

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 septembre 2018

Date d'examen par la Commission : 20 juin 2018

*L'avis de la commission de la Transparence adopté le 11 juillet 2018
a fait l'objet d'une audition le 5 septembre 2018.*

letermovir**PREVYMIS 240 mg, comprimés pelliculés**

Boîte de 28 (CIP : 34009 301 272 3 0)

PREVYMIS 240 mg, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 (CIP : 34009 301 272 5 4)

PREVYMIS 480 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 28 (CIP : 34009 301 272 4 7)

PREVYMIS 480 mg, solution à diluer pour perfusion

Boîte de 1 (CIP : 34009 301 272 6 1)

Laboratoire MSD France

Code ATC	J05AX18 (Antiviral)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour les formes comprimés uniquement Collectivités (CSP L.5123-2) pour l'ensemble des présentations
Indication concernée	<p>« PREVYMIS est 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).</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux. »</p>

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de l'efficacité de PREVMIS en prophylaxie de la réactivation du CMV par rapport au placebo et notamment la diminution des instaurations de traitements préemptifs exposant les patients à une toxicité hématologique ou rénale importante, - de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, l'incidence de la maladie à CMV ou la survenue de réactions du greffon contre l'hôte, - de son profil de tolérance relativement favorable par rapport aux traitements préemptifs et notamment son absence de toxicité hématologique, - du besoin médical important en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles, <p>la Commission considère que PREVMIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.</p>
ISP	PREVMIS est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients séropositifs au CMV receveurs d'une GCSH.
Place dans la stratégie thérapeutique	PREVMIS est le seul antiviral indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation doit débuter au plus tard 28 jours post-greffe et doit faire l'objet d'une évaluation approfondie au-delà de 100 jours post-greffe en l'absence d'intérêt démontré.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 8 janvier 2018 Engagements dans le cadre de l'AMM : - Plan d'investigation pédiatrique (PIP) - Plan de gestion des risques (PGR)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament orphelin (date de désignation : 15 avril 2011) Médicament à prescription hospitalière ATU nominative : débutée le 6 novembre 2014
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux J05AX18 Letermovir

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité PREVYMIS, comprimé pelliculé et solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (uniquement pour la présentation en comprimés) et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (pour l'ensemble des présentations).

PREVYMIS comprimé pelliculé et solution à diluer pour perfusion peuvent être utilisés de manière interchangeable sans ajustement posologique.

PREVYMIS, est un antiviral dérivé de la quinazoline ciblant spécifiquement le cytomégalovirus (CMV). Premier représentant de cette classe, il agit en inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV indispensable à la production de particules virales.

PREVYMIS a fait l'objet d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis novembre 2017.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PREVYMIS est 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).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP et pour l'ensemble des informations relatives aux modalités d'utilisation de PREVYMIS.

« PREVYMIS doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. »

Posologie

« PREVYMIS 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. »

La posologie recommandée de PREVYMIS est de 480 mg une fois par jour.

PREVYMIS doit être initié après une GCSH. PREVYMIS peut être débuté le jour de la greffe, et au plus tard 28 jours post-greffe. PREVYMIS peut être débuté avant ou après la prise de la greffe. La prophylaxie par PREVYMIS doit être poursuivie jusqu'à 100 jours post-greffe.

La sécurité et l'efficacité de l'utilisation du letermovir pendant plus de 100 jours n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques. Une prophylaxie par le letermovir prolongée au-delà de 100 jours post-greffe peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive du CMV (voir rubrique 5.1 du RCP). L'utilisation du letermovir en prophylaxie au-delà de 100 jours requiert une évaluation approfondie de la balance bénéfice-risque.

Ajustement posologique

- Si PREVYMIS est co-administré avec la ciclosporine, la posologie de PREVYMIS doit être réduite à 240mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2 du RCP).
- Si la ciclosporine est initiée après le début du traitement par PREVYMIS, la dose suivante de PREVYMIS doit être réduite à 240mg une fois par jour.
- Si la ciclosporine est arrêtée après le début du traitement par PREVYMIS, la dose suivante de PREVYMIS doit être augmentée à 480mg une fois par jour.
- Si l'administration de ciclosporine est temporairement interrompue en raison de concentrations élevées de ciclosporine, aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis.

