologiques, dans un contexte souvent asymptomatique. Une contamination iatrogène peut survenir après transplantation d'organes ou greffe de cellules souches hématopoïétiques par le virus présent dans les produits du don.

L'acquisition du CMV est suivie d'une phase de dissémination sanguine transitoire ou virémie. Son tropisme cellulaire est large et il peut infecter tous les organes. Après la primo-infection, il persiste de façon latente et définitive (monocytes, polynucléaires neutrophiles, glandes salivaires, cellules épithéliales rénales, cellules endothéliales vasculaires) et peut ensuite se réactiver périodiquement. Des réinfections sont également possibles.

Les conséquences cliniques de l'infection à CMV dépendent du statut immunitaire : elles sont le plus souvent bénignes chez les individus immunocompétents (asymptomatique dans 90% des cas) mais peuvent être extrêmement sévères chez les patients immunodéprimés ou les receveurs de greffe. Par convention, une « infection à CMV » correspond à une réactivation asymptomatique et une « maladie à CMV » à une réactivation symptomatique responsable d'atteintes tissulaires, en particulier en cas de déficit immunitaire.

Le CMV représente également la première cause virale d'infection congénitale malformative, touchant 1 % des nouveau-nés, dont 12 % seront symptomatiques avec des séquelles à type de surdité ou de retard psychomoteur. Parmi les nouveau-nés asymptomatiques, 15 % développeront des séquelles dans les premières années de vie. Le CMV est également une cause majeure de surdité congénitale.

Les signes biologiques de primo-infection sont un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose et 10 à 15 % de lymphocytes atypiques (grandes cellules mononucléées à cytoplasme hyperbasophile), une neutropénie, une thrombopénie et une cytolysse hépatique.

Les infections de l'immunodéprimé sont le plus souvent disséminées, avec une atteinte d'un ou plusieurs organes. En l'absence de prévention ou de traitement, le pronostic vital et celui de la greffe sont menacés.

Chez les receveurs de greffe d'organe solide (GOS)

En l'absence de prévention, l'infection à CMV survient dans les 3 premiers mois post-greffe, période pendant laquelle l'immunosuppression est la plus forte. L'infection peut être asymptomatique ou se manifester par un tableau qui associe, a minima, une fièvre et une neutropénie, voire des lymphadénopathies ou une thrombocytopenie. La maladie est associée à l'atteinte d'un ou plusieurs organes, pouvant toucher l'organe transplanté (foie : hépatite cytolytique, cholangite ; poumon ou cœur-poumon : pneumopathie interstitielle) ou d'autres organes (colite, gastrite, pancréatite, néphrite, chorioretinite ou plus rarement méningoencéphalite). Du fait de ses effets indirects, pro inflammatoires et immunodépresseurs, l'infection à CMV favorise le rejet de greffe et les surinfections bactériennes et fongiques.

Le statut sérologique du receveur avant la greffe détermine l'incidence et la sévérité des maladies. Le risque majeur est représenté par un receveur séronégatif recevant un organe CMV positif (D+/R-) qui pourra donc développer une primo-infection dans 30 % des cas et une maladie à 1 an dans 17 à 24 % des cas. La transplantation d'un greffon CMV- ou CMV+ chez un receveur séropositif (D-/R+ ou D+/R+) pourra être associée à une réactivation d'une souche endogène ou à une infection par une souche exogène avec un risque d'infection de l'ordre de 17 % et de maladie de 6 à 12 % chez les D+/R+. Enfin, dans le cas d'une transplantation d'un organe de donneur séronégatif chez un receveur séronégatif (D-/R-), une contamination post-greffe (indépendante de la transplantation elle-même) peut

induire une primo-infection sévère mais moins fréquemment (> 6 % d'infection et risque de maladie à un an < 4 %).

Le risque de maladie à CMV dépend également d'autres facteurs tels que le type d'immunosuppression (utilisation de sérum anti-lymphocytaire), le type d'organe greffé (le poumon, l'intestin et le pancréas étant à plus haut risque) et une faible réponse immunitaire cellulaire spécifique anti-CMV.

L'utilisation croissante des traitements prophylactiques et préemptifs (initiés lors d'une infection, avant la maladie, lorsque la charge virale sanguine CMV devient détectable et augmente) contribue à retarder les premières manifestations cliniques de l'infection et à en diminuer la mortalité associée.

