

Décision n°2023.0512/DC/SEM du 23 février 2023 de la Présidente de la Haute Autorité de santé prise au nom du collège portant autorisation d'accès précoce de la spécialité LIVTENCITY

La présidente, par délégation du collège de la Haute Autorité de santé,

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité LIVTENCITY ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire TAKEDA France pour la spécialité LIVTENCITY reçue le 9 décembre 2022 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 21 décembre 2022 au demandeur ;
Vu la décision de délégation n°2023.0044 du 9 février 2023 du collège de la HAS à sa Présidente ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 15 février 2023 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament LIVTENCITY, dans l'indication « traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalo virus (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). Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire TAKEDA France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, conformément à l'avis de la commission de la transparence :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. 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. 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.
- Il n'existe pas de traitement approprié car il s'agit d'un médicament de dernier recours réservé aux adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS) et atteints d'une infection et/ou d'une maladie à CMV réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs. L'AMM étant restreinte aux situations dans lesquelles l'utilisation de ces médicaments ne peut pas être envisagée, ils ne sont donc pas considérés comme des traitements appropriés.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les situations d'impasse thérapeutique et de résistance au CMV et au regard des données disponibles pour LIVTENCITY.
- Ce médicament est présumé innovant. Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de l'ADN polymérase à CMV avec une activité antivirale puissante et spécifique au CMV. Les données cliniques (étude SOLSTICE) disponibles chez des patients adultes receveurs de greffe réfractaires ou résistants à un traitement anti-CMV antérieur ont montré une activité virologique importante sur une période de 8 semaines, avec une clairance confirmée de la virémie à CMV à la semaine 8 (différence de 32,8 %) et un maintien de la réponse à la semaine 16 (différence de 9,5 %) avec un profil de tolérance acceptable (dysgueusie). De plus, il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire. De ce fait, il apporte une réponse au besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique.

Les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique étant ainsi remplis, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

LIVTENCITY 200 mg,
Boîte de 28 comprimés pelliculés
Boîte de 56 comprimés pelliculés

du laboratoire TAKEDA France

dans l'indication « le traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalo virus (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). Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 23 février 2023.

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

maribavir

LIVTENCITY 200 mg,

Comprimé pelliculé

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023

- Antiviral
- Adulte
- Secteurs : Hôpital

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication suivante :
« LIVTENCITY (maribavir) est indiqué dans le traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalo-virus (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).

Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	Maladie grave, rare et invalidante.
	Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
	La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
	LIVTENCITY (maribavir) 200 mg, comprimé pelliculé dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.
Recommandations particulières	La Commission recommande la réalisation d'un génotypage de résistance (recherche de résistance UL97) avant d'initier un traitement par maribavir, en particulier chez des patients prétraités par ganciclovir/valganciclovir et susceptible de présenter une mutation de résistance au maribavir. En cas de résistance au maribavir détectée, le traitement doit être arrêté (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP). La réalisation du génotype n'empêche pas de débuter le traitement.

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	20
3.4 Données d'utilisation	22
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	24
3.6 Programme d'études	24
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	27
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	27
5.2 Absence de traitement approprié	27
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	27
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	27
5.5 Recommandations	28
5.6 Autres recommandations de la Commission	28

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 – [Date]

1. Contexte

Cadre procédural de l'avis	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
DCI (code ATC) Présentations concernées*	maribavir (code ATC : J05AX10) LIVTENCITY 200 mg, comprimé pelliculé – B/28 comprimés pelliculés – Flacon (PEHD) (CIP : 34009 302 624 9 8) – B/56 comprimés pelliculés – Flacon (PEHD) (CIP : 34009 302 625 0 4)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	TAKEDA France SAS (Exploitant)
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « LIVTENCITY (maribavir) est indiqué dans le 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). Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux. » Code ORPHA : 1263W94
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 9 novembre 2022 Date des rectificatifs et teneur : PGR européen (version 0.7)
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament soumis à prescription hospitalière (PH) Statut(s) particulier(s) Médicament orphelin (18 décembre 2007), ATU nominative (date de début ATU : décembre 2017) / Accès compassionnel (date de début : 13 octobre 2021)
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose recommandée de LIVTENCITY (maribavir) est de 400 mg (deux comprimés de 200 mg) deux fois par jour, soit une dose quotidienne de 800 mg pendant 8 semaines. La durée du traitement peut devoir être individualisée en fonction des caractéristiques cliniques de chaque patient. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un antiviral à action directe de la nouvelle classe des dérivés benzimidazolés ribosides.
Mécanisme d'action	« Le maribavir est un inhibiteur compétitif de la protéine kinase UL97. L'inhibition de UL97 se produit à la phase de réplication de l'ADN viral, en inhibant la sérine/thréonine kinase UL97 par inhibition compétitive de la liaison de

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 – [Date]

	l'ATP au site de liaison de l'ATP de la kinase, sans affecter le processus de maturation des concatémères, abolissant l'action de la phosphotransférase ce qui inhibe la réplication et la maturation de l'ADN du CMV, l'encapsidation de l'ADN du CMV et la sortie nucléaire de l'ADN du CMV. »
Information au niveau international*	– Prise en charge dans l'union Européenne : • Allemagne prise en charge dans la population de l'AMM ; • Royaume-Uni : demande de prise en charge en cours (recommandation du NICE positive en date du 08/12/2022). – AMM aux Etats-Unis (novembre 2021) : « <i>Treatment of adults and pediatric patients (12 years of age and older and weighing at least 35 kg) with post-transplant cytomegalovirus (CMV) infection/disease that is refractory to treatment (with or without genotypic resistance) with ganciclovir, valganciclovir, cidofovir or foscarnet</i> ».
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 15 février 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Oui (Association Renaloo) – Expertise externe : Oui

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée^{1,2}

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 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.

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_cm_vd.pdf [Consulté le 31/01/2023].

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 cytolysé 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 thrombocytopénie. 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). De par 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 antilymphocytaire), 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.

Chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'infection à CMV reste une cause majeure de morbidité et de mortalité. Le facteur majeur de risque d'infection et de maladie à CMV est la séropositivité vis-à-vis du CMV du receveur avant la greffe (R+) avec réactivation précoce de la souche du receveur, quel que soit le statut du donneur avec un risque d'infection à CMV entre 31 et 76 % et de maladie jusqu'à 17 %. Les autres facteurs sont la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), l'intensité du déficit immunitaire, la greffe à partir d'un donneur non apparenté et un antécédent d'infection à CMV. En l'absence de prophylaxie, 60 à 80 % des patients greffés développent une infection dans les

100 jours suivant la greffe. La maladie à CMV survient, en l'absence de traitement préventif, entre 45 et 60 jours après la greffe. La complication la plus fréquente est la pneumopathie interstitielle hypoxémiante, d'origine auto-immune et d'évolution souvent mortelle en l'absence de traitement. Les antiviraux, agissant en aval sur l'ADN polymérase virale, n'inhibent pas la production des protéines, d'où l'échec habituel du traitement sur la pneumonie déclarée, et donc l'importance du traitement antiviral anticipé (préemptif) devant une augmentation significative de la charge virale sanguine. Les manifestations à type d'hépatite, de thrombopénie ou de leucopénie fébrile, les atteintes digestives peuvent faire évoquer une réaction du greffon contre l'hôte. Les cystites, les rétinites et les atteintes du système nerveux central sont moins fréquentes mais graves.

Ces dernières années, le nombre de patients à risque d'infection par le cytomégalovirus humain (CMVH) a augmenté en raison notamment de séropositivité à CMV des patients. Cela s'explique par l'augmentation du nombre de patients âgés (> 30 % ont plus de 60 ans). Parallèlement, la proportion de receveurs séropositifs de donneurs séronégatifs (augmentation des donneurs non appariés, plus jeunes) et des greffes haplo-identiques à risque CMV accru, ont augmenté.

Dans le cadre des autogreffes, le risque d'infection à CMV est de l'ordre de 30 à 50% tandis que le risque de développer une maladie est inférieur à 1 %. La pneumopathie, lorsqu'elle survient, est de gravité similaire.

2.2 Prise en charge actuelle

Chez le patient allogreffé, 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 de première intention est le ganciclovir (CYMEVAN) ou le valganciclovir (ROVALCYTE) sur la base d'études randomisées. Le foscarnet (FOSCAVIR) étant réservé aux patients réfractaires³.

Greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

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.

La prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les receveurs séropositifs d'une GCSH repose sur le letermovir (PREVYMIS), seul traitement actuellement recommandé et disponible en France dans cette indication⁴.