En cas d'oubli d'une dose

Si une dose est oubliée, celle-ci doit être administrée [...] dès que possible. Si c'est le moment de recevoir la dose suivante, ne pas administrer la dose oubliée et reprendre le schéma d'administration habituel. Ne pas doubler la dose suivante ou administrer plus que la dose prescrite. »

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis en fonction de l'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est requis en cas d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) à modérée (Child-Pugh Classe B). PREVYMIS n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C) (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale

PREVYMIS n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de PREVYMIS n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. Aucune recommandation posologique ne peut être formulée pour les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal (IRST) dialysés ou non

dialysés. L'efficacité et la sécurité n'ont pas été démontrées chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

PREVYMIS solution à diluer pour perfusion contient de l'hydroxypropylbetadex. L'exposition clinique attendue à l'hydroxypropylbetadex avec le letermovir administré par voie intraveineuse devrait être approximativement de 3 600 mg/jour pour une dose de 480 mg de letermovir. Il n'y a pas eu de cas de lésions rénales liées à l'hydroxypropylbetadex dans les études chez l'homme avec le letermovir administré par voie intraveineuse pendant une durée de traitement pouvant aller jusqu'à 47 jours. Chez les patients insuffisants rénaux modérés à sévères (clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min) recevant PREVYMIS, une accumulation de l'hydroxypropylbetadex peut survenir (voir rubrique 5.3 du RCP). Les taux de créatinine sérique doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PREVYMIS chez des patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible (voir rubrique 5.1 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL^{1,2}

Le 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 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...).

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.

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. Par convention, une « infection à CMV » correspond à une réactivation asymptomatique et une « maladie à CMV » à une réactivation symptomatique responsable d'atteintes tissulaires.

Les infections à CMV après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peuvent être liées à la réactivation du virus latent ou associées à une primo-infection chez des patients séronégatifs [R-] avec donneur séropositif [D+]. Les patients receveurs séropositifs [R+] sont à risque plus élevé que les patients séronégatifs, pour lesquels l'incidence de l'infection est d'environ 17%. En l'absence de prévention, l'infection survient classiquement dans les trois premiers mois suivant la transplantation. Elle résulte de la combinaison de l'effet cytopathique direct du virus et d'un conflit immunitaire entre les lymphocytes du donneur et un antigène précoce du CMV. Les conséquences sont de deux types :

- les conséquences directement liées au virus allant de l'absence de symptôme à un « syndrome CMV » (fièvres, malaise général, anorexie), voir jusqu'à des manifestations graves et invasives (colite, pneumopathie, rétinite...) ;

¹ CMIT. Infections à cytomégalovirus. In E.PILLY 26e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 425427.

² HAS. Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomégalovirus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes. Argumentaire. Juillet 2015. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/argumentaire_cmv_vd.pdf

- les conséquences indirectes, liées aux relations complexes entre le CMV et le système immunitaire. Plus difficiles à identifier cliniquement, elles se traduisent par la survenue d'infections opportunistes, l'altération de la survie du greffon et la contribution à la réaction du greffon contre l'hôte (GvHD).

L'instauration de traitements préventifs de l'infection (prophylaxie) ou de la maladie (traitement préemptif) dans les mois suivant la greffe réduit la fréquence et la gravité de la maladie à CMV.

La prophylaxie anti-CMV n'est pas consensuelle et reste rarement utilisée en France en raison de ses effets indésirables potentiels, notamment hématologiques. La prophylaxie antivirale post-greffe vise à réduire le risque de réactivation ou d'infection par les herpes virus et repose sur l'utilisation de l'aciclovir.

La prévention de la maladie à CMV est essentiellement basée sur la mesure régulière (hebdomadaire ou bimensuelle) de la charge virale au cours des premiers mois post-transplantation (classiquement trois à quatre mois) conduisant à l'instauration d'un traitement antiviral préemptif (ou traitement anticipé ou présomptif) au-delà d'un seuil considéré comme associé à un risque élevé de survenue de manifestations cliniques (généralement 3 à 4 log de copies/mL).

Les antiviraux utilisés en traitement préemptif sont : ganciclovir (CYMEVAN), valganciclovir (ROVALCYTE), foscarnet (FOSCAVIR), associé si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur. Pour le traitement de la maladie à CMV, le cidofovir (VISTIDE) et les immunoglobulines hyper-immunes anti-CMV (CYTOTECT), disponibles en ATU nominative, peuvent également être utilisés^{3,4}.

Le traitement préemptif a permis de réduire l'incidence et la sévérité des infections à CMV, cependant la fréquence des infections et des réactivations CMV après GCSH reste de 50 à 80%⁵ et la fréquence de la maladie à CMV d'environ 2 à 6% après 3 à 6 mois post-greffe. Les manifestations les plus fréquentes chez les receveurs de GCSH sont la pneumopathie à CMV et la pneumopathie interstitielle.

Bien que les traitements préemptifs actuellement disponibles permettent de réduire l'incidence des réactivations et des complications de la maladie à CMV chez les receveurs séropositifs [R+], leur profil de tolérance est marqué par une toxicité rénale et hématologique. Il existe un besoin médical à disposer de nouveaux antiviraux utilisables en prophylaxie de la réactivation du CMV ayant des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés afin d'éviter le recours au traitement préemptif.

³ Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). Bull Cancer. 2017 Dec;104:S181-S187.

⁴ Ljungman P, de la Camara R, Crocchiolo R, et al. European Conference on Infections in Leukaemia. Update ECIL-7 2017.

⁵ Gomez A. Complications infectieuses après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Hematologie 2013 ; 19 : 18-20.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Aucun traitement n'est actuellement disponible ou recommandé en France dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une GCSH.

Pour rappel, le traitement préemptif et curatif de première ligne reposent sur l'utilisation de ganciclovir (CYMEVAN et génériques), foscarnet (FOSCAVIR) ou valganciclovir (ROVALCYTE et génériques) en fonction des cytopénies et de la fonction rénale. En cas d'échec, l'alternance thérapeutique ou le traitement par cidofovir (VISTIDE) ou immunoglobulines humaines anti-CMV (CYTOTECT), disponibles en ATU, peut être envisagé^{2,3}.

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent au letermovir dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une GCSH.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations fournies par le laboratoire, PREVYMIS n'était disponible dans aucun pays européen en février 2018.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de PREVMIS (letermovir) en prophylaxie du CMV après greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) repose principalement sur une étude de phase III (P001)⁶ contrôlée, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du letermovir versus placebo chez des adultes CMV-positifs.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude P001 chez les adultes CMV-positifs receveurs d'une GCSH

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du letermovir par rapport au placebo en prévention des infections à CMV 24 semaines après une GCSH.

Etude GQM05	
Type d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • Etude de supériorité versus placebo, multicentrique, randomisée, en double aveugle • Période : juin 2014 à novembre 2016 • Lieux : 67 centres (dont 3 en France) dans 20 pays
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Age > 18 ans • GCSH < 28 jours • Séroposivité documentée (IgG) au CMV dans l'année précédant la greffe • Absence de virémie (ADN plasmatique) CMV détectable < 5 jours avant la greffe
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent de GCSH (autogreffes acceptées) • Antécédent de maladie due au CMV dans les 6 mois précédant la greffe • Virémie à CMV entre le consentement ou la greffe (selon l'événement le plus précoce) et la randomisation (confirmée par le laboratoire centralisé), • Traitement par ganciclovir, valganciclovir, foscarnet, acyclovir (> 3200 mg/j per os ou > 25 mg/kg/j), valacyclovir (> 3000 mg/j per os), famciclovir (> 1500 mg/j per os) prévu au cours de l'étude ou dans les 7 jours précédant • Traitement par cidofovir, immunoglobulines anti-CMV ou médicament anti-CMV en développement prévu au cours de l'étude ou dans les 30 jours précédant, • Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance hépatique modérée associée à une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine < 50 mL/min) • Sérologie positive au VIH, au VHC ou au VHB
Groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisés dans l'un des 2 groupes (2:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • letermovir, 480 mg ou 240 mg en cas de co-administration à la ciclosporine, en une administration IV ou orale par jour, ou • placebo, selon les mêmes modalités, jusqu'à 14 semaines après la GCSH (soit pour une durée de traitement de 10 à 14 semaines). <p>La randomisation était stratifiée selon le centre et le niveau de risque d'infection à CMV (élevé vs faible). Un risque élevé était défini par l'une des conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - donneur HLA-apparenté (enfants de mêmes parents) avec au moins un mismatch sur l'un des trois loci HLA parmi HLA-A, HLA-B ou HLA-DR, - donneur haplo-identique, - donneur non apparenté avec au moins un mismatch sur l'un des loci parmi HLA-A, -B, -C, -DRB1, - greffon issu de sang de cordon, - greffon T-déplété ex vivo (y compris par alemtuzumab ex vivo), - GvHD de grade 2 ou plus requérant des corticostéroïdes par voie systémique (doses ≥ 1 mg/kg/j de prednisone ou dose équivalente).

⁶ Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377:2433-2444.