Cependant, en cas d'arrêt prématuré de la prophylaxie en l'absence de reconstitution immune, la maladie tardive à CMV peut également menacer le pronostic vital.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez le patient transplanté, différentes stratégies thérapeutiques peuvent être choisies en fonction des facteurs de risque du patient et des protocoles des centres :

- le **traitement prophylactique** est ciblé ou universel, administré après la greffe pendant 3 à 6 mois voire un an chez les patients à très haut risque de réactivation CMV (greffe pulmonaire, multi-organes) ;
- le **traitement préemptif (ou anticipé)** est une alternative à la prophylaxie qui permet de restreindre le nombre de patients traités. Il doit être prescrit avant l'apparition des symptômes quand une infection à CMV est mise en évidence. A l'heure actuelle, il n'y a pas de seuil consensuel pour l'initiation du traitement : pour les receveurs de GCSH, souvent dès la détection de la réplication virale ; pour les receveurs de GOS, il faut prendre en considération la cinétique de la charge virale : le traitement préemptif est recommandé devant une augmentation de 0,5 à 0,7 log₁₀ entre deux charges virales consécutives ;
- le **traitement curatif** en cas de maladie à CMV (syndrome à CMV ou maladie invasive). A l'issue de celui-ci une prophylaxie secondaire peut être envisagée selon le risque de récurrence, notamment en cas d'atteinte digestive.

Si la stratégie préemptive est choisie, une surveillance virologique régulière est nécessaire pendant les 3 premiers mois qui suivent la greffe. Lors d'un traitement prophylactique, en l'absence de signe clinique d'infection, la surveillance de la charge virale n'est pas systématiquement recommandée.

Greffe d'organe solide (GOS)

Le traitement prophylactique de l'infection ou de la maladie à CMV repose sur l'utilisation de ganciclovir (CYMEVAN et génériques), le valganciclovir (ROVALCYTE et génériques) ou le valaciclovir (ZELITREX) à hautes doses sur la base d'études randomisées. Le foscarnet (FOSCAVIR) étant réservé aux patients réfractaires³.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

³ Kotton CN et al. The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-931.

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur de l'ADN polymérase				
CYMEVAN (ganciclovir) Cheplapharm	CYMEVAN est indiqué dès la naissance pour la prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse)	20/10/1999	07/10/1998	ASMR I dans la stratégie thérapeutique.
GANCICLOVIR Sandoz	GANCICLOVIR SANDOZ est indiqué dès la naissance pour la prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse).	19/07/2017	Important	ASMR V par rapport au princeps CYMEVAN 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion déjà inscrit.
ROVALCYTE (valganciclovir) Roche SAS Et ses génériques Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva	ROVALCYTE 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 d'un donneur CMV-positif.	11/02/2004	Important	ASMR V par rapport à CYMEVAN formes orales dans une population limitée aux patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation à partir d'un donneur CMV-positif.
ZELITREX (valaciclovir) GlaxoSmithKline	ZELITREX est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent.	03/05/2017	Important	NA

A noter que les traitements suivants ne sont pas considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

- LIVTENCITY (maribavir) 200 mg, comprimé pelliculé (Takeda France) a été évalué par la CT et a obtenu un SMR important dans le périmètre suivant « traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV) réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet chez les patients adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS) » et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique⁴ ;
- FOSCAVIR (foscarnet sodique hexahydraté) 6 g/250 mL, solution pour perfusion (Medipha Santé) a été évalué par la CT et a obtenu un SMR important dans le périmètre suivant « traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé » et une ASMR II dans la stratégie thérapeutique⁵ ;
- CIDOFOVIR (cidofovir) 75 mg/mL, solution injectable (Emcure Pharmaceuticals LTD), bénéficie d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) en cas d'infection à CMV en situation

⁴ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à LIVTENCITY (maribavir). 15/02/2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3419170/fr/livtencity-maribavir-cmv [Consulté le 16/01/2024].

⁵ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à FOSCAVIR (foscarnet sodique hexahydraté). 20/11/2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3124155/fr/foscavir-foscarnet-sodique-hexahydrate [Consulté le 16/01/2024].

d'échec, de résistance ou d'intolérance au (val)ganciclovir et foscarnet chez les patients immunodéprimés⁶ ;

- CYTOTECT CP (immunoglobuline humaine CMV) 100 U/ml, solution pour perfusion (Biotest Pharma GmbH), bénéficie d'une AAC en cas de prophylaxie ou traitement d'une infection à cytomégalovirus dans les situations d'impasse thérapeutique (en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'échec/résistance aux antiviraux disponibles)⁷.

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

En conclusion, bien qu'il existe des antiviraux pour le traitement prophylactique de la maladie à cytomégalovirus (CMV), chez les patients séronégatifs pour le CMV et receveurs de greffe d'organe à partir d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-], le risque d'infection réfractaire avec ou sans résistance aux traitements anti-CMV est préoccupant. Aussi, du fait de la toxicité importante (leuco-neutropénie, néphrotoxicité, ...) de ces antiviraux, il persiste actuellement un besoin important à disposer de nouveaux antiviraux ayant des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de PREVMIS (letermovir) repose sur une étude clinique de phase III (MK-8228-002⁸), contrôlée contre valganciclovir, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est de démontrer la non-infériorité du letermovir par rapport au valganciclovir jusqu'à la 52^{ème} semaine post-greffe en termes d'efficacité, chez 589 patients adultes séronégatifs pour le CMV qui ont reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-].