Le traitement préemptif et/ou curatif de l'infection et de la maladie à CMV repose sur le ganciclovir (CYMEVAN) /valganciclovir (ROVALCYTE) ou foscarnet (FOSCAVIR) qui sont recommandés en première ou en deuxième intention (grade A). Le foscarnet (FOSCAVIR) n'est pas recommandé en prophylaxie (Grade D). A noter une efficacité similaire du ganciclovir (CYMEVAN) et du foscarnet (FOSCAVIR), après allogreffe de cellules souches le choix se faisant en fonction de la toxicité et de la voie d'administration⁵.

➔ Traitements médicamenteux

Tableau I. 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) <i>Cheplapharm</i> Et ses génériques <i>Sandoz</i>	Traitement des infections à cytomégalo- virus (CMV) chez les patients im- munodéprimés (adultes et les adolescents ≥ 12 ans).	07/10/1988	IMPORTANT	ASMR I dans la prise en charge
ROVALCYTE (valganciclovir) <i>Roche SAS</i> Et ses génériques <i>Accord, Arrow, Bio- garan, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva</i>	Traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytoméga- lovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immu- nodéficience acquise (SIDA).	18/06/2003	IMPORTANT	ASMR II en termes de commodité et de sécu- rité d'emploi (absence de recours à un cathé- ter) par rapport à par rapport à CYMEVAN et FOSCAVIR
FOSCAVIR (foscarnet sodique hexahydraté) <i>Medipha Santé</i>	Traitement de la virémie à cytoméga- lovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hé- matopoïétiques (CSH) et pour les- quels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé.	20/11/2019	IMPORTANT (ISP)	ASMR II dans la prise en charge.

Il existe également d'autres traitements médicamenteux suivants :

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

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité PREVYMIS. 05/09/2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2869231/fr/prevymis-letermovir-antiviral [Consulté le 07/02/2023].

⁵ Ljungman P et al. European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug;19(8):e260-e272.

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 03/02/2023].

- 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 de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalovirus (CMV), le risque d'infection réfractaire avec ou sans résistance aux traitements anti-CMV est préoccupant. Aussi, du fait de la toxicité importante 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 LIVTENCITY (maribavir) repose sur une étude clinique de phase III (SPH620-303 ou SOLSTICE)⁸, multicentrique, randomisée, en ouvert et en groupes parallèles par rapport aux soins standards, réalisés chez des patients adultes transplantés, atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) réfractaire, avec ou sans résistance identifiée, à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du maribavir.

Le laboratoire a fourni une étude observationnelle de suivi chez les patients du groupe maribavir issus de l'étude SOLSTICE et des données de suivi des patients ayant bénéficié du maribavir dans le cadre de l'AAC. Ces données seront présentées à titre indicatif dans la rubrique 3.4 Données d'utilisation du présent avis.

Le laboratoire a également fourni deux études de phase II (SHP620-202 et SHP620-203) qui ne seront pas détaillées car ces études ont un objectif de détermination de la dose et que la population incluse dans l'une des deux études ne correspond pas à celle retenue dans le cadre de l'indication de l'AMM (SHP620-203).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique (94 centres dont 19 centres français ayant inclus 49 patients), comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif est de démontrer la supériorité de maribavir par rapport aux traitements de référence anti-CMV (au choix de l'investigateur) en termes d'efficacité

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 03/02/2023].

⁸ Avery RK, et al. SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2022 Sep 10;75(4):690-701.

et de tolérance chez 352 patients adultes receveurs de greffe réfractaires ou résistants à un traitement anti-CMV antérieur après 8 semaines de traitement.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- ➔ Un âge ≥ 12 ans et un poids corporel ≥ 35 kg ;
- ➔ Un receveur de greffe de cellules souches hématopoïétique (GCSH) ou de greffe d'organe solide (GOS) ;
- ➔ Une infection à CMV documentée avec une réplication virale $\geq 2\,730$ UI/mL dans le sang total ou ≥ 910 UI/mL dans le plasma⁹ lors de 2 évaluations consécutives par PCR quantitative, séparées d'au moins 1 jour, dans les 14 jours précédant la randomisation ;
- ➔ Une infection à CMV réfractaire^{10,11} au traitement de référence du CMV le plus récemment administré (par exemple : ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir) ;
- ➔ Non éligibles à au moins un des traitements de référence du CMV tel que le ganciclovir, le valganciclovir, le foscarnet ou le cidofovir¹² ;
- ➔ Des valeurs biologiques à l'inclusion telles que :
 - nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$),
 - numération plaquettaire $\geq 25\,000/\text{mm}^3$ ($25 \times 10^9/\text{L}$),
 - hémoglobine ≥ 8 g/dL,
 - débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) > 30 ml/min/1,73 m² tel qu'évalué par la formule *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) pour les patients ≥ 18 ans ou par la formule Schwartz pour les patients < 18 ans.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- ➔ Une infection à CMV considérée comme réfractaire ou résistante en raison d'une mauvaise observance à un traitement anti-CMV antérieur ;
- ➔ Une affection, autre que l'infection à CMV, nécessitant un traitement par ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir (exemple : co-infection par le virus de l'herpès simplex [HSV]), ou une infection à CMV nécessitant une association de l'un de ces agents avec le maribavir ;
- ➔ Recevoir un traitement par léflunomide, létermovir ou artésunate à l'initiation du traitement étudié¹³ ;
- ➔ Une maladie à CMV avec atteinte du système nerveux central (SNC) ;
- ➔ Une co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou par le virus de l'hépatite C (VHC) aiguë ou chronique ;
- ➔ Une tumeur maligne active à l'exception des cancers de la peau non-mélanome ;
- ➔ Une rechute ou une progression de la maladie tumorale après une GCSH.

La durée de la phase de suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 12 semaines.

⁹ A noter que l'évaluation de la réplication virale pour les critères d'inclusion dans l'étude pouvait être réalisée au niveau des laboratoires locaux ou du laboratoire central. Afin de garder une certaine flexibilité pour les laboratoires locaux, des valeurs d'inclusion avaient été fixées pour les niveaux de réplication virale dans le sang total ET plasmatique. Pour les critères de jugement de l'étude, toutes les évaluations étaient réalisées par le laboratoire central. Aussi, seuls les niveaux de réplication virale dans le plasma étaient évalués.

¹⁰ Une infection réfractaire était définie comme un échec documenté à obtenir une diminution > 1 log₁₀ de la réplication virale du CMV dans le sang total ou le plasma après une période de traitement de 14 jours ou plus avec du ganciclovir IV/valganciclovir oral, foscarnet IV ou cidofovir IV.

¹¹ Les patients présentant une ou plusieurs mutations génétiques du CMV associées à une résistance au ganciclovir/valganciclovir, au foscarnet et/ou au cidofovir répondaient également à la définition d'une infection à CMV réfractaire. L'investigateur avait la possibilité de changer le traitement de référence auquel le sujet était réfractaire à l'entrée dans l'étude.

¹² A noter que le traitement associant le foscarnet et le cidofovir n'était pas autorisé dans le bras contrôle en raison du risque de néphrotoxicité grave.

¹³ Les patients recevant du léflunomide, du létermovir et de l'artésunate devaient avoir cessé le traitement respectivement ≥ 14 jours avant la randomisation, ≥ 3 jours avant la 1^{ère} dose du traitement à l'étude et avant la première dose du traitement à l'étude.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir dans le

- Groupe expérimental : maribavir 400 mg deux fois par jour, par voie orale et pendant 8 semaines (posologie de l'AMM) ;
- Groupe comparateur : traitement et posologie au choix de l'investigateur (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet et cidofovir) pendant 8 semaines. Le traitement pouvait être administré seul, ou associer 2 traitements de référence (à l'exception de l'association foscarnet + cidofovir).

Au-delà de 3 semaines de traitement, les patients du groupe comparateur pouvaient bénéficier d'un traitement de rattrapage par maribavir 400 mg deux fois par jour, jusqu'à 8 semaines, s'ils répondaient à l'un des critères d'éligibilité suivants :

- Une augmentation documentée de la réplication virale du CMV dans le sang total ou le plasma de $\geq 1 \log_{10}$ par rapport à l'inclusion, mesuré par PCR ;
- Une maladie à CMV invasive des tissus après avoir été sous traitement pendant au moins 3 semaines et réponse aux 2 critères suivants :
 - diminution documentée de la réplication virale du CMV dans le sang total ou le plasma $< 1 \log_{10}$ par rapport à l'inclusion, mesuré par PCR,
 - absence d'amélioration ou aggravation de la maladie à CMV invasive des tissus chez les patients symptomatiques OU développement d'une maladie à CMV invasive des tissus chez les patients asymptomatiques à l'inclusion ;
- Non atteinte de la clairance de la virémie à CMV nécessitant la poursuite du traitement anti-CMV chez des patients ayant une intolérance au traitement de référence et ayant l'une des conditions suivantes :
 - augmentation aiguë de la créatinine sérique avec $\geq 50 \%$ par rapport à l'inclusion, attribuée à la toxicité du traitement (cidofovir, foscarnet),
 - une cystite hémorragique sous traitement par cidofovir ou foscarnet,
 - une neutropénie (neutrophiles $< 500/\text{mm}^3$ [$0,5 \times 10^9/\text{L}$]) sous traitement par ganciclovir ou valganciclovir.