	<p>10-14 semaines de traitement selon le moment de la randomisation</p> <p>J1</p> <p>Grefe</p> <p>Fenêtre de randomisation Dans les 28 jours après la greffe</p> <p>Traitement</p> <p>Suivi</p> <p>Suivi</p> <p>Suivi</p> <p>Critère principal</p> <p>Semaine 14 post-grefe Fin du traitement à l'étude</p> <p>Semaine 24 post-grefe Analyse principale</p> <p>Semaine 48 post-grefe Visite finale</p> <p>Randomisation 2:1 stratifiée sur le niveau de risque et le centre</p> <p>Letermovir, N=373 480 mg x1/j ou 240 mg x1/j si ciclosporine</p> <p>Placebo, N=192</p> <p>L'administration concomitante des traitements suivants était possible :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prophylaxie antibiotique et antifongique à base de levofloxacine, fluconazole ou posaconazole, - prophylaxie contre le virus herpes simple ou le virus varicelle-zona à base d'aciclovir, valaciclovir ou famciclovir, - conditionnement de greffe, - manipulation du greffon (incluant la déplétion en cellules T <i>ex vivo</i> et <i>in vivo</i>), - prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte, - mycophénolate mofetil.
<p>Critères d'efficacité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Principal : proportion de patients atteints d'une « infection à CMV cliniquement significative » à la semaine 24 post-grefe définie par la survenue de l'un des deux événements suivants : <ul style="list-style-type: none"> - maladie à CMV (atteinte pulmonaire, gastro-intestinale, hépatique, neurologique, rétinienne, rénale, myocardique, pancréatique ou autre atteinte d'organe compatible avec une maladie à CMV confirmée après évaluation en aveugle par un comité centralisé), - instauration d'un traitement préemptif par ganciclovir, valganciclovir, foscarnet et/ou cidofovir en raison d'une infection à CMV documentée (virémie mesurée par le laboratoire centralisé). • Exploratoires : <ul style="list-style-type: none"> - Mortalité toutes causes à la semaine 24 et à la semaine 48 post-grefe, - Proportion de patients ayant une maladie à CMV à la semaine 48 post-grefe, - GvHD à la semaine 24 et à la semaine 48 post-grefe, - Qualité de vie (questionnaire EQ-5D-3L).
<p>Populations d'analyse</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FAS (Full Analysis Set) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et n'ayant pas de virémie à CMV détectable à J1 (ADN viral mesuré par PCR) ; • PP (Per Protocol for Immunogenicity) : patients de la population FAS n'ayant pas de violation majeure du protocole (modification du schéma posologique ou co-traitement non prévu au protocole notamment).
<p>Analyse statistique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'analyse principale du critère de jugement principal a été réalisée sur la population FAS par un test de Maentel-Haenszel stratifié sur le niveau de risque initial (élevé/faible). Les patients ayant interrompu l'étude prématurément ont été considérés comme des échecs.
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>En considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une incidence des infections à CMV après 24 semaines post-grefe de 35% dans la groupe placebo et de 17% dans le groupe letermovir (réduction relative du risque d'environ 50%) ; • Un taux d'échec virologique de 20% et un taux de sorties d'étude (considérées comme des échecs) de 20% ; <p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à environ 540 patients (360 dans le groupe letermovir et 180 dans le groupe placebo) pour démontrer l'efficacité avec une puissance 90,5%.</p>

Résultats

Un total de 570 patients a été randomisé et 565 ont reçu au moins une dose de traitement :

- 373 dans le groupe letermovir (dont 367 la forme orale et 99 la forme IV),
- 192 dans le groupe placebo (dont 187 le placebo de la forme orale et 48 le placebo IV).

Lors de la randomisation, l'âge médian des patients était de 54 ans [18 à 78 ans], 58% des patients étaient des hommes et 12% avaient une virémie à CMV détectable à J1. Les principales caractéristiques cliniques des patients de la population FAS sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Etude P001 : Principales caractéristiques cliniques à l'inclusion – Population FAS

	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Traitement immunosuppresseur^a		
Ciclosporine	162 (49,8)	90 (52,9)
Tacrolimus	145 (44,6)	69 (40,6)
Autres	18 (5,5)	9 (5,3)
Aucun	0 (0,0)	2 (1,2)
Type de donneur		
Apparenté HLA compatible	114 (35,1)	59 (34,7)
Apparenté HLA incompatible	46 (14,2)	16 (9,4)
Non apparenté HLA compatible	122 (37,5)	72 (42,4)
Non apparenté HLA incompatible	43 (13,2)	23 (13,5)
Source des CSH		
Sang périphérique	241 (74,2)	117 (68,8)
Moelle osseuse	72 (22,2)	43 (25,3)
Sang de cordon	12 (3,7)	10 (5,9)
Conditionnement		
Myéloablatif	154 (47,4)	85 (50,0)
Conditionnement atténué	86 (26,5)	48 (28,2)
Non myéloablatif	85 (26,2)	37 (21,8)
Donneur CMV+^b		
Présence d'une GvHD aiguë à J1	1 (0,3)	1 (0,6)
Risque d'infection / maladie à CMV à J1		
Faible	223 (68,6)	125 (73,5)
Elevé	102 (31,4)	45 (26,5)
Immunosuppresseurs reçus dans les 30 jours précédant la randomisation		
Inhibiteurs de la calcineurine	297 (91,4)	154 (90,6)
Ciclosporine	162 (49,8)	88 (51,8)
Tacrolimus	138 (42,5)	66 (38,8)
Autres immunosuppresseurs	121 (37,2)	59 (34,7)
Évérolimus	4 (1,2)	2 (1,2)
Mycophénolate	101 (31,1)	45 (26,5)
Sirolimus	26 (8,0)	17 (10,0)
Corticostéroïdes par voie systémique	249 (76,6)	134 (78,8)
Prophylaxie HSV/VZV		
Aciclovir	272 (83,7)	134 (78,8)
Famciclovir	9 (2,8)	3 (1,8)
Valaciclovir	88 (27,1)	43 (25,3)

a Ciclosporine ± autre immunosuppresseur ; Tacrolimus ± autre immunosuppresseur sauf ciclosporine ; Autres : tout autre immunosuppresseur (Sirolimus, Évérolimus, corticostéroïdes systémiques, Léflunomide, Mycophénolate).