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III (MK-8228-002⁸), contrôlée contre valganciclovir, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est de démontrer la non-infériorité du letermovir par rapport au valganciclovir jusqu'à la 52^{ème} semaine post-greffe en termes d'efficacité, chez 589 patients adultes séronégatifs pour le CMV qui ont reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-].

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Âge ≥ 18 ans ;

⁶ ANSM. Autorisation d'Accès Compassionnel relatif à la spécialité CIDOFOVIR EMCURE PHARMACEUTICALS LTD. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/cidofovir#> [Consulté le 10/01/2024].

⁷ ANSM. Autorisation d'Accès Compassionnel relatif à la spécialité CYTOTECT CP BIOTEST PHARMA GMBH. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/cytotect-cp-biotest#> [Consulté le 10/01/2024].

⁸ Limaye AP et al. Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Jul 3;330(1):33-42.

- Receveur de statut sérologique négatif pour le CMV [R-] documenté dans les 90 jours précédant la randomisation ;
- Prévision d'une allogreffe rénale primaire ou secondaire d'un donneur séropositif au CMV⁹ [D+] au moment de la sélection ET réception d'une allogreffe rénale primaire ou secondaire d'un donneur ayant des IgG CMV [D+] documenté au moment de la randomisation ;
- Randomisation du patient entre J0 (jour de la greffe) et J7 post-greffe rénale.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Patient recevant une greffe de plusieurs organes (par exemple : greffe rein-pancréas, double greffe rénale, c'est-à-dire la greffe simultanée de deux reins du même donneur au même receveur, ...)
- Antécédents de greffe d'organe solide ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- Antécédents de maladie à CMV ou suspicion de maladie à CMV dans les 6 mois précédant la randomisation ;
- Hypersensibilité suspectée ou connue à l'un des composants actifs ou inactifs des formulations du letermovir (LET), le valganciclovir (VGCV), le ganciclovir (GCV), et/ou l'aciclovir (ACV) ;
- Atteinte rénale au moment de la randomisation :
 - Dialyse ou plasmaphérèse,
 - Fonction rénale post-greffe mesurée par la clairance de la créatinine (ClCr) évaluée à ≤ 10 mL/min,
- Atteinte hépatique avec un score Child-Pugh de classe C (synonyme d'insuffisance hépatique sévère),
- Patient ayant une insuffisance hépatique modérée ET une insuffisance rénale modérée à sévère au moment de la randomisation ;
- Administration dans les 30 jours précédant la randomisation ou prévision d'administration au cours de l'étude d'un des traitements anti-CMV (anticorps IgG ou médicamenteux) suivants :
 - Cidofovir,
 - Globuline hyper-immune CMV,
 - Tout agent antiviral ou thérapie biologique expérimentale pour le CMV ;
- Administration dans les 7 jours précédant la randomisation ou prévision d'administration au cours de l'étude d'un des traitements médicamenteux anti-CMV suivants :
 - Letermovir (LET)¹⁰,
 - Ganciclovir (GCV)¹⁰,
 - Valganciclovir (VGCV)¹⁰,
 - Foscarnet,
 - Aciclovir (ACV) aux doses $> 3\ 200$ mg par jour *per os* ou > 25 mg/kg par jour en IV,
 - Valaciclovir >3 g par jour, *per os*,
 - Famciclovir $>1\ 500$ mg par jour *per os*.

Les patients ont débuté les traitements de l'étude dans les 7 jours suivant leur greffe. La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 28 semaines post-greffe avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 52 semaines (soit environ 12 mois après leur greffe) pour évaluer l'apparition tardive de maladie à CMV et d'ADN-émie (détection de l'ADN du CMV dans le plasma).

⁹ Un donneur séropositif uniquement parce qu'il a reçu une transfusion de CMV séropositif immédiatement avant le don d'organe n'a pas été considéré comme un donneur [D+] dans cette étude.

¹⁰ L'exclusion du LET, du GCV et du VGCV s'appliquait à leur utilisation antérieure et à l'absence d'utilisation supplémentaire en non-aveugle, en dehors du contexte de l'étude.

L'étude a débuté le 16 avril 2018 (1^{er} patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 27 juillet 2022 (date du *cut-off*).