Des ajustements de dose étaient autorisés uniquement pour les patients inclus dans le groupe comparateur, reflétant la pratique courante. Les arrêts et les interruptions temporaires du traitement étaient autorisés quel que soit le groupe de traitement, en cas de survenue d'événements indésirables.

La randomisation a été stratifiée selon le type de transplantation (greffe de moelle osseuse versus greffe d'organe solide) et selon la réplication virale plasmatique du CMV la plus récente : basse ($< 9\ 100 \text{ UI/mL}$) versus modérée ($\geq 9\ 100$ et $< 91\ 000 \text{ UI/mL}$) versus élevée ($\geq 91\ 000 \text{ UI/mL}$).

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV à la fin des 8 semaines suivant la première prise de traitement (indépendamment de la complétude des 8 semaines de traitement), définie par une réplication virale plasmatique du CMV $< 137 \text{ UI/mL}$ dans 2 échantillons consécutifs à au moins 5 jours d'intervalle. Elle était évaluée par le laboratoire central, indépendamment d'éventuels arrêts de traitement.

A noter que les patients ayant initié un traitement anti-CMV alternatif, ou un traitement de rattrapage par maribavir avant la semaine 8, ou en absence de données d'efficacité disponibles étaient considérés comme en échec du critère de jugement principal, quel que soit leur statut de clairance de la virémie à la semaine 8.

Le critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha a été la proportion de patients répondeurs avec maintien de la réponse à la semaine 16, définie par :

- Une clairance confirmée de la virémie à CMV à la semaine 8 (telle que définie pour le critère de jugement principal) ;
- Un contrôle des symptômes à la semaine 8¹⁴ ;
- Un maintien de l'absence de positivité de la réplication virale (retrouvée lors de 2 évaluations consécutives) jusqu'à la semaine 16, associée au maintien du contrôle des symptômes à la semaine 16.

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

- La proportion de patients répondeurs avec maintien de la réponse aux semaines 12 et 20, (indépendamment de la complétude des 8 semaines de traitement) ;
- La proportion de patients répondeurs obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV avec maintien de la réponse aux semaines 12, 16 et 20, chez les patients ayant terminé les 8 semaines complètes de traitement étudié ;
- La proportion de patients répondeurs avec maintien de la réponse aux semaines 12, 16 et 20, chez les patients ayant terminé les 8 semaines complètes de traitement étudié ;
- La proportion de patients ayant une récurrence de la virémie à CMV définie par une réplication virale du CMV ≥ 137 UI/mL dans 2 échantillons consécutifs à au moins 5 jours d'intervalle, après l'obtention d'une clairance confirmée de la virémie. L'analyse a été réalisée au cours des 8 premières semaines, au cours de la phase de suivi et au cours de l'étude dans son ensemble ;
- La description du profil de résistance des patients ;
- La description de la mortalité toutes causes confondues ;
- L'évaluation du traitement de rattrapage par maribavir :
 - Proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV après 8 semaines de traitement de rattrapage par maribavir,
 - Proportion de patients répondeurs (tel que défini pour le critère secondaire clé) au cours du traitement de rattrapage par maribavir ;
- Description de la survenue d'événements liés à la greffe ;
- Evaluation de la qualité de vie à l'aide de 2 questionnaires génériques (EQ-5D-5L et SF36).

Population de l'étude

Un total de 352 patients a été randomisé, dont 235 dans le groupe maribavir et 117 dans le groupe traitement au choix de l'investigateur (TPC). Parmi eux, 350 patients ont reçu au moins 1 dose de traitement (234 dans le groupe maribavir et 116 dans le groupe TPC).

Dans le groupe TPC, 47 patients (40,5 %) ont reçu le foscarnet, 28 (24,1 %) le ganciclovir ou le valganciclovir, 6 (5,2 %) le cidofovir, 4 (3,4 %) l'association foscarnet/valganciclovir et 3 (2,6 %) l'association foscarnet/ganciclovir. Dans ce groupe, le traitement était laissé au choix de l'investigateur et pouvait dépendre notamment des antécédents de traitement et des caractéristiques cliniques du patient.

Au total, 220 (62,5 %) patients randomisés ont terminé les 8 semaines de traitement : 77,9 % dans le groupe maribavir versus 31,6 % dans le groupe TPC. Cette différence s'explique par la survenue d'un

¹⁴ Le contrôle des symptômes était défini tel qu'une amélioration des symptômes de la maladie à CMV invasive des tissus ou du syndrome à CMV chez les patients symptomatiques à l'inclusion OU aucun nouveau symptôme de la maladie à CMV invasive des tissus ou du syndrome à CMV chez les patients asymptomatiques à l'inclusion.

événement indésirable (6,4 % dans le groupe maribavir versus 30,8 % dans le groupe TPC) et le manque d'efficacité du traitement (8,9 % dans le groupe maribavir versus 13,7 % dans le groupe TPC).

A noter qu'entre les semaines 3 et 7, 18,8 % (22/117) des patients du groupe TPC ont bénéficié d'un traitement de rattrapage par maribavir : 36,4 % (8/22) étaient initialement traités par foscarnet, 27,3 % (6/22) par ganciclovir, 18,2 % (4/22) par valganciclovir et 18,2 % (4/22) par cidofovir. Parmi eux, 95,5 % (21/22) ont terminé les 8 semaines de traitement de rattrapage.

Les principales caractéristiques démographiques et de transplantation des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge médian a été de 55 ans (min-max. : 19 – 79 ans), dont 19,9 % (70/352) des patients âgés de 65 ans et plus. La majorité des patients était de sexe masculin (60,5 %) et avait un bon état général (score de Karnofsky¹⁵ ≥ 80 à l'inclusion pour 60,2 % des patients). Plus de la moitié des patients (55,4 %) avaient une insuffisance rénale légère à modérée et la majorité (92,3 %) des patients avaient une fonction hépatique normale.

La majorité des patients (59,9 %, 211/352) a reçu une greffe d'organe solide (GOS), parmi eux 50,2 % ont reçu un greffon rénal, 29,4 % un greffon pulmonaire. Pour la majorité (89,1 %) des patients transplantés d'un organe solide, le greffon était fonctionnel à l'inclusion. Parmi les patients ayant reçu une GOS, une majorité (83,4 %, 176/211) des patients était séronégatif au CMV et recevait un greffon issu d'un donneur séropositif (R-/D+).

Seuls 40,1 % (141/352) des patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), de type allogénique pour 140/141 des patients (99,3 %). Parmi les greffes allogéniques, l'indication thérapeutique a été le traitement d'une leucémie aiguë myéloïde (38,3 %), d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un syndrome myélodysplasique (13,5 % pour chacune des indications). Pour la majorité (85,1 %) des patients ayant reçu une GCSH, le greffon était fonctionnel à l'inclusion. Parmi les patients ayant reçu une GCSH, une majorité (46,1 %, 65/141) des patients était séropositif au CMV et recevait un greffon issu d'un donneur séronégatif (R+/D-).

A noter que 8,8 % et 3,1 % des patients ont eu une maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) respectivement aiguë et chronique à l'inclusion ; la proportion de patients ayant eu une GvHD aiguë étant plus élevée dans le groupe maribavir (9,8 %) que dans le groupe comparateur (6,8 %).

Les conditionnements préparatoires à la GCSH ont été principalement myéloablatif (45,0 % des cas), suivi d'un conditionnement non intensif (32,1 % des cas) et non-myéloablatif (20,7 % des cas).

Les patients ont été répartis dans les trois catégories de répllication virale plasmatique du CMV :

- ➔ basse (< 9 100 UI/mL) : 67,6 % des patients à l'inclusion et 46,0 % à la randomisation ;
- ➔ intermédiaire (entre 9 100 et 91 000 UI/mL) : 26,4 % des patients à l'inclusion et 42,0 % à la randomisation ;
- ➔ élevée (≥ 91 000 UI/mL) : 6,0 % des patients à l'inclusion et 11,9 % à la randomisation.

La majorité (91,8 %, 323/352) des patients ont eu une infection à CMV asymptomatique. Seuls 4,8 % (17/352) et 3,7 % (13/352) des patients ont eu respectivement un syndrome à CMV et une maladie à CMV.