b Statut inconnu chez 5 patients du groupe Letermovir

Les traitements utilisés après la randomisation chez les patients de la population FAS sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Etude P001 : Traitements utilisés au cours de l'étude – Population FAS

	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Traitement étudié		
Non traités	3 (0,8)	2 (1,0)
Traitement complété	267 (71,0)	80 (41,2)
Arrêt prématuré du traitement alloué	106 (28,2)	112 (57,7)
Principaux traitements concomitants		
Antibiotiques par voie systémique	360 (96,5)	190 (99,0)
Antimycotiques par voie systémique	321 (86,1)	167 (87,0)
Antiviraux par voie systémique	364 (97,6)	188 (97,9)
Aciclovir	287 (76,9)	139 (72,4)
Foscarnet	20 (5,4)	20 (10,4)
Ganciclovir	13 (3,5)	34 (17,7)
Valaciclovir	125 (33,5)	60 (31,3)
Valganciclovir	16 (4,3)	45 (23,4)
Immunoglobulines	67 (18,0)	34 (17,7)
Immunosuppresseurs	366 (98,1)	187 (97,4)
Ciclosporine	193 (51,7)	100 (52,1)
Tacrolimus	174 (46,6)	86 (44,8)
Mycophénolate	123 (33,0)	55 (28,6)
Sirolimus	36 (9,7)	27 (14,1)
Corticostéroïdes par voie systémique	246 (66,0)	122 (63,5)

Parmi les patients randomisés, le traitement par letermovir a été interrompu précocement chez près d'un tiers des patients (29%). Les principaux motifs d'arrêt ont été la survenue d'événements indésirables (11% dans le groupe letermovir et 10% dans le groupe placebo) ou l'absence d'efficacité (6% dans le groupe letermovir et 42% dans le groupe placebo). Au total, 5 décès sont survenus dans le groupe letermovir (1%) contre 4 (2%) dans le groupe placebo.

Parmi les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, la durée médiane de traitement a été de 82 jours [1 ; 113] avec une médiane de 12 jours [1 ; 47] pour la voie IV et de 78 jours [1 ; 109] pour la voie orale.

Les principaux résultats d'efficacité de l'étude P001 sont présentés dans les Tableaux 3 et 4. Dans la population FAS, la proportion d'infection à CMV cliniquement significative à la semaine 24 post-greffe (critère principal associant la survenue d'une maladie à CMV ou l'instauration d'un traitement préemptif en raison d'une virémie) a été de 37,5% (122/325) dans le groupe letermovir versus 60,6% (103/170) dans le groupe placebo soit une différence de -23,5% (IC95% [-32,5% ; 14,6%], $p < 0,0001$). Les cinq patients traités par letermovir ayant eu une maladie à CMV au cours des 24 premières semaines ont été traités par ganciclovir (2/5) ou foscarnet (3/5). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole et notamment dans la population PP et dans la population des patients inclus et traités (incluant les patients ayant une virémie à J1).

À la semaine 48 post-greffe, la proportion de maladie à CMV a été de 3% (8/325) dans le groupe letermovir et de 4% (6/170) dans le groupe placebo. La mortalité toutes causes a été de 19% (61/325) dans le groupe letermovir et 24% (40/170) dans le groupe placebo.

Tableau 3. Etude P001 : Principaux résultats d'efficacité de l'étude – Population FAS

	Letermovir (N = 325)	Placebo (N = 170)
Critère composite principal		
Infection à CMV cliniquement significative à la semaine 24 post-greffe		
n (%)	122 (37,5)	103 (60,6)
Différence (%), [IC 95%] p	-23,5 [-32,5 ; -14,6] <0,0001	
Critères secondaires		
Maladie à CMV à la semaine 24 post-greffe		
n (%)	5 (2,0)	3 (2,4)
Différence (%), [IC 95%] p	-0,4 [-4,0 ; 3,2] NS	
Instauration d'un traitement préemptif à la semaine 24 post-greffe*		
n (%)	119 (36,6)	101 (59,4)
Différence (%), [IC 95%] p	-23,3 (-32,3 ; -14,3) <0,0001	
Critères exploratoires		
Maladie à CMV à la semaine 48 post-greffe		
n (%)	8 (2,5)	6 (3,5)
[IC 95%]	[1,1 ; 4,8]	[1,3 ; 7,5]
Mortalité toutes causes à la semaine 24 post-greffe		
n (%)	32 (9,8)	27 (15,9)
[IC 95%]	[6,8 ; 13,6]	[10,7 ; 22,3]
Mortalité toutes causes à la semaine 48 post-greffe		
n (%)	61 (18,8)	40 (23,5)
[IC 95%]	[14,7 ; 23,4]	[17,4 ; 30,6]
GvHD à la semaine 48 post-greffe		
n (%)	190 (58,5)	103 (60,6)
[IC 95%]	[52,9 ; 63,9]	[52,8 ; 68,0]
GvHD aiguë à la semaine 48 post-greffe		
n (%)	158 (48,6)	85 (50,0)
[IC 95%]	[43,1 ; 54,2]	[42,2 ; 57,8]
GvHD chronique à la semaine 48 post-greffe		
n (%)	71 (21,8)	40 (23,5)
[IC 95%]	[17,5 ; 26,7]	[17,4 ; 30,6]

* Données manquantes imputées en échec

Tableau 4. Etude P001 : Critère principal d'efficacité – Population PP

	Letermovir (N = 325) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)
Infection à CMV cliniquement significative à la semaine 24 post-greffe		
n (%)	107 (36,3)	93 (59,6)
Différence (%), [IC 95%] p	-24,1 [-33,6 ; -14,7] <0,0001	

8.1.2 Résistances

Selon le RCP de PREVMIS, des mutants CMV ayant une sensibilité réduite au letermovir ont été identifiées en culture cellulaire. Au cours des études cliniques, une analyse de la séquence ADN du CMV a été réalisée chez 34 patients en échec de traitement par letermovir et a conduit à l'identification d'un variant génotypique de résistance au letermovir (V236 M) chez deux d'entre eux.

8.1.3 Interactions médicamenteuses

Selon son RCP, l'administration concomitante de PREVMIS avec des médicaments substrats du CYP3A à marge thérapeutique étroite peut entraîner une élévation de leur concentration plasmatique. Une surveillance accrue de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus est généralement recommandée les deux semaines suivant l'instauration ou l'arrêt du letermovir ainsi qu'après un changement de voie d'administration du letermovir.

Par ailleurs, le letermovir est un inducteur modéré des enzymes et des transporteurs pouvant ainsi entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de certains médicaments. Un suivi thérapeutique pharmacologique est donc recommandé pour le voriconazole et la phénytoïne.

Enfin, le letermovir peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments transportés par les OATP1B1/3.

08.2 Effets indésirables

8.2.1 Données cliniques

► Etude P001 chez les adultes CMV-positifs receveurs d'une GCSH

La tolérance a été évaluée dans la population ayant reçu au moins une dose de traitement (367 patients ayant reçu letermovir per os, 99 letermovir IV, 187 placebo per os et 48 placebo IV). Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté chez 98% des patients du groupe letermovir et 100% des patients du groupe placebo (Tableau 4). Les EI considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe letermovir (17% versus 12%). La fréquence des EI graves a été de 44% dans le groupe letermovir et de 47% dans le groupe placebo dont 1% considérés comme liés au traitement dans le groupe letermovir et 2% dans le groupe placebo. Les EI ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été moins fréquents dans le groupe letermovir (19% versus 51%). Au total, 115 décès sont survenus au cours de l'étude dont 55 (48%) survenus suite à un EI mais aucun suite à un EI considéré comme lié au traitement.

Tableau 4. Principaux résultats de tolérance de l'étude P001

	Letermovir (N = 373) n (%)	Placebo (N = 192) n (%)
EI	365 (97,9)	192 (100,0)
EI lié au traitement	63 (16,9)	23 (12,0)
EI grave	165 (44,2)	90 (46,9)
EI grave lié au traitement	3 (0,8)	3 (1,6)
EI conduisant au décès	38 (10,2)	17 (8,9)
Décès pour EI lié au traitement	0 (0,0)	0 (0,0)
EI conduisant à l'arrêt du traitement	72 (19,3)	98 (51,0)
EI lié au traitement et conduisant à son arrêt	18 (4,8)	7 (3,6)

► Synthèse du RCP

Selon le RCP et sur la base des données cliniques de l'étude P001, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez au moins 1% des patients du groupe letermovir et à une fréquence supérieure à celle du placebo ont été : nausées (7%), diarrhées (2%) et vomissements (2%).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés qui ont conduit à l'arrêt du letermovir ont été : nausées (2%), vomissements (1%) et douleur abdominale (1%).

Tableau 5. Principaux effets indésirables identifiés avec le letermovir

Effet indésirable	Fréquence
Hypersensibilité	0,1 à 1%
Diminution de l'appétit	0,1 à 1%
Disgueusie, céphalées	0,1 à 1%
Vertige	0,1 à 1%
Nausées, diarrhée, vomissements	1 à 10%
Douleur abdominale	0,1 à 1%
Elévation des ALAT, élévation des ASAT	0,1 à 1%
Spasmes musculaires	0,1 à 1%
Elévation de la créatinine sanguine	0,1 à 1%
Fatigue, œdème périphérique	0,1 à 1%

8.2.2 Risques particuliers

Les risques importants identifiés suivis dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) européen associé à l'AMM de PREVMIS sont : interactions médicamenteuses avec la ciclosporine, les substrats du CYP3A ayant un index thérapeutiques étroit, l'atorvastatine et les autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, le répaglinide (inhibition du CYP2C8), le voriconazole et les autres substrats du CYP2C9 et/ou du CYP2C19 et le dabigatran. Aucun risque potentiel important n'a été identifié.

08.3 Qualité de vie

Les analyses exploratoires de qualité de vie ne seront pas détaillées en raison notamment de l'objectif du questionnaire utilisé (questionnaire EQ-5D-3L, non spécifique d'une pathologie, visant à évaluer l'utilité (préférences des patients) associée à un état de santé et non l'évolution de la qualité de vie associée à une maladie).

08.4 Données d'utilisation

PREVMIS a fait l'objet d'une ATU nominative à partir de novembre 2017 en prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une GCSH, à haut risque de réactivation du CMV et chez lesquels l'utilisation d'un traitement préemptif avec les autres antiviraux disponibles est incompatible car potentiellement délétère.

Au 29 mai 2018, 55 ATU avaient été octroyées par l'ANSM (53 pour la forme comprimé et 2 pour la forme IV) dans 13 centres hospitaliers. Les données de suivi étaient disponibles pour 52 patients. L'ensemble des demandes d'ATU avaient été réalisées en prophylaxie dont 32 suite à une réactivation du CMV négativée après traitement par un autre antiviral et une au-delà de 28 jours post-greffe. La prophylaxie a été confirmée pour 40 patients qui avaient tous une virémie

négative au CMV lors de l'instauration. A la date d'analyse, 8 patients avaient arrêtés le traitement dont 2 conformément au protocole prévu, un suite à une réactivation du CMV, un suite à un décès non lié au traitement, un suite à une admission en soin palliatifs et trois suite à un événement indésirable. Le cas de réactivation du CMV sous traitement prophylactique par letermovir a été associé à une maladie à CMV.

08.5 Résumé & discussion

PREVYMIS est un antiviral dérivé de la quinazoline ciblant spécifiquement le cytomégalovirus (CMV). Premier représentant de cette classe, il agit en inhibant le complexe terminase de l'ADN du CMV indispensable à la production de particules virales.

Son évaluation en prophylaxie du CMV après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) repose principalement sur l'étude P001 contrôlée, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du letermovir versus placebo chez des adultes CMV-positifs.

Dans cette étude, 565 patients ont reçu au moins une dose de traitement (373 dans le groupe letermovir et 192 dans le groupe placebo).

La proportion d'infection à CMV cliniquement significative à la semaine 24 post-greffe (critère de jugement principal associant la survenue d'une maladie à CMV ou l'instauration d'un traitement préemptif en raison d'une virémie) a été de 37,5% (122/325) dans le groupe letermovir versus 60,6% (103/170) dans le groupe placebo soit une différence de -23,5% (IC95% [-32,5% ; 14,6%], $p < 0,0001$). À la semaine 48 post-greffe, la proportion de maladie à CMV a été de 3% (8/325) dans le groupe letermovir et de 4% (6/170) dans le groupe placebo. La mortalité toutes causes a été de 19% (61/325) dans le groupe letermovir et 24% (40/170) dans le groupe placebo. La proportion de GvHD 48 semaines après la greffe a été de 59% (190/325) dans le groupe letermovir et de 61% (103/170) dans le groupe placebo.

Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec précaution en raison notamment de la population à faible risque de réactivation du CMV incluse dans l'étude (68% dans le groupe letermovir), du nombre important d'arrêts prématurés de traitement (28% dans le groupe letermovir et 58% dans le groupe placebo) et des traitements antiviraux concomitants (5% des patients du groupe letermovir ont été traités par foscarnet au cours de l'étude, 4% par ganciclovir et 4% par valganciclovir). Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de données comparatives dans le traitement préemptif de la maladie à CMV.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec letermovir et à une fréquence supérieure à celle du placebo ont été : nausées, diarrhées et vomissements. Le profil de tolérance favorable du letermovir et notamment son absence de toxicité hématologique sont particulièrement intéressants dans le cadre d'une utilisation prophylactique.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, qui démontrent que PREVYMIS permet un recours moindre aux traitements préemptifs et malgré l'absence d'impact démontré sur la mortalité, l'incidence de la maladie à CMV ou la survenue de réactions du greffon contre l'hôte, il est attendu un impact de PREVYMIS sur la morbi-mortalité des patients séropositifs au CMV recevant une GCSH.