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe expérimental** (n = 300) : letermovir, 480 mg (ou 2x 240 mg) une fois par jour, par voie orale, de J1 à la semaine 28. En cas de traitement concomitant par cyclosporine A, la dose de letermovir était réduite à 240 mg une fois par jour ;
- **Groupe contrôle** (n = 300) : valganciclovir, 900 mg une fois par jour, par voie orale, de J1 à la semaine 28.

Une prophylaxie contre le virus de l'herpès simplex (VHS) et le virus varicelle-zona (VVZ) par aciclovir (400 mg x 2/ jour, par voie orale) a été instaurée chez les patients du groupe expérimental. Pour préserver le caractère du double insu de l'étude, un placebo d'aciclovir par voie orale a été donné aux patients du groupe contrôle.

La randomisation a été stratifiée selon l'utilisation ou non d'un traitement anti-lymphocytaire hautement cytolytique.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la proportion de patients atteints d'une maladie à CMV avérée jusqu'à 52 semaines post-greffe confirmée par un comité de sélection indépendant.

Une hypothèse de non-infériorité du letermovir par rapport au valganciclovir a été testée. En cas de succès, une hypothèse de supériorité sera vérifiée.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha ont été :

- La proportion de patients atteints d'une maladie à CMV confirmée jusqu'à 28 semaines post-greffe ;
- Le délai d'apparition de la maladie à CMV avérée jusqu'à 52 semaines post-greffe.

Les autres critères de jugement secondaires sans contrôle du risque alpha (critères exploratoires) ont été notamment :

- La proportion de patients ayant une ADNémie CMV quantifiable mesurée par le laboratoire central 28 semaines et 52 semaines post-greffe ;
- La proportion de patients ayant développé une leucopénie et une neutropénie pendant la phase de traitement ;
- La proportion de patients ayant eu un dysfonctionnement et/ou un rejet de l'allogreffe jusqu'à 28 semaines et 52 semaines post-greffe ;
- Une résistance antivirale au letermovir en cas d'échec de la prophylaxie jusqu'à 52 semaines post-greffe ;
- Une relation entre le génotype de la glycoprotéine B (gB) du CMV et la réponse aux traitements administrés, déterminée par séquençage de l'ADN du gène UL55 du CMV dans des échantillons de plasma prélevés chez des patients répondant aux critères d'une maladie à CMV confirmée ou chez lesquels le traitement à l'étude a été interrompu et un traitement au CMV a été instauré ;
- Une relation entre la variation génétique et la réponse au(x) traitement(s) administré(s), et les mécanismes de la maladie évaluée par analyses génétiques du génome humain et des gènes SLCO1B1 (OATP1B1) et UGT1A1 ;

- La tolérance ;
- La qualité de vie jusqu'à 52 semaines post-greffe mesurée par les scores EQ-5D avec échelle visuelle analogique (EVA) et SF-36.

Population de l'étude

Un total de 601 patients a été randomisé et 589 ont reçu au moins une dose de traitement :

- 292 dans le groupe letermovir (LET) ;
- 297 dans le groupe valganciclovir (VGCV).

Les principales caractéristiques démographiques et de transplantation des patients ont été comparables entre les 2 groupes. L'âge médian des patients a été de 51 ans (min-max : 18 – 82) dont 17,5 % (103/589) des patients âgés de 65 ans et plus. La majorité des patients étaient de sexe masculin (71,6 %, [422/589]). Près de la moitié (46,2 %, [272/589]) de la population à l'étude a eu recours à une immunothérapie anti-lymphocytaire. Les principales raisons ayant mené à la décision d'une greffe rénale ont été : la maladie rénale kystique congénitale (17,3 %, [102/589]), l'hypertension artérielle (16,1 % [95/589]), la néphropathie diabétique (14,4 %, [85/589]), la glomérulonéphrite (11,4 % [67/589]) et la néphropathie à IgA (10,5 %, [62/589]).

Seul un patient de l'étude était séropositif au CMV et a été randomisé dans le groupe letermovir. Tous les donneurs de greffon rénal étaient séropositif au CMV dans cette étude.

La majorité des greffons était issus de donneurs décédés (59,9 %, [353/589]). Le greffon était apparenté HLA chez 20,4 % (120/589) des donneurs et non apparenté HLA chez 19,7 % (1116/589) des donneurs. Le délai médian entre la greffe et l'administration de la 1^{ère} dose de traitement à l'étude a été de 5 jours (min-max : 1 – 8) dans chacun des deux groupes.

Résultats sur le critère de jugement principal

Dans la population *Full Analysis Set* (FAS)¹¹, la proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la semaine 52 post-greffe a été de : 10,4 % (30/289) dans le groupe LET versus 11,8 % (35/297) dans le groupe VGCV, différence ajustée = -1,4 % (IC_{95%} = [-6,5 ; 3,8]). L'hypothèse de non-infériorité du LET par rapport au VGCV a été vérifiée car la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à la limite de non-infériorité fixée à 10 %.