L'épisode d'infection à CMV rapporté dans l'étude était le premier épisode post-transplantation pour la majorité des patients : 68,9 % (162/235) dans le groupe maribavir et 66,7 % (78/117) dans le groupe

¹⁵ Score de Karnofsky est une échelle de performance (de 100 à 0) permettant d'évaluer l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par des patients atteints de cancer. Indice 100 : Normal, pas de plaintes, pas d'évidence de maladie ; Indice 90 : Capable d'une activité normale, signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie ; Indice 80 : Activité normale avec effort, signes ou symptômes de la maladie ; Indice 70 : Capacité de subvenir à ses besoins, incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active ; Indice 60 : Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins ; Indice 50 : Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents ; Indice 40 : Invalide, requiert des soins et une assistance importants ; Indice 30 : Sévèrement invalide, hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent ; Indice 20 : Extrêmement malade, hospitalisation nécessaire, traitement actif de soutien nécessaire ; Indice 10 : Mourant, mort imminente ; Indice 0 : Décédé.

TPC. Au total, 41,2 % (145/352) des patients ont reçu une prophylaxie à CMV avant le premier épisode d'infection à CMV qui était réfractaire au traitement à l'inclusion. La prophylaxie à CMV a été mise en œuvre plus fréquemment chez les patients ayant reçu une GOS que chez ceux ayant reçu une GCSH : 63,0 % (133/211) versus 8,5 % (12/141).

Le délai médian entre le début de l'infection à CMV et l'administration de la 1^{ère} dose de traitement à l'étude a été de 39 jours (min–max. : 3 – 716 jours). Le délai médian entre la greffe et l'administration de la 1^{ère} dose de traitement à l'étude a été de 258 jours chez les patients GOS et de 73 jours chez les patients GCSH. Les traitements anti-CMV les plus fréquemment utilisés dans l'histoire médicale des patients ont été le valganciclovir (63,4 %) et le ganciclovir (60,9 %).

Caractéristiques des patients français inclus dans SOLSTICE

A titre indicatif, une analyse descriptive des patients français de l'essai a été réalisée (14% de la population totale de l'étude) afin de vérifier la transposabilité des résultats. Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients français inclus sont cohérentes avec l'ensemble de population de l'étude, à l'exception des antécédents de traitement prophylactique anti-CMV. En effet, 41,2 % des patients de la population totale ont reçu une prophylaxie contre 28,6 % des patients français (pendant la période de réalisation de l'étude). De plus, le type de transplantation d'organe solide diffère légèrement entre les deux populations : 29,4 % de transplantations pulmonaires dans la population totale versus 12,0 % de transplantations pulmonaires chez les patients français.

Résultats sur le critère de jugement principal

La proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV à la semaine 8 a été significativement plus élevée dans le groupe maribavir que dans le groupe TPC : 55,7 % (131/235) versus 23,9 % (28/117), différence ajustée = 32,8 % (IC_{95%} = [22,80 ; 42,74], $p < 0,001$).

Les analyses de sensibilité prévues au protocole ont montré des résultats similaires à celui observé dans l'analyse principale.

Les résultats des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal de l'étude ont été présentés dans le *forest plot* ci-dessous (Figure 1). Les résultats de ces analyses sont cohérents avec le résultat de l'analyse principale. A noter que l'effet du maribavir versus le comparateur sur la proportion de patients obtenant une clairance de la virémie à CMV à la semaine 8 pourrait être plus important dans les sous-groupes suivants : âge ≥ 65 ans, charge virale CMV basse à l'inclusion, présence de mutation de résistance au traitement laissé au choix de l'investigateur (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet et cidofovir).

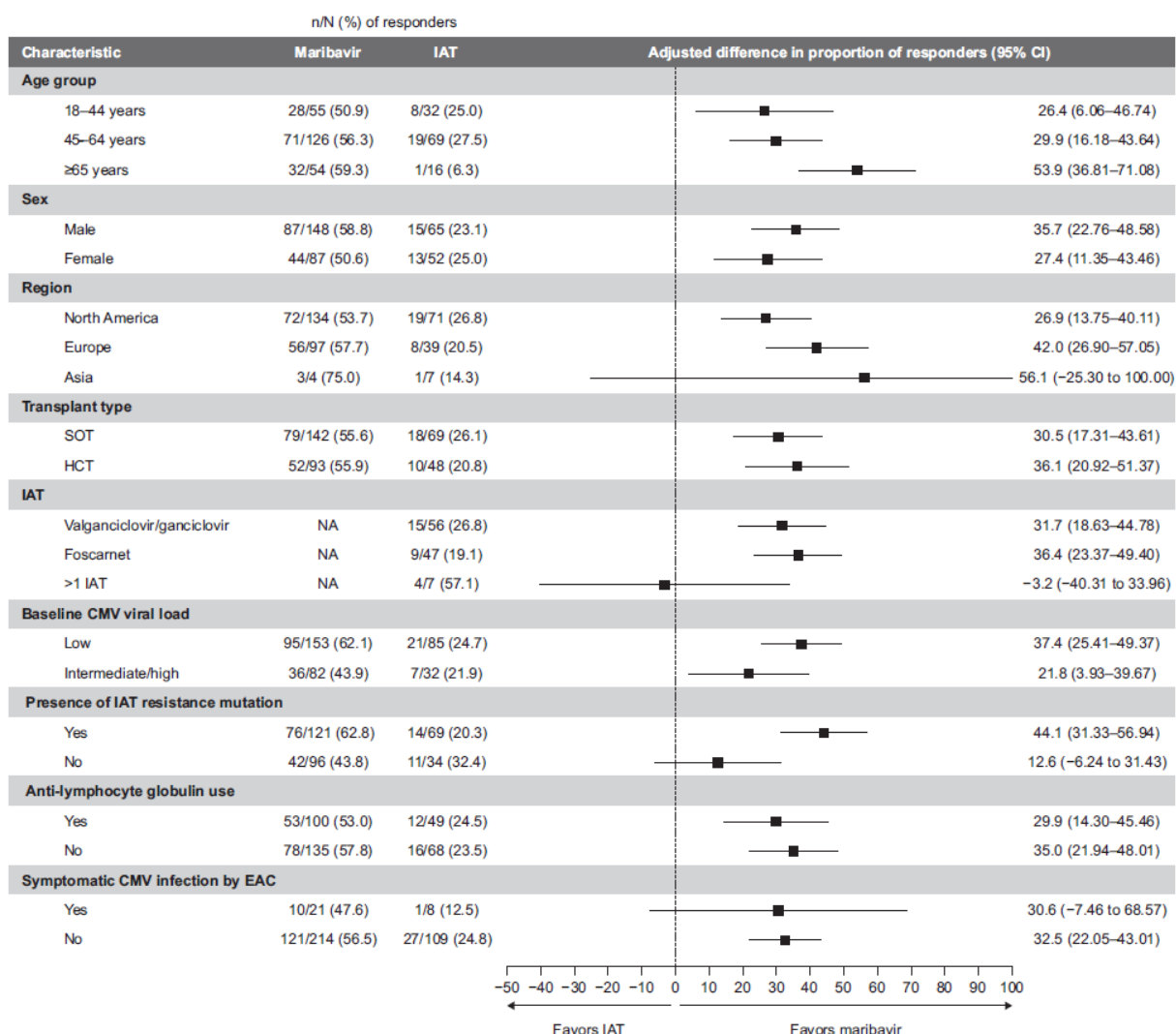


Figure 1. Analyses en sous-groupes sur le critère principal de proportion de patients obtenant une clairance de la virémie à CMV à la semaine 8 (étude SOLSTICE).

CI = confidence interval ; CMV = cytomegalovirus ; EAC = Endpoint Adjudication Committee ; HCT = hematopoietic-cell transplant ; IAT = investigator-assigned therapy ; NA = not applicable as adjusted between-group differences used the full maribavir group ; SOT = solid-organ transplant.

Résultats sur le critère de jugement secondaire avec gestion du risque alpha

La proportion de patients répondeurs avec maintien de la réponse à la semaine 16 (avec une clairance confirmée de la virémie à CMV à la semaine 8, un contrôle des symptômes à la semaine 8 et un maintien de l'absence de positivité de la réplication virale jusqu'à la semaine 16) a été significativement plus élevée dans le groupe maribavir que dans le groupe TPC : 18,7 % (44/235) versus 10,3 % (12/117), différence ajustée = 9,5 % (IC_{95%} = [2,02 ; 16,88], p = 0,013).

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Les résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires sont présentés à titre indicatif ci-dessous (cf. Tableau II).

Tableau II. Résultats sur les critères de jugement secondaires exploratoires de l'étude SOLSTICE (population randomisée)

Critère de jugement	Maribavir (N = 235)	TPC (N = 117)
Proportion de patients répondeurs avec maintien de la réponse aux semaines 12 et 20		
Semaine 12		
n (% répondeurs)	53 (22,6)	12 (10,3)
Différence ajustée [IC _{95%}]	13,5 [5,84 ; 21,17]	
Semaine 20		
n (% répondeurs)	43 (18,3)	11 (9,4)
Différence ajustée [IC _{95%}]	9,8 [2,58 ; 17,06]	
Proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV après 8 semaines complètes de traitement		
Semaine 12		
n (%)	53 (22,6)	6 (5,1)
Différence ajustée [IC _{95%}]	17,8 [10,89 ; 24,77]	
Semaine 16		
n (%)	44 (18,7)	6 (5,1)
Différence ajustée [IC _{95%}]	13,9 [7,21 ; 20,56]	
Semaine 20		
n (%)	43 (18,3)	5 (4,3)
Différence ajustée [IC _{95%}]	14,2 [7,70 ; 20,75]	
Proportion de patients répondeurs avec maintien de la réponse à la semaine 16, après 8 semaines complètes de traitement		
n (%)	44 (18,7)	4 (5,1)
Différence ajustée [IC _{95%}]	13,9 [7,21 ; 20,56]	
Proportion de patients ayant une récidence de la virémie à CMV au cours des 8 premières semaines, au cours de la phase de suivi et au cours de l'étude		
Au cours des 8 premières semaines		
n/N' (%)	33/184 (17,9)	8/65 (12,3)
Au cours de la phase de suivi		
n/N' (%)	71/184 (38,6)	14/65 (21,5)
Au cours de l'étude		
n/N' (%)	104/184 (56,5)	22/65 (33,8)
Mortalité toutes causes confondues		
n (%)	27 (11,5)	13 (11,1)
Critères d'évaluation du traitement de rattrapage par maribavir		
Proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV après 8 semaines complètes de traitement de rattrapage par maribavir		
n (%)	NA	11/22* (50,0)

Critère de jugement	Maribavir (N = 235)	TPC (N = 117)
Proportion de patients répondeurs au cours du traitement de rattrapage par maribavir		
n (%)	NA	8/22 (36,4)

* Au total, 22/117 (18,8 %) patients du groupe TPC ont reçu un traitement de rattrapage entre les semaines 3 et 7.

Données sur la résistance

Profils de résistance à l'inclusion

Parmi la population ayant une résistance connue à un traitement anti-CMV au choix de l'investigateur (PRS ou *primary resistance set*¹⁶), 55,8 % (121/217) des patients du groupe maribavir et 67,0 % (69/103) des patients du groupe TPC ont eu au moins une substitution d'acides aminés associée à la résistance (SAR) d'un traitement anti-CMV à l'inclusion. Parmi eux, la substitution unique de pUL97 (SAR au ganciclovir/valganciclovir et maribavir) a été la plus fréquemment retrouvée dans les deux groupes : 40,1 % versus 50,5 %.

Parmi la population ayant une résistance connue au maribavir (MRS ou *maribavir resistance set*¹⁷), 0,5 % (1/214) des patients du groupe maribavir ont eu une substitution unique de pUL27 (SAR maribavir) et 3,0 % (3/100) des patients du groupe TPC ont eu une substitution unique pUL97 à l'inclusion (cf. Tableau III).

Tableau III. Substitutions d'acides aminés associées à la résistance connue à l'un des traitements anti-CMV au choix de l'investigateur ou au maribavir (Etude SOLSTICE - population à l'inclusion)

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Maribavir (N = 234)	TPC (N = 116)
<i>Primary resistance set</i>	N' = 217	N' = 103
pUL97 seul	87 (40,1)	52 (50,5)
pUL54 seul	8 (3,7)	4 (3,9)
pUL97 et pUL54	26 (12,0)	13 (12,6)
Total	121 (55,8)	69 (67,0)
<i>Maribavir resistance set</i>	N'' = 214	N'' = 100
pUL97 seul	0	3 (3,0)
pUL27 seul	1 (0,5)	0
pUL97 et pUL27	0	0
Total	1 (0,5)	3 (3,0)

Proportion de patients ayant atteint le critère de jugement principal selon le profil de résistance à l'inclusion

La proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV à la semaine 8 (critère de jugement principal) a été plus élevée dans le groupe maribavir que dans le groupe TPV quel que soit le profil de résistance :

¹⁶ Population *Primary resistance set* : La population PRS était composée de l'ensemble des patients avec au moins une substitution d'acides aminés associée à la résistance (SAR) connue à l'un des traitements anti-CMV au choix de l'investigateur, identifiée à l'inclusion dans pUL97 et/ou pUL54. Les patients sans cette SAR à l'inclusion sont désignés non-PRS.

¹⁷ Population *Maribavir resistance set* : La population MRS était composée des patients avec au moins une SAR connue au maribavir, identifiée à l'inclusion dans pUL97 et/ou pUL27. Les patients sans cette SAR à l'inclusion sont désignés non-MRS.

- ➔ Population PRS : 62,8 % (76/121) dans le groupe maribavir versus 20,3 % (14/69) dans le groupe TPC ont eu au moins une SAR connue à l'un des traitement anti-CMV au choix de l'investigateur ;
- ➔ Population non-PRS : 43,8 % (42/96) dans le groupe maribavir versus 32,4 % (11/34) dans le groupe TPC.

A noter que dans la population MRS, 4 patients ont eu une SAR au maribavir à l'inclusion (1 dans le groupe maribavir et 3 dans le groupe TPC) et aucun n'a atteint le critère de jugement principal.

Emergence de résistance après l'inclusion

Des analyses exploratoires ont été réalisées pour évaluer l'émergence de résistance potentielle après l'inclusion. Seuls un tiers des patients disposant des données génotypiques ont été inclus dans ces analyses : 80 dans le groupe maribavir et 38 dans le groupe TPC.

Dans la population PRS et après 8 semaines de traitement, la proportion de patients ayant eu au moins une SAR connue à :

- ➔ un des traitement anti-CMV a été de 13 % (28/217) dans le groupe maribavir et 5 % (5/103) dans le groupe TPC ;
- ➔ maribavir a été de 21 % (46/217) dans le groupe maribavir et aucun patient dans le groupe TPC.

Dans la population MRS et après 8 semaines de traitement, la proportion de patients ayant eu au moins une SAR connue au maribavir a été de 20 % (42/214) dans le groupe maribavir et aucun dans le groupe TPC.

Données de résistance issues du RCP

« Résistance virale

En culture cellulaire

Le maribavir n'affecte pas l'ADN polymérase codée par le gène UL54 qui, lorsqu'elle présente certaines mutations, confère une résistance au ganciclovir/valganciclovir, au foscarnet et/ou au cidofovir. Des mutations conférant une résistance au maribavir ont été identifiées sur le gène UL97 : L337M, F342Y, V353A, V356G, L397R, T409M, H411L/N/Y, D456N, V466G C480F, P521L et Y617del. Ces mutations confèrent une résistance avec une augmentation de 3,5 fois à > 200 fois des valeurs de la CE50. Les variants du gène UL27 (R233S, W362R, W153R, L193F, A269T, V353E, L426F, E22stop, W362stop, 218delC et 301311del) n'ont conféré qu'une légère résistance au maribavir (augmentation de la CE50 < 5 fois), tandis que L335P conférait une résistance élevée au maribavir.

Dans les études cliniques

Dans l'étude 202 et l'étude 203 de phase II évaluant le maribavir chez 279 receveurs d'une GCSH ou d'une GOS, les données de génotypage pUL97 post-traitement de 23 des 29 patients qui ont initialement obtenu une clairance de la virémie et qui ont ensuite présenté une infection à CMV récurrente alors qu'ils étaient sous maribavir ont montré que 17 patients présentaient les mutations T409M ou H411Y et 6 patients la mutation C480F. Parmi les 25 patients qui n'ont pas répondu à un traitement par maribavir > 14 jours, 9 présentaient les mutations T409M ou H411Y, et 5 patients la mutation C480F. Un génotypage supplémentaire de pUL27 a été effectué chez 39 patients de l'étude 202 et 43 patients de l'étude 203. La seule substitution d'acides aminés associée à la résistance dans pUL27 qui n'a pas été détectée à l'inclusion de l'étude était G344D. L'analyse phénotypique des recombinants pUL27 et pUL97 a montré que les mutations T409M, H411Y et C480F de pUL97 conféraient une augmentation de 78 fois, 15 fois et 224 fois, respectivement, de la CE50 du maribavir par rapport à la

souche sauvage, tandis que la mutation G344D de pUL27 n'a montré aucune différence dans la CE50 du maribavir par rapport à la souche sauvage.