En conséquence, PREVYMIS apporte une réponse au besoin de santé médical identifié en prophylaxie de la réactivation/maladie à CMV.

08.6 Programme d'études

Une étude de phase III (P002) versus valganciclovir dans la prophylaxie des infections à CMV chez des patients séronégatifs au CMV receveurs de greffe de rein issue d'un donneur séropositif au CMV a débuté en 2018.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'instauration de traitements préventifs de l'infection (prophylaxie) ou de la maladie (traitement préemptif) dans les mois suivant la greffe réduit la fréquence et la gravité de la maladie à CMV.

La prophylaxie anti-CMV n'est pas consensuelle et reste rarement utilisée en France en raison de ses effets indésirables potentiels, notamment hématologiques. La prophylaxie antivirale post-greffe vise à réduire le risque de réactivation ou d'infection par les herpes virus et repose sur l'utilisation de l'aciclovir^{3,4}.

La prévention de la maladie à CMV est essentiellement basée sur la mesure régulière (hebdomadaire ou bimensuelle) de la charge virale au cours des premiers mois post-transplantation (classiquement trois à quatre mois) conduisant à l'instauration d'un traitement antiviral préemptif (ou traitement anticipé ou présomptif) au-delà d'un seuil considéré comme associé à un risque élevé de survenue de manifestations cliniques (généralement 3 à 4 log de copies/mL).

Les antiviraux utilisés en traitement préemptif sont : ganciclovir (CYMEVAN), valganciclovir (ROVALCYTE), foscarnet (FOSCAVIR), associé si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur. Pour le traitement de la maladie à CMV, le cidofovir (VISTIDE) et les immunoglobulines hyper-immunes anti-CMV (CYTOTECT), disponibles en ATU nominative, peuvent également être utilisés.

Place de PREVYMIS dans la stratégie thérapeutique

PREVYMIS est le seul antiviral indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation doit débuter au plus tard 28 jours post-greffe et doit faire l'objet d'une évaluation approfondie au-delà de 100 jours post-greffe en l'absence d'intérêt démontré.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection à CMV est une complication infectieuse grave de la GCSH et représente l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans cette situation.
- ▶ PREVMIS entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de PREVMIS est important dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients séropositifs receveurs [R+] d'une GCSH allogénique.
- ▶ Il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
Compte tenu de :
 - la gravité de la maladie et sa prévalence,
 - du besoin médical à disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés,
 - la réponse au besoin identifié (impact sur la réduction du recours au traitement préemptif et de la morbidité associée, sans impact démontré sur la survenue des GvHD),
 - l'absence d'impact prévisible sur l'organisation des soins,PREVMIS est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients séropositifs receveurs d'une GCSH.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREVMIS est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription 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 réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de l'efficacité de PREVMIS en prophylaxie de la réactivation du CMV par rapport au placebo et notamment la diminution des instaurations de traitements préemptifs exposant les patients à une toxicité hématologique ou rénale importante,
- de l'absence d'impact démontré sur la mortalité, l'incidence de la maladie à CMV ou la survenue de réactions du greffon contre l'hôte,
- de son profil de tolérance relativement favorable par rapport aux traitements préemptifs et notamment son absence de toxicité hématologique,
- du besoin médical important en l'absence d'alternatives thérapeutiques disponibles,

la Commission considère que PREVMIS apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

010.3 Population cible

La population cible de PREVMIS correspond aux patients adultes receveurs d'une GCSH, séropositifs au CMV avant la greffe.

Selon l'Agence de Biomédecine, 1 958 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) ont été réalisées en 2016 dont 12% chez des patients de moins de 18 ans.

Sur cette base et considérant qu'environ 60% des patients allogreffés seraient séropositifs au CMV avant la greffe^{7,8},

La population cible de PREVMIS peut être estimée à environ 1 200 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Compte tenu du suivi rapproché nécessaire à la prise en charge des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et de la réévaluation fréquente de la poursuite du traitement, la Commission considère qu'un conditionnement permettant une durée de traitement plus courte serait plus adapté pour la forme comprimé.

⁷ Agence de la Biomédecine. Activité nationale de greffe de CSH. Bilan, 2015. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2015/donnees/cellules/04-national/pdf/csh-national.pdf>.

⁸ Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). Rapport d'extraction 2010-2014.