Les principales raisons de l'échec au critère de jugement principal ont été la survenue d'un syndrome à CMV chez 8,3 % (24/289) des patients du groupe LET et 11,4 % (34/297) des patients du groupe VGCV ; et la survenue d'une maladie à CMV de l'organe terminal chez 2,1 % (6/289) des patients du groupe LET et 0,3 % (1/297) des patients du groupe VGCV.

A noter que l'hypothèse de supériorité sur le critère de jugement principale (proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la semaine 52 post-greffe) n'a pas été testée, bien qu'elle soit prévue au protocole.

Résultats sur les critères de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

Dans la population FAS, la proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la semaine 28 post-greffe a été de : 0,0 % (0/289) dans le groupe LET versus 1,7 % (5/297) dans le groupe VGCV, différence ajustée = -1,7 % (IC_{95%} = [-3,4 ; 0,1]).

¹¹ La population *Full analysis set* (FAS) comprend tous les patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude, ayant un statut sérologique D+/R-, et n'ayant aucune charge virale (ADN CMV) détectable mesurée par le laboratoire central au jour 1.

La principale raison de l'échec au critère de jugement secondaire hiérarchisé a été la survenue d'un syndrome à CMV chez 1,7 % (5/297) des patients du groupe VGCV.

Dans la population FAS, le délai d'apparition de la maladie à CMV a été comparable entre les deux groupes. Sur la base d'un nombre d'événements de maladie à CMV survenue à S52 post-greffe de 10,4 % (30/289) dans le groupe LET versus 11,8 % (35/297) dans le groupe VGCV et d'un suivi de 91 532 jours-personne dans le groupe LET et de 96 402 jours-personne dans le groupe VGCV, le taux d'événements pour 100 jours-personnes est de 0 % dans chacun des deux groupes. Ainsi, le délai médian avant l'apparition de la maladie à CMV n'a pas pu être calculé.

Autres résultats sur les critères exploratoires

Les résultats sur les critères exploratoires sont présentés à titre indicatif dans le Tableau 2.

Tableau 2. Résultats sur les critères de jugement exploratoires de l'étude MK-8228-002

Critères exploratoires	Groupe LET (N = 289)	Groupe VGCV (N = 297)
ADN-émie CMV quantifiable, % [IC95%]		
S28 post-greffe	2,1 [0,8 ; 4,5]	8,8 [5,8 ; 12,6]
S52 post-greffe	31,8 [26,5 ; 37,5]	37,7 [32,2 ; 43,5]
Variation génétique du génotype CMV (gB)		
Nombre de patient ayant un test gB, n	84	93
Patients ayant un des 5 génotypes CMV (gB), n	65	80
gB1, n (%)	33 (50,8)	29 (36,3)
gB2, n (%)	8 (12,3)	15 (18,8)
gB3, n (%)	14 (21,5)	25 (31,3)
gB4, n (%)	8 (12,3)	10 (12,5)
gB5, n (%)	2 (3,1)	1 (1,3)
Réponses des lymphocytes T spécifiques au CMV		
<i>A l'inclusion</i>		
Négative, n (%)	127 (43,9)	135 (45,5)
Indéterminée, n (%)	153 (52,9)	150 (50,5)
Positive, n (%)	3 (1,0)	4 (1,3)
<i>S28 post-greffe</i>		
Négative, n (%)	198 (68,5)	179 (60,3)
Indéterminée, n (%)	22 (7,6)	32 (10,8)
Positive, n (%)	5 (1,7)	31 (10,4)
<i>S52 post-greffe</i>		
Négative, n (%)	139 (48,1)	139 (46,8)
Indéterminée, n (%)	20 (6,9)	24 (8,1)
Positive, n (%)	64 (22,1)	67 (22,6)

Résistances

Parmi les patients atteints d'une maladie à CMV ou ayant arrêté prématurément le traitement à l'étude (N = 52 dans le groupe LET et N = 66 dans le groupe VGCV), aucun patient de l'étude n'a rapporté une mutation connue et associée à une résistance au letermovir. Des mutations connues et associées à une résistance au valganciclovir ont été rapportés chez 3,8 % (2/52) des patients du groupe LET (2 cas de mutation pUL97) et chez 12,1 % (8/66) des patients du groupe VGCV (2 cas de mutation pUL54 et 7 cas de mutation pUL97).

Selon le RCP en vigueur :

« Résistance virale

[...]

Dans les essais cliniques

[...]

Lors d'un essai de phase 3 (P002), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de l'UL51, l'UL56 et l'UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 52 patients traités par letermovir qui ont présenté une maladie à CMV ou qui l'ont arrêté prématurément en raison d'une virémie à CMV. Aucune substitution associée à une résistance au letermovir n'a été détectée au-dessus de la limite validée du test de 5 %.

Résistance croisée

Une résistance croisée est peu probable avec les médicaments ayant un mécanisme d'action différent. Le letermovir est pleinement actif contre les populations virales porteuses de substitutions conférant une résistance aux inhibiteurs de la polymérase de l'ADN du CMV (ganciclovir, cidofovir et foscarnet). Un panel de souches de CMV recombinantes porteuses de substitutions conférant une résistance au letermovir était totalement sensible au cidofovir, au foscarnet et au ganciclovir à l'exception d'une souche recombinante porteuse de la substitution E237G de pUL56 qui confère une réduction de la sensibilité au ganciclovir de 2,1 fois par rapport au type sauvage. »

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude MK-8228-002 dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : le score EQ-5D avec EVA et le score SF-36. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude clinique (MK-8228-002)

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 195 jours (min-max : 1 – 237) dans le groupe letermovir et de 189 jours (min-max : 1 - 225) dans le groupe valganciclovir.

Dans la population *All Participants as Treated* (APaT), à 52 semaines post-greffe, les événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 93,5 % (273/292) des patients du groupe LET et chez 95,3 % (283/297) des patients du groupe VGCV. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été (fréquence ≥ 10 % dans un des deux groupes) : la leucopénie (12,3 % [36/292] dans le groupe LET versus 37,4 % [111/297] dans le groupe VGCV), la neutropénie (3,4 % [10/292] versus 17,5 % [52/297]), la diarrhée (33,6 % [98/292] versus 30,0 % [89/297]), la nausée (9,6 % [28/292] versus 11,1 % [33/297]), la fatigue (7,2 % [21/292] versus 11,4 % [34/297]), l'œdème périphérique (14,4 % [42/292] versus 13,8 %

[41/297]), l'infection des voies urinaires (15,4 % [45/292] versus 15,8 % [47/297]), l'augmentation de la créatininémie (10,3 % [30/292] versus 14,1 % [42/297]), l'hyperkaliémie (9,6% [28/292] versus 11,1 % [33/297]), l'hypomagnésémie (12,7 % [37/292] versus 13,5 % [40/297]), l'hypophosphatémie (10,6 % [31/292] versus 11,8 % [35/297]), le tremblement (18,2 % [53/292] versus 17,5 % [52/297]) et l'hypertension (12,3 % [36/292] versus 12,1 % [36/297]).

Dans la population APaT, à 52 semaines post-greffe, les EI liés au traitement ont été rapportés chez 20,5 % (60/292) des patients du groupe LET et chez 35,4 % (105/297) des patients du groupe VGCV.

Dans la population APaT, à 52 semaines post-greffe, les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez 40,4 % (118/292) des patients du groupe LET et chez 42,4 % (126/297) des patients du groupe VGCV. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été (fréquence \geq 2 % dans un des deux groupes) : la leucopénie (0,7 % [2/292] dans le groupe LET versus 3,0 % [9/297] dans le groupe VGCV), la diarrhée (0,7 % [2/292] versus 2,7 % [8/297]), la fièvre (3,1 % [9/292] versus 0,3 % [9/297]), le rejet de la greffe (2,1 % [6/292] versus 3,0 % [9/297]), l'infection au CMV (2,4 % [7/292] versus 2,7 % [8/297]), l'infection des voies urinaires (2,7 % [8/292] versus 2,7 % [8/297]), l'augmentation de la créatininémie (2,4 % [7/292] versus 1,0 % [3/297]), la lésion rénale aiguë (2,7 % [8/292] versus 3,0 % [9/297]) et le lymphocèle (2,7 % [8/292] versus 1,7 % [5/297]).

Dans la population APaT, à 52 semaines post-greffe, les EI liés au traitement ayant entraîné l'interruption du traitement à l'étude ont été rapportés chez 2,7 % (8/292) des patients du groupe LET et chez 8,8 % (26/297) des patients du groupe VGCV.

Au total, 5 décès ont été rapportés dans l'étude : 3 cas dans le groupe LET (des suites d'une septicémie bactérienne, d'un choc septique et d'une embolie pulmonaire) et 2 cas dans le groupe VGCV (des suites d'un arrêt cardio-respiratoire et d'une insuffisance respiratoire), après un suivi de 52 semaines post-greffe. Un décès supplémentaire dû à la COVID-19 dans le groupe VGCV (non déclaré en tant qu'EI) a été rapporté à la semaine 52 post-greffe et 2 décès (un trouble lymphoprolifératif post-greffe et un arrêt cardio-respiratoire) ont été rapportés après la dernière visite de l'étude dans le groupe LET.

Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de PREVYMIS (letermovir) (version 4.1) en date du 6 décembre 2022 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

Données issues du PSUR

Le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) relatif au profil bénéfice/risque de PREVYMIS (letermovir), couvre la période de déclaration allant du 2 novembre 2020 au 1^{er} novembre 2021.

Depuis son autorisation de mise sur le marché (AMM), environ 89 325 patients ont été exposés au letermovir commercialisé et environ 1 752 patients ont été exposés au letermovir dans le cadre des essais cliniques.

L'analyse des données contenues dans ce PSUR confirme l'adéquation du plan de pharmacovigilance actuel et du plan de minimisation des risques pour les problèmes de sécurité mentionnés dans le PSUR. L'analyse des données contenues dans ce PSUR confirme également l'adéquation du plan de gestion des risques de base en vigueur pour le letermovir. L'examen des données contenues dans ce PSUR permet de conclure que le rapport bénéfice-risque global du letermovir reste positif. Comme

pour tous les produits du titulaire de l'AMM, le profil de sécurité du letermovir fait l'objet d'une surveillance étroite et continue.

Données issues du RCP en vigueur

« Résumé du profil de sécurité

[...]

Greffe rénale

Dans l'étude P002, 292 receveurs de greffe rénale ont été traités par PREVYMIS jusqu'à la semaine 28 (~ 200 jours) post-greffe (voir rubrique 5.1 du RCP).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été identifiés chez des patients prenant PREVYMIS dans les études cliniques. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ou très rare ($< 1/10\ 000$). »

Tableau 3. Effets indésirables identifiés avec PREVYMIS

Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent	hypersensibilité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Peu fréquent	Diminution de l'appétit
<i>Affections du système nerveux</i>	
Peu fréquent	Dysgueusie, céphalées
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	Vertige
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	Nausées, diarrhée, vomissements
Peu fréquent	Douleur abdominale
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase
<i>Affections musculosquelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	Spasmes musculaires
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Peu fréquent	Elévation de la créatinine sanguine
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Peu fréquent	Fatigue, œdème périphérique

3.4 Données d'utilisation

À titre indicatif, les données de vente annuelles issues du GERS (ville et hôpital) de PREVYMIS (letermovir) sont présentées dans le Tableau IV.

Tableau IV. Données de vente annuelles issues du GERS ville et hôpital de PREVYMIS (letermovir) exprimées en unité commune de dispensation (UCD)

Présentation de PREVIMYS	Circuit	2020	2021	2022	De janvier à novembre 2023
240 mg, comprimés pelliculés	Hôpital	26 936	42 364	44 324	47 628
	Ville	46 060	98 336	100 072	130 424
240 mg, solution à diluer pour perfusion	Hôpital	370	4 489	4 978	9 946
480 mg, comprimés pelliculés	Hôpital	5 880	6 860	6 188	7 504
	Ville	15 568	28 280	34 468	40 544
480 mg, solution à diluer pour perfusion	Hôpital	93	1 275	1 093	1 609
Total des présentations (Hôpital et Ville)		94 907	181 604	191 123	237 655

3.5 Modification du parcours de soins

La simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé (voie orale) permet une utilisation du produit en ambulatoire.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ **Dans l'indication évaluée**

Sans objet.

→ **Dans d'autres indications**

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Enfants de la naissance à moins de 18 ans risquant de développer une infection et/ou une maladie à CMV à la suite d'une allogreffe de moelle osseuse.		
Étude P030	<p>Essai de phase IIb, en ouvert, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, la sécurité et la tolérance du letermovir chez des enfants de la naissance à moins de 18 ans, risquant de développer une infection et/ou une maladie à CMV à la suite d'une allogreffe de moelle osseuse. L'étude comprendra environ 60 patients répartis en 3 groupes d'âge :</p> <p>Groupe 1 [R+ uniquement] : 12-<18 ans, Groupe 2 [R+ et/ou D+] : 2-<12 ans, Groupe 3 [R+ et/ou D+] : naissance-<2 ans.</p> <p>Les patients reçoivent le letermovir dans les 28 jours suivant la greffe et jusqu'à la semaine 14 post-greffe. Les patients continuent d'être suivis et effectuent toutes les visites restantes jusqu'à la semaine 48.</p>	Décembre 2023

4. Discussion

Au total, compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez des patients adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+] dans le cadre d'une prophylaxie de la maladie à CMV ;

