
Résumé de rapport de synthèse

Accès précoce [LIVTENCITY® - maribavir]

Rapport n° 1 Période du 12/04/2023 au 23/10/2023

1- Introduction

Le 23/02/2023, la Haute Autorité de santé (HAS) a délivré une autorisation d'accès précoce (AAP), pour le médicament LIVTENCITY® (maribavir), 200 mg, comprimés pelliculés dans l'indication du 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.

La commercialisation du médicament dans le cadre de cette autorisation d'accès précoce a démarré le 13/04/2023.

Ce médicament a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 09/11/2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Sur l'ensemble de la période de la collecte de données (du 12 avril 2023 au 23 octobre 2023), 76 demandes d'accès ont été reçues et validées. Le diagramme global des patients décrit les 76 demandes d'AAP, ainsi que les patients inclus aux différentes analyses (Figure 1).

Parmi les 76 demandes d'accès validées au moment du gel de base, 54 patients (71,1%) ont commencé le traitement (22 patients (28,9 %) n'avaient pas une fiche d'initiation complétée).

Parmi tous les 54 patients qui ont initié le traitement (ayant un formulaire d'initiation), 27 avaient une fiche d'arrêt de traitement complétée (dont 19 patients avaient fini leurs traitements

selon le RCP et 8 l'avaient arrêté prématurément) et autres avaient leur formulaire d'arrêt manquants. Parmi les patients

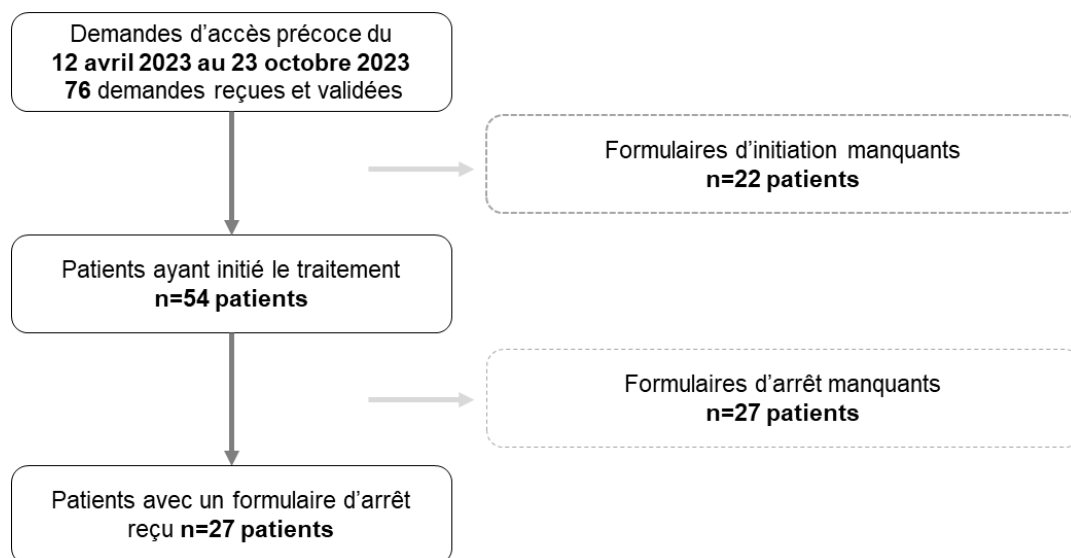


Figure 1 : Diagramme des patients inclus et analysés dans l'AAP LIVTENCITY® (au 23 octobre 2023)

Caractéristiques générales des patients

L'analyse des caractéristiques générales des patients et de la maladie porte sur un total de 76 patients pour lesquels une demande d'accès au traitement a été autorisée (Tableau 1). Seuls 6 patients avaient précédemment bénéficié du maribavir dans le cadre de l'accès compassionnel.

Dans cet accès précoce, l'âge des patients avec demande d'accès validée était compris entre 19,2 et 83,6 ans, avec une moyenne de $58,0 \pm 14,3$ ans et une médiane de 60,8 ans.

La population analysée est composée de 43 hommes (56,6%) et 33 femmes (43,4%).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients lors de la demande d'accès au traitement (n=76 patients)

	Résultats
Age	
n	76
Moyenne (écart type)	58,0 (14,3)
Médiane	60,8
Q1 - Q3	49,2 - 67,9
Min - Max	19,2 - 83,6
Sexe	
n	76
Homme	43 (56,6)
Femme	33 (43,4)
Patient précédemment en accès compassionnel	
n	76
Non	70 (92,1)
Oui	6 (7,9)

Caractéristiques de la maladie

Parmi les 76 patients inclus dans cet accès précoce, la plupart avait une transplantation d'organe solide (TOS) (n=67, 88,2%), et 9 patients (11,8%) avaient une GCSH.

Chez les patients ayant subi une GCSH, la majorité ont eu une greffe allogénique (n=6, 66,7%). La maladie du greffon contre l'hôte (GvH) est survenue chez 5 patients (55,6%) ayant subi une GCSH dont 4 patients avaient une GvH aiguë (grade 4 ,3 et 2 chez 2, 1 et 1 patient(s) respectivement), et un seul avait une GvH chronique sévère.

Le délai médian entre la transplantation la plus récente et l'initiation du traitement était de 198 jours soit 6,6 mois (min=16 jours ; max=932 jours).

Chez les patients ayant subi une TOS, les greffes de rein (n=45, 67,2%), de cœur (n=9, 13,4%) et de poumons (n=7, 10,4%) étaient les plus fréquentes. La plupart des patients avec TOS, avaient un statut sérologique D+/R- du couple donneur/receveur (n=44, 65,7%) et n'ont pas eu un rejet de greffon (n=58, 86,6%). Le délai médian entre la transplantation la plus récente et l'initiation du traitement était de 354 jours soit 11,8 mois (min=26 jours ; max=4325 jours).

Concernant les traitements anti-CMV antérieurs, tous des patients inclus dans cet accès précoce, ont reçu au moins un traitement antérieur : 53 ont été traités par un seul traitement, 16 ont été traités par 2 traitements et les autres 7 patients ont été traités par 3 traitements antérieurs. Les deux traitements antérieurs les plus prescrits étaient respectivement le foscarnet et le ganciclovir chez les patients avec GCSH et le valganciclovir et le ganciclovir chez les patients avec TOS. Les 6 patients préalablement traités par maribavir sont ceux qui ont participé à l'AAC.

Tableau 2 : Antécédents médicaux - Traitements antérieurs anti CMV (n=76 patients)

	Type de greffe		
	GCSH (n=9)	TOS (n=67)	Total (n=76)
Nombre de traitements antérieurs			
n	9	67	76
1	6 (66,7)	47 (70,1)	53 (69,7)
2	1 (11,1)	15 (22,4)	16 (21,1)
3	2 (22,2)	5 (7,5)	7 (9,2)
Traitement antérieur*			
n	9	67	76
Valganciclovir	1 (11,1)	53 (79,1)	54 (71,1)
Ganciclovir	5 (55,6)	27 (40,3)	32 (42,1)
Foscarnet	6 (66,7)	4 (6,0)	10 (13,2)
Cidofovir	1 (11,1)	0 (0,0)	1 (1,3)
Maribavir**	0 (0,0)	6 (9,0)	6 (7,9)
Letermovir	1 (11,1)	2 (3,0)	3 (4,0)
Immunoglobuline anti-CMV (Cytotect® CP)	1 (11,1)	1 (1,5)	2 (2,6)

*Un patient peut avoir eu plusieurs traitements. ** Patients ayant bénéficié du maribavir dans le cadre de l'AAC

Lors de la demande d'accès au traitement, une recherche de résistance a été effectuée sur 2 patients ayant une GCSH et 51 patients ayant une TOS. Pour tous ces 53 patients au moins une mutation a été identifiée, 40 patients avaient une mutation unique (75,5%) et 13 avaient plus d'une mutation (24,5%). La mutation la plus fréquente était celle du gène UL97 (seul) (n=30, 56,6%) indiquant ainsi une résistance au ganciclovir/valganciclovir^{1,2}.

Parmi les patients traités dans le cadre de l'AAP, mutations combinées ou seules du gène UL54 ont été identifiées chez 15 patients (28,3%). La mutation UL54, reflète une infection à CMV compliquée avec une résistance à plusieurs antiviraux, montrant que les patients ayant sollicité une AAP sont dans un besoin médical non satisfait, sans aucune option thérapeutique avant de demander le maribavir. Aucune mutation du gène UL27 n'a été identifiée. Les détails des mutations sont présentés dans le Tableau 3.

¹ Il est à noter que la résistance au ganciclovir est généralement due à une mutation du gène UL97 (codant pour phosphotransférase virale). En cas d'immunosuppression sévère et de traitement prolongé, la sélection de mutations supplémentaires dans le gène UL54 (codant pour l'ADN polymérase virale) entraîne une résistance accrue au ganciclovir ou une résistance croisée au cidofovir et/ou au foscarnet.

² Guermouche, H., Burrel, S., Mercier-Darty, M., Kofman, T., Rogier, O., Pawlotsky, J. M., Boutolleau, D., & Rodriguez, C. (2020). Characterization of the dynamics of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs by ultra-deep sequencing. *Antiviral research*, 173, 104647. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104647>

Tableau 3 : Épisode CMV actuel - CMV résistance à la demande d'accès au traitement (n=76 patients)

	Type de greffe		
	GCSH (n=9)	TOS (n=67)	Total (n=76)
Recherche de résistance (génotypage)			
n	9	67	76
Non	7 (77,8)	16 (23,9)	23 (30,3)
Oui	2 (22,2)	51 (76,1)	53 (69,7)
Mutation identifiée			
n	2	51	53
Oui	2 (100,0)	51 (100,0)	53 (100,0)
Nombre de mutations			
n	2	51	53
1	0 (0,0)	40 (78,4)	40 (75,5)
>1	2 (100,0)	11 (21,6)	13 (24,5)
Type de mutation			
n	2	51	53
UL97 (seule)	0 (0,0)	30 (58,8)	30 (56,6)
UL54 (seule ou combinée)	1 (50,0)	14 (27,5)	15 (28,3)
Autre	1 (50,0)	7 (13,7)	8 (15,1)

Concernant la maladie à CMV à la demande d'accès, 31,6% des patients présentaient une maladie à CMV, avec notamment une atteinte du tractus gastro-intestinal (70,8%). Les détails des organes affectés sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Épisode CMV actuel - Maladie à CMV à la demande d'accès au traitement (n=76 patients)

	Type de greffe		Total (n=76)
	GCSH (n=9)	TOS (n=67)	
Maladie à CMV antérieure			
n	9	67	76
Non	8 (88,9)	44 (65,7)	52 (68,4)
Oui	1 (11,1)	23 (34,3)	24 (31,6)
Organes affectés	1	23	24
Tractus gastro-intestinal (TGI)	1 (100,0)	16 (69,6)	17 (70,8)
TGI + Poumons	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (8,3)
TGI + Rein	0 (0,0)	2 (8,7)	2 (8,3)
TGI + moelle	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (4,2)
Foie	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (4,2)
Cutanéo-muqueux, Hématologique	0 (0,0)	1 (4,3)	1 (4,2)

Caractéristiques des prescripteurs

Toutes les prescriptions de maribavir (n=76) ont été établies par des services de transplantations de différents hôpitaux universitaires en France. La majorité des prescriptions (59,2%) provenaient des services de néphrologie / transplantation rénale (Tableau 5).

Tableau 5 : Prescriptions effectuées selon les services hospitaliers

Service hospitalier	GCSH (n=9)	TOS (n=67)	Total (n=76)
Transplantation rénale	0 (0,0%)	23 (34,3%)	23 (30,3%)
Néphrologie	0 (0,0%)	22 (32,8%)	22 (28,9%)
Maladies infectieuses	0 (0,0%)	7 (10,4%)	7 (9,2%)
Hématologie - Maladie du sang	7 (77,8%)	0 (0,0%)	7 (9,2%)
Pneumologie	0 (0,0%)	6 (9,0%)	6 (7,9%)
Réanimation	1 (11,1%)	3 (4,5%)	4 (5,3%)
Cardiologie	0 (0,0%)	3 (4,5%)	3 (3,9%)
Infectiologie	1 (11,1%)	1 (1,5%)	2 (2,6%)
Immunologie	0 (0,0%)	2 (3,0%)	2 (2,6%)

Pour l'ensemble de la population, la distribution géographique des 76 prescriptions de maribavir est présentée dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Distribution géographique

Région	GCSH (n=9)	TOS (n=67)	Total (n=76)
Île-de-France	3 (33,3%)	14 (20,9%)	17 (22,4%)
Auvergne-Rhône-Alpes	0 (0,0%)	11 (16,4%)	11 (14,5%)
Grand Est	1 (11,1%)	9 (13,4%)	10 (13,2%)
Occitanie	1 (11,1%)	9 (13,4%)	10 (13,2%)
Nouvelle-Aquitaine	0 (0,0%)	7 (10,4%)	7 (9,2%)
Bretagne	0 (0,0%)	4 (6,0%)	4 (5,3%)
Normandie	1 (11,1%)	3 (4,5%)	4 (5,3%)
Pays de la Loire	2 (22,2%)	2 (3,0%)	4 (5,3%)
Bourgogne-Franche-Comté	0 (0,0%)	3 (4,5%)	3 (3,9%)
Hauts-de-France	1 (11,1%)	2 (3,0%)	3 (3,9%)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	0 (0,0%)	3 (4,5%)	3 (3,9%)

b. Conditions d'utilisation du médicament

Selon le RCP, maribavir est recommandée à la dose 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.

i. Initiation du traitement

Parmi les 76 patients inclus dans l'AAP, 71,1% (N=54) avaient une fiche d'initiation au traitement complétée. Tous les 54 patients (GCSH N=7, TOS N=47) avaient des prescriptions avec une durée de 8 semaines, à la dose de 400mg deux fois par jour.

ii. Durée du traitement et raisons d'arrêt du traitement

Parmi les 54 patients ayant un formulaire d'initiation complété, 27 (50%) avaient aussi un formulaire d'arrêt du traitement complété (3 GCSH, et 24 TOS).

Chez ces 27 patients avec formulaire d'arrêt complété, la durée moyenne de traitement était de 55,6 jours avec une médiane de 56 jours (Tableau 7). D'autres informations concernant la durée de traitement et les raisons d'arrêt sont décrites dans le Tableau 7.

Un seul patient a changé la posologie du traitement entre l'initiation et l'arrêt du traitement.

Tableau 7 : Description de l'utilisation de LIVTENCITY chez les patients ayant des fiches d'initiation et d'arrêt de traitement (N=27)

	Type de greffe		
	GCSH (n=3)	TOS (n=24)	Total (n=27)
Durée du traitement (jours)			
Moyenne (SD)	39,3 (22,5)	57,7 (33,2)	55,6 (32,3)
Médiane	41,0	56,5	56,0
Q1 - Q3	16,0 - 61,0	34,5 - 61,5	32,0 - 61,0
Min – Max	16 - 61	13 - 136	13 - 136
Raisons d'arrêt			
Fin de traitement (défini dans le RCP)	1 (33,3)	18 (75,0)	19 (70,4)
Survenue d'un effet indésirable suspecté d'être lié au traitement	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (3,7)
Progression de la maladie*	1 (33,3)	2 (8,3)	3 (11,1)
Effet thérapeutique non satisfaisant	1 (33,3)	1 (4,2)	2 (7,4)
Décès**	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (3,7)
Autre raison d'arrêt***	0 (0,0)	1 (4,2)	1 (3,7)

** 2 Patients avaient deux raisons d'arrêt progression de la maladie et l'effet thérapeutique non satisfaisant ; **Choc septique, défaillance multiviscérale, syndrome d'activation macrophagique ; ***Négativation de la charge virale.*

c. Données d'efficacité

Aucune donnée d'efficacité n'a été collectée dans le cadre de cet AAP.

d. Données de qualité de vie

Aucune donnée d'efficacité n'a été collectée dans le cadre de cet AAP.

e. Données nationales de pharmacovigilance

Pendant la période couverte par ce rapport allant du 12 avril 2023 au 23 octobre 2023, 13 effets indésirables (EIs) pour lesquels la causalité du notificateur a été qualifiée de reliée ou non rapportée, impliquant 6 patients ont été rapportés.

Parmi ces 13 EIs, 5 sont graves, impliquant 2 patients et 8 sont non graves impliquant 4 patients.

Sur la période, un total de 13 EIs, tous considérés comme inattendus a été colligé dans la base de données de pharmacovigilance de Takeda.

Parmi ces effets (PT), on retrouve :

- les 5 Els graves (EIGs) suivants : syndrome de défaillance multiviscérale (1), choc septique (1), lymphohistiocytose hémophagocytaire (1), surdosage (1) et état confusionnel (1),
- et les 8 Els non graves suivants : effet du médicament inférieur à celui