Dans l'étude 303 de phase III évaluant le maribavir chez des patients présentant une résistance phénotypique au valganciclovir/ganciclovir, une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions codantes de pUL97 et pUL27 a été réalisée sur 134 séquences appariées provenant de patients traités par le maribavir. Les substitutions de pUL97 apparues sous traitement F342Y (4,5 fois), T409M (78 fois), H411L/N/Y (69, 9 et 12 fois, respectivement) et/ou C480F (224 fois) ont été détectées chez 60 patients et ont été associées à une non-réponse (47 patients étaient en échec thérapeutique et 13 patients étaient en rechute). Un patient présentant la substitution de pUL27 L193F (sensibilité au maribavir réduite de 2,6 fois) à l'inclusion de l'étude n'a pas satisfait au critère d'évaluation principal (clairance de la virémie du CMV à semaine 8). **En outre, les mutations multiples suivantes ont été associées à une non-réponse : F342Y+T409M+H411N (78 fois), C480F+H411L+H411Y (224 fois), F342Y+H411Y (56 fois), T409M+C480F (224 fois) et H411Y+C480F (224 fois).**

Résistance croisée

Une résistance croisée a été observée entre le maribavir et le ganciclovir/valganciclovir (vGCV/GCV) en culture cellulaire et dans les études cliniques. Dans l'étude 303 de phase III, 44 patients du groupe maribavir présentaient des substitutions associées à la résistance (SAR) apparues sous traitement par le traitement attribué par l'investigateur (TAI). Parmi ceux-ci, 24 présentaient la SAR C480F ou la F342Y apparues sous traitement, toutes deux ayant une résistance croisée à la fois au ganciclovir/valganciclovir et au maribavir. Parmi ces 24 patients, 1 (0,04 %) a satisfait au critère d'évaluation principal (clairance confirmée de la virémie du CMV à semaine 8). Dans l'ensemble, seuls huit parmi ces 44 patients ont satisfait au critère d'évaluation principal.

Les substitutions F342S/Y, K355del, V356G, D456N, V466G, C480R, P521L et Y617del de pUL97 associées à la résistance au vGCV/GCV réduisent la sensibilité au maribavir de > 4,5 fois. Les autres voies de résistance au vGCV/GCV n'ont pas été évaluées pour la résistance croisée avec le maribavir. Les substitutions de l'ADN polymérase pUL54 conférant une résistance au vGCV/GCV, au cidofovir ou au foscarnet sont restées sensibles au maribavir.

Les substitutions de pUL97 F342Y et C480F sont des substitutions associées à la résistance apparue sous traitement par le maribavir qui confèrent une réduction de la sensibilité au vGCV/GCV > 1,5 fois, réduction qui est associée à la résistance phénotypique au vGCV/GCV. La signification clinique de cette résistance croisée avec le vGCV/GCV pour ces substitutions n'a pas été déterminée. Le virus résistant au maribavir est resté sensible au cidofovir et au foscarnet. De plus, aucun rapport ne fait état de substitutions de pUL27 associées à la résistance au maribavir qui auraient été évaluées quant à la résistance croisée avec le vGCV/GCV, le cidofovir ou le foscarnet. Étant donné l'absence de substitutions associées à la résistance pour ces médicaments dans le gène pUL27, aucune résistance croisée n'est attendue pour les substitutions de pUL27 liées au maribavir. »

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude SOLSTICE à l'aide de 2 questionnaires génériques : EQ-5D-5L¹⁸ et son échelle visuelle analogique (*Visual Analogue Scale*)¹⁹ et SF-36 (*Short*

¹⁸ Le questionnaire EQ-5D-5L est un questionnaire générique qui décrit l'état de santé du patient selon 5 dimensions : la mobilité, l'autonomie, les activités quotidiennes, la douleur/gêne et l'anxiété/dépression. Chaque dimension est évaluée en utilisant 5 niveaux de sévérité. Cette notation permet 3 125 états de santé différents, allant de 11111 (« meilleur état de santé imaginable ») à 55555 (« pire état de santé imaginable »).

¹⁹ L'échelle visuelle analogique consiste en une auto-évaluation par le patient de son état de santé général sur une échelle allant de 0 à 100 (0 reflétant « le pire état de santé imaginable » et 100 « le meilleur état de santé imaginable »). Elle intègre 5 dimensions, comprenant mobilité, autonomie, activités quotidiennes, douleur/gêne et anxiété/dépression.

Form 36)²⁰. 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 (SOLSTICE)

La durée médiane d'exposition au traitement a été de 57 jours (min–max : 2 – 64) dans le groupe maribavir et de 34 jours (min–max : 4 – 64) dans le groupe TPC. A noter que parmi les 22 patients du groupe TPC ayant bénéficié d'un traitement de rattrapage par maribavir, la durée médiane d'exposition au maribavir a été de 57 jours (min–max : 22 – 60).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été 97,4 % (228/234) dans le groupe maribavir et de 91,4 % (106/116) dans le groupe TPC. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 %) ont été la dysgueusie (37,2 % dans le groupe maribavir versus 3,4 % dans le groupe TPC), la nausée (21,4 % versus 21,6 %), les diarrhées (18,8 % versus 20,7 %), les vomissements (14,1 % versus 16,4 %), l'anémie (12,4 % versus 12,1 %), la fatigue (12,0 % versus 8,6 %), la fièvre (10,3 % versus 14,7 %), la virémie à CMV (10,3 % versus 5,2 %), la neutropénie (9,4 % versus 22,4 %) et les maux de tête (8,1 % versus 12,9 %).

Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été la dysgueusie (35,9 % dans le groupe maribavir versus 0,9 % dans le groupe TPC), les troubles du goût (8,5 % versus 0,9 %), la nausée (8,5 % versus 9,5 %), la neutropénie (1,7 % versus 13,8 %) et l'anémie (1,3 % versus 7,8 %).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable grave (EIG) a été 38,5 % (90/234) dans le groupe maribavir et de 37,1 % (43/116) dans le groupe TPC. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été l'insuffisance rénale aiguë (8 patients dans le groupe maribavir versus 4 patients dans le groupe TPC), la virémie à CMV (7 patients versus 3 patients), l'infection à CMV (6 patients versus 4 patients) et la neutropénie fébrile (2 patients versus 4 patients). Parmi les 22 patients ayant bénéficié d'un traitement de rattrapage par maribavir, 11 patients ont rapporté au moins un EIG au cours du traitement par maribavir. L'anémie a été le seul EIG rapporté chez plus d'un patient (2 patients). Les infections et infestations ont été les EIG les plus fréquemment rapportés (6 patients).

Le taux d'EI considéré comme lié au traitement ayant conduit à l'arrêt de traitement a été de 4,7 % (11/234) dans le groupe maribavir et de 23,3 % (27/116) dans le groupe TPC.

Un total de 40 décès a été rapporté au cours de l'étude : 27 (11,5 %) dans le groupe maribavir (dont 1 arythmie cardiaque liée à une interaction médicamenteuse avec le posaconazole) et 13 (11,2 %) dans le groupe TPC (dont 1 tuberculose liée à une neutropénie fébrile suite à un traitement par valganciclovir). A noter que 22 décès ont été rapportés pendant la phase de traitement à l'étude (16 dans le groupe maribavir et 6 dans le groupe TPC).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI d'intérêt particulier a été 79,9 % (187/234) dans le groupe maribavir et 63,8 % (74/116) dans le groupe TPC. Les EI d'intérêt particulier les plus fréquemment rapportés ont été les dysgueusies (46,2 % dans le groupe maribavir versus 4,3 % dans le groupe TPC), les augmentations de concentration d'immunosuppresseurs (9,0 % versus 0,9 %), les

²⁰ Le SF-36 (Short Form-36) est un auto-questionnaire générique d'évaluation de la qualité de vie, composé de 36 questions dans 8 domaines d'état de santé : l'activité physique, les limitations dues à l'état physique, les douleurs physiques, la santé perçue, la vitalité, la vie et relations avec les autres, la santé psychique et les limitations dues à l'état psychique. Ces 8 dimensions peuvent être regroupées en 2 principales composantes : la composante physique (Physical Component Score, PCS) et la composante mentale (Mental Component Score, MCS). Chacun de ces domaines est mesuré sur une échelle de 0 à 100. Une augmentation du score reflète une amélioration de la qualité de vie. Pour ces 8 domaines une variation de 5 points est considérée comme significative pour la population étudiée.

GvHD (9,0 % versus 4,3 %) et les neutropénies (10,3 % versus 25,9 %). A noter que les dysgueusies ont été toutes d'intensité légère à modérée et en général spontanément résolutives dans un délai médian 7 jours après l'interruption du traitement.

Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de LIVTENCITY (maribavir) (version 0.7) en date du 7 septembre 2022 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun.
Risques importants potentiels	– Augmentation du risque d'événement indésirable grave lié à l'augmentation de la concentration des médicaments immunosuppresseurs.
Informations manquantes	– Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT), incluant les patients sous dialyse péritonéale ou hémodialyse.

A noter que l'étude SHP620-302 fait partie des mesures additionnelles du plan de pharmacovigilance de LIVTENCITY (maribavir). Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, comparative, double-aveugle et multicentrique évaluant l'efficacité et la tolérance du maribavir par rapport au valganciclovir, pour le traitement de l'infection à CMV chez les patients ayant reçu une GCSH.

Une étude rétrospective de dossier médicaux est prévue dans le cadre du plan de pharmacovigilance. Cette étude aura pour objectif d'évaluer la tolérance du maribavir chez les patients ayant reçu une GOS et ayant une infection résistante/réfractaire à CMV et insuffisance rénale terminale.

Données issues des PSUR

LIVTENCITY (maribavir) a obtenu une AMM aux Etats-Unis le 23 novembre 2021 dans son indication du traitement des adultes et des adolescents (de plus de 12 ans et pesant au moins 35 kg) atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) post-greffe, réfractaires à un ou plusieurs traitements antérieurs (avec ou sans résistance génotypique), dont le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet.

Le rapport de tolérance post-marketing (*Periodic Adverse Drug Experience Report* ou PADER) couvrant la période du 23 mai 2022 au 22 août 2022 de commercialisation aux États-Unis, indique que 184 cas ont impliqués 293 événements indésirables. Ainsi, 161 cas ont été soumis à la FDA sous forme de *15 Day Alert Reports*²¹. Au total, 101 événements graves non listés ont été rapportés parmi lesquels : l'hospitalisation (44 cas), le décès (21 cas), l'infection à cytomégalovirus (19) cas et la virémie à cytomégalovirus (14 cas).

Les données de sécurité au cours de la période couverte par le rapport n'ont pas révélé de nouveau signal de tolérance.

Données issues du RCP

Le profil de sécurité se base sur les événements indésirables recueillis pendant la phase de traitement et la phase de suivi jusqu'à la semaine 20 de l'étude de phase III (SOLSTICE). L'exposition moyenne pour LIVTENCITY (maribavir) a été de 48,6 (± 13,82) jours avec un maximum de 60 jours. Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'altération du goût (46 %), les nausées (21 %), la diarrhée (19 %), les vomissements (14 %) et la fatigue (12 %). Les effets indésirables graves les plus

²¹ Les rapports d'alerte sous 15 jours correspondent au *reporting* par le demandeur des EIG inattendus liés au traitement, qu'ils soient de sources étrangères ou rapportés aux Etats-Unis au plus tard 15 jours calendaires suivant la réception des informations concernant l'évènement.

fréquemment signalés ont été la diarrhée (2 %), les nausées, la diminution du poids, la fatigue, l'augmentation de la concentration du médicament immunosuppresseur et les vomissements (tous > 1 %).

A noter qu'une altération du goût (agueusie, dysgueusie, hypogueusie ou trouble du goût) est susceptible de survenir sous traitement par LIVTENCITY (maribavir) et a conduit dans rare cas à l'arrêt du traitement et pour la plupart des patients, cet événement s'est résolu pendant la phase de traitement (37 %) ou dans un délai médian de 7 jours (IC_{95%} [4 ;8]) après l'arrêt du traitement.

Il convient de souligner que la spécialité LIVTENCITY (maribavir) est susceptible d'augmenter les concentrations d'immunosuppresseurs qui sont des substrats du CYP3A et/ou de la P-gp à marge thérapeutique étroite (notamment le tacrolimus, la ciclosporine, le sirolimus et l'évérolimus).

3.4 Données d'utilisation

Etude de suivi des patients de l'étude SOLSTICE

Une étude observationnelle chez les patients randomisés dans le groupe maribavir²² de l'étude SOLSTICE a été réalisée à partir des dossiers patients de manière rétrospective. L'objectif principal de cette étude était de quantifier la survenue des décès et des rejets de greffe (GOS ou GCSH) ayant pu survenir chez les patients traités par maribavir à 12 mois (suivi médian) de l'initiation du traitement réalisée dans le cadre de l'étude SOLSTICE.

La réalisation de cette étude s'est appuyée sur les centres ayant inclus le plus de patients dans l'étude SOLSTICE (i.e. ≥ 3 patients inclus dans le groupe maribavir). Ainsi, 21 centres ont participé à cette étude observationnelle (comprenant 6 pays dont la France avec 12 patients inclus ; premier pays représenté après les Etats-Unis).

L'analyse a été menée sur 109 patients randomisés dans le groupe maribavir de l'étude SOLSTICE dont 68 ayant reçu une GOS (62 %) et 41 une GCSH (38 %).

A noter que des différences mineures ont été relevées en termes d'âge, de sexe, de type de GOS (caractéristiques des patients à l'initiation du traitement) entre les patients inclus et non-inclus dans l'étude observationnelle.

Au cours de la période totale de suivi, 15,6 % (17/109) des patients sont décédés correspondant à 3 (4,4 %) patients ayant reçu une GOS et à 14 (34,1 %) ayant reçu une GCSH. Sur la base de ces données, la probabilité de survie à 12 mois selon l'analyse de Kaplan-Meier a été de 96 % (IC_{95%} = [87 ; 99]) chez les patients ayant reçu une GOS et de 65 % (IC_{95%} = [48 ; 77]) pour ceux ayant reçu une GCSH. La médiane de survie globale n'était pas évaluable du fait du nombre limité de décès.

Au cours de la période totale de suivi, 22,0 % (24/109) des patients ont eu une complication de la greffe correspondant à 8 (11,8 %) patients ayant reçu une GOS et à 16 (39,0 %) ayant reçu une GCSH.

Données issues du cadre compassionnel

Une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn) pour la spécialité LIVTENCITY (maribavir) a été octroyée pour 46 patients français entre décembre 2017 et la mise en place d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) avec recueil de données associé à un PUT-RD, dans le traitement des patients adultes transplantés, atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalo-virus (CMV) ayant une infection à CMV réfractaire en cours, avec ou sans résistance identifiée, à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs.

²² Seuls les patients initialement randomisés dans le groupe maribavir de l'étude SOLSTICE ont été suivis. Les patients du groupe TPC ayant reçu le maribavir dans le cadre du traitement de rattrapage ne font pas partis de l'étude de suivi.

Entre le 13 octobre 2021 et le 1^{er} décembre 2022, 59 patients ont bénéficié du traitement par maribavir (LIVTENCITY) dans le cadre de l'AAC. Actuellement, deux rapports de PUT-RD sont disponibles : un premier couvrant la période allant du 3 novembre 2021 au 14 mars 2022 et concernant 21 patients et un deuxième couvrant la période allant du 3 novembre 2021 au 3 octobre 2022 et concernant 47 patients (données cumulées)²³.

Les données disponibles concernant l'usage du maribavir dans le cadre de l'AAC et reposent uniquement sur des données intermédiaires. Les patients inclus (première demande le 3 novembre 2021) avaient les critères d'inclusion suivants :

- ➔ Avoir reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe(s) solide(s) ;
- ➔ Avoir eu une infection CMV documentée²⁴ ;
- ➔ Avoir été atteint d'une infection à CMV réfractaire en cours²⁵ ;
- ➔ Avoir eu les résultats biologiques suivants :
 - Polynucléaires neutrophiles $\geq 1000/\text{mm}^3$ [$1,0 \times 10^9/\text{L}$],
 - Plaquettes $\geq 25\,000/\text{mm}^3$ [$25 \times 10^9/\text{L}$],
 - Hémoglobine ≥ 8 g/dL,
 - Débit de Filtration Glomérulaire estimé (DFGe) > 30 mL/min/1,73m² calculé selon la formule MDRD.

A noter qu'à partir du mois de février 2022, les critères d'inclusion de l'AAC, en particulier les critères biologiques à l'inclusion ont été élargies (taux de polynucléaires neutrophiles, de plaquettes, et d'hémoglobine, et un DFGe > 15 mL/min/1,73m²) afin de permettre à une population plus sévère que celle incluse dans l'étude pivot SOLSTICE de bénéficier d'un traitement par maribavir, en réponse aux sollicitations de la communauté médicale.

Selon le deuxième rapport du PUT-RD (daté du 9 décembre 2022), 64 demandes d'AAC ont été formulées, 50 ont été acceptées (les motifs de rejets étaient : patients ayant déjà reçu le maribavir auparavant, patient non transplanté ou séropositif au VIH), et 47 patients ont initié un traitement par maribavir. Plus d'un patient sur cinq (N=10, 21 %) ont été inclus selon les critères d'inclusion modifiés de l'AAC.

Parmi les 47 patients ayant initié un traitement par maribavir, l'âge médian a été de 55,6 ans (min-max : 23,9 - 78,8), 72,3 % étaient des hommes et le poids médian a été de 70,0 kg. La majorité des patients (N = 40, 85,1 %) a reçu une GOS. Seuls 14,9 % (N = 7) des patients ont reçu une GCSH. Parmi les GOS, la greffe rénale était la plus fréquente (N = 30, 75 %) suivi par le cœur (N = 5, 12,5 %) et le poumon (N = 4, 10 %). A l'initiation, la charge a été faible chez 21 patients (44,7 %). Un tiers de patients (N = 17, 36,2 %) avaient une maladie à CMV avec atteinte d'organes. Parmi eux, l'atteinte du tractus gastro-intestinal a été la plus fréquente (N = 8, 47 %). A la demande d'accès du traitement, la résistance du CMV aux antiviraux a été recherchée pour la majorité des patients (94 %), et la présence d'au moins une mutation a été identifiée pour 68,2 % des patients (dont 23 cas UL97, 12 cas UL54). La totalité des patients ont été déclarés par le prescripteur comme réfractaires au ganciclovir/valganciclovir ou foscarnet ou cidofovir (dont 45 patients réfractaires au ganciclovir/valganciclovir ; et 16 réfractaires au foscarnet ou au cidofovir).

²³ ANSM. Autorisation d'accès compassionnel relatif au maribavir 200 mg. Résumé du rapport périodique. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/maribavir#> [Consulté le 03/02/2023].

²⁴ Déterminée par une PCR quantitative ou des résultats quantitatifs comparables de l'ADN du CMV, correspond à une valeur : ≥ 2730 UI/mL pour le taux sanguin ou ≥ 910 UI/mL pour le taux plasmatique.

²⁵ Incapacité à obtenir une diminution de la charge virale d'au moins 1 log₁₀ du taux d'ADN de CMV sanguin ou plasmatique après une période de traitement de 14 jours ou plus, avec au moins un des traitements suivants : ganciclovir IV / valganciclovir oral, foscarnet IV ou cidofovir IV.

La durée moyenne de traitement par maribavir a été de 54,9 jours (environ 8 semaines), en considérant les patients avec des fiches d'arrêt de traitement complétées.

Parmi les 47 patients ayant initié maribavir dans cadre de l'AAC, le taux de retour des formulaires de suivi de l'AAC a été supérieur à 95 % des formulaires complétés aux visites à la semaine 4 et 8, avec au total 44 formulaires disponibles à la semaine 4 et 40 formulaires à la semaine 8.

Des analyses d'efficacité de l'AAC ont été réalisées selon une approche considérée comme en intention-de-traiter (considérant les patients perdus de vue ou décédés comme non répondeurs) et une approche per-protocole (sans considérer les patients perdus de vue ou décédés dans l'analyse).

Dans la population ITT, la proportion de patients répondeurs (clairance confirmée de la virémie à CMV) a été de 52,3 % (23/44) à la semaine 4 et de 42,5 % (17/40) à la semaine 8. Dans la population per-protocole, les résultats ont été respectivement de 56,1 % (23/41) et de 48,6 % (17/35).

Les données de tolérance ont été collectées par le laboratoire sur la période du 3 novembre 2021 au 30 septembre 2022 (date de l'extraction des données de tolérance), 28 cas de pharmacovigilance totalisant 64 événements indésirables (EI) ont été rapportés. Près de la moitié des EI (n = 30, 46,8 %) a été considéré comme grave dont deux EIG ont été considérés comme liés au traitement. Au total, sept cas (25 %) ont conduit au décès.

Lors de la période évaluée, la majorité des EI a été considérée comme non liée au traitement par maribavir y compris les cas de décès. Le seul cas grave considéré comme lié au traitement correspondait à deux EI cutanés d'évolution favorable à l'arrêt du traitement.

En conclusion, aucun nouvel effet indésirable ou risque potentiel n'a été identifié et susceptible de modifier le rapport bénéfice-risque du maribavir.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

LIVTENCITY (maribavir) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernée au regard de sa simplicité de son utilisation par sa forme en comprimé pelliculé (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire.

3.6 Programme d'études

➔ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de l'infection à CMV réfractaire (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs chez des patients ayant reçu une GCSH		
Etude NAVIRE (NCT04690933)	Observatoire français réel de l'efficacité et de la résistance aux molécules anti-CMV chez les receveurs de cellules souches	Q4 2024

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
1ère ligne de traitement préemptif de l'infection à CMV chez des patients ayant reçu une GCSH		
Etude SHP620-302 AURORA	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'efficacité de maribavir vs. le valganciclovir en 1ère ligne de traitement préemptif du CMV chez les patients adultes, après GCSH	Q2 2023

(NCT02927067)		
Traitement de l'infection à CMV chez des enfants et adolescents ayant reçu une GCSH ou une GOS		
Etude TAK-620-2004 (NCT05319353)	Etude de phase III, en ouvert, monobras, à doses répétées, évaluant la sécurité et la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antivirale du maribavir dans le traitement du CMV chez les enfants et les adolescents < 18 ans ayant reçu une GCSH ou une GOS.	Q1 2027

4. Discussion

Au total, compte tenu :

- du besoin médical non satisfait chez des patients adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS) et atteint d'une infection et/ou d'une maladie à CMV réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet ;
- de la quantité d'effet de LIVTENCITY (maribavir) en termes de clairance confirmée de la virémie à CMV à la semaine 8 de 33 %, et de maintien de la réponse à la semaine 16 de 10 % (étude SOLSTICE) ;
- de l'effet du maribavir en traitement de rattrapage chez des patients traités initialement par des traitements anti-CMV conventionnels et qui ont pu atteindre chez 50 % (N = 11) d'entre eux une clairance confirmée de la virémie à CMV après 8 semaines complètes de traitement ;
- d'un profil de tolérance acceptable mais marqué par des événements indésirables de type dysgueusie d'intensité légère à modérée et en général spontanément résolutifs et du risque d'augmentation de concentration plasmatique de certains immunosuppresseurs en cas de coadministration ;

Mais :

- d'un bénéfice inférieur en termes d'amélioration virologique dans la population réfractaire sans résistance au traitement antérieur ;
- du faible pourcentage de patient ayant un maintien de la réponse à la semaine 16 après un traitement complet de 8 semaines et de l'absence de données concernant la durée de traitement au-delà de 8 semaines ;
- du fait que la majorité de la population incluse était atteinte d'une infection à CMV asymptomatique (91,8 %) ce qui limite la transposabilité dans le traitement curatif des patients ayant une maladie à CMV (3,7 % dans l'étude) ;
- du risque d'émergence de résistance parmi les patients ayant une SAR au traitement anti-CMV ou au maribavir à l'inclusion (population PRS ou MRS), 20 % d'entre eux ont développé une SAR au maribavir après 8 semaines de traitement par maribavir ;

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, LIVTENCITY (maribavir) fait partie des antiviraux indispensables et contribue de ce fait au besoin médical identifié, en particulier chez les patients pour lesquels le recours aux options de première ligne (ganciclovir/valganciclovir) et de deuxième ligne (foscarnet, cidofovir) n'est pas envisageable en cas de résistance ou d'intolérance. Il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité des patients traités. En conséquence, LIVTENCITY (maribavir) apporte une réponse au besoin médical identifié.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de LIVTENCITY (maribavir) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante. En effet, les infections à CMV chez les patients immunodéprimés ou les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques sont le plus souvent disséminées, avec une atteinte d'un ou plusieurs organes. En l'absence de prévention ou de traitement, le pronostic vital (complications : rétinite, encéphalite, pneumonie, colite grave ou autres infections opportunistes) et celui du greffon (GOS) sont menacés et cela favorise la réaction du greffon contre l'hôte (GVH dans les GCSH).

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. LIVTENCITY (maribavir), est un médicament de dernier recours réservé aux adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS) et atteints d'une infection et/ou d'une maladie à CMV réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet. L'AMM étant restreinte lorsque l'utilisation de ces médicaments ne peut pas être envisagée, ils ne sont donc pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les situations d'impasse thérapeutique et de résistance au CMV et au regard des données disponibles pour LIVTENCITY (maribavir).

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

LIVTENCITY (maribavir) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant. Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de l'ADN polymérase à CMV avec une activité antivirale puissante et spécifique au CMV. Les données cliniques (étude SOLSTICE) disponibles chez des patients adultes receveurs de greffe réfractaires ou résistants à un traitement anti-CMV antérieur ont montré une activité virologique importante sur une période de 8 semaines, avec une clairance confirmée de la virémie à CMV à la semaine 8 (différence de 32,8 %) et un maintien de la réponse à la semaine 16 (différence de 9,5 %) avec un profil de tolérance acceptable (dysgueusie). De plus, il est attendu un impact sur le parcours de soins et de vie (voie orale) permettant une utilisation du produit en ambulatoire. De ce fait, il

apporte une réponse au besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LIVTENCITY (maribavir) 200 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication « 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) ».

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

➔ La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

5.6 Autres recommandations de la Commission

La Commission recommande la réalisation d'un génotypage de résistance (recherche de résistance UL97) avant d'initier un traitement par maribavir, en particulier chez des patients prétraités par ganciclovir/valganciclovir et susceptible de présenter une mutation de résistance au maribavir. En cas de résistance au maribavir détectée, le traitement doit être arrêté (cf. rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP). La réalisation du génotype n'empêche pas de débiter le traitement.