- de la non-infériorité démontrée du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52^{ème} semaine post-greffe rénale (critère de jugement principal) dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] : 10,4 % (30/289) versus 11,8 % (35/297), soit une différence ajustée = -1,4 % (IC_{95%} = [-6,5 ; 3,8]) ;
- d'un profil de tolérance relativement favorable en raison d'un moindre risque de leucopénie et de neutropénie (facteurs de risque d'infection à CMV et à d'autres pathogènes) par rapport au valganciclovir ;
- d'une barrière génétique de résistance du letermovir qui semble convaincante (faible taux de résistance) et d'une absence de résistance croisée avec les autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;

Mais :

- de l'absence de démonstration d'une supériorité du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52^{ème} semaine post-greffe rénale dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] ;
- de l'absence de démonstration d'une amélioration du délai d'apparition de la maladie à CMV du letermovir par rapport au valganciclovir, après un suivi de 52 semaines post-greffe rénale ;

PREVYMIS (letermovir) fait partie des antiviraux indispensables et contribue de ce fait au besoin médical identifié, en particulier dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+]. Il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité des patients traités en raison d'une efficacité non-inférieure à celle du valganciclovir, avec un meilleur profil de tolérance et de résistance.

En conséquence, PREVYMIS (letermovir) apporte une réponse au besoin médical identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

PREVYMIS (letermovir) est une option thérapeutique dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+]. Son utilisation doit débuter au plus tard 7 jours post-greffe et doit se poursuivre jusqu'à 200 jours post-greffe. La dose quotidienne administrée doit être de 480 mg ou de 240 mg en cas de co-administration avec la ciclosporine.

La Commission rappelle que dans ces situations de greffe rénale, une prophylaxie contre les infections aux virus de l'herpès simplex (HSV) ou virus varicelle-zona (VZV) est nécessaire en cas de recours au letermovir en raison de son spectre étroit ciblant uniquement le cytomégalovirus (CMV).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont le CYMEVAN (ganciclovir) et ses génériques, le ROVALCYTE (valganciclovir) et le ZELITREX (valaciclovir).

5.3 Service Médical Rendu

- L'infection à CMV est une complication infectieuse grave de la GOS représentant l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans cette situation.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de PREVMIS (letermovir) est important dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+].
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention au regard des thérapies disponibles.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical à disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés ;
- de la réponse au besoin médical identifié avec un impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité en raison d'une efficacité non-inférieure à celle du valganciclovir et d'un meilleur profil de tolérance et de résistance ;
- de l'absence d'un impact organisationnel ou d'un impact sur le parcours de soins démontré ;

PREVMIS (letermovir) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREVMIS (letermovir) est important dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+].

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PREVMIS (letermovir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+] et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez des patients adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+] dans le cadre d'une prophylaxie de la maladie à CMV ;
- de la non-infériorité démontrée du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52^{ème} semaine post-greffe rénale (critère de jugement principal) dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] : 10,4 % (30/289) versus 11,8 % (35/297), soit une différence ajustée = -1,4 % (IC_{95%} = [-6,5 ; 3,8]) ;
- d'un profil de tolérance relativement favorable en raison d'un moindre risque de leucopénie et de neutropénie (facteurs de risque d'infection à CMV et à d'autres pathogènes) par rapport au valganciclovir ;
- d'une barrière génétique de résistance du letermovir qui semble convaincante (faible taux de résistance) et d'une absence de résistance croisée avec les autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;

mais :

- de l'absence de démonstration d'une supériorité du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52^{ème} semaine post-greffe rénale dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] ;
- de l'absence de démonstration d'une amélioration du délai d'apparition de la maladie à CMV du letermovir par rapport au valganciclovir, après un suivi de 52 semaines post-greffe rénale ;

la Commission considère que PREVYMIS (letermovir) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+].

5.5 Population cible

La population cible de PREVYMIS (letermovir) est constituée par les patients adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] et recevant une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+] pour la prophylaxie de la maladie à CMV.

Selon l'Agence de Biomédecine, 5 495 greffes d'organes dont 3 377 greffes rénales ont été réalisées en 2022¹².

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques sur les différents statuts sérologiques CMV.

En cas, de greffe d'organe solide, le risque de primo-infection à CMV chez les receveurs séronégatifs recevant un organe CMV positif [D+/R-] est de 30 %. Au total, le nombre de patients receveur de greffe rénale ayant une infection à CMV serait d'environ 1 000.

Sur ces bases, la population cible de PREVYMIS (letermovir) pour les infections à CMV après une greffe rénale serait d'environ 1 000 patients/an.

La population cible est estimée à 1 000 patients/an.

¹² Agence de la Biomédecine. Evolution du nombre de greffes d'organes effectuées de 2013 à 2022. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-dorganes-donnees-generales-et-methodes> [Consulté le 18/01/2023].

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.