

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PREVYMIS (letermovir), antiviral



Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'essentiel

- PREVYMIS a l'AMM dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo virus (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 a démontré son efficacité, notamment sur la diminution des instaurations de traitement préemptif, sans toxicité hématologique.
- Son impact clinique sur la mortalité, l'incidence de la maladie à CMV ou la survenue de réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) reste à démontrer.

Stratégie thérapeutique

- 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 prévention de la maladie à CMV est essentiellement basée sur la mesure régulière (hebdomadaire ou bimensuelle) de la charge virale au cours des mois suivant la greffe conduisant à l'instauration d'un traitement antiviral préemptif 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 : CYMEVAN (ganciclovir), ROVALCYTE (valganciclovir), FOSCAVIR (foscarnet), associé si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur.
- Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
PREVYMIS est le seul antiviral indiqué 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. 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.

Données cliniques

- Une étude randomisée en double aveugle a évalué l'efficacité et la tolérance du letermovir (n=373) versus placebo (n=192) chez des adultes CMV-positifs.
- 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 réduction de 23,5% (IC95% [14,6%, 32,5%]; 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.

- Ces résultats doivent 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 et 73% dans le groupe placebo), 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).
- Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et à une fréquence supérieure à celle du placebo ont été : nausées, diarrhées et vomissements. Aucune toxicité hématologique n'a été observée.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PREVYMIS est important
- PREVYMIS apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR IV, mineure) 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville pour les formes comprimés et à la prise en charge à l'hôpital pour l'ensemble des présentations.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 5 septembre 2018 (CT-16715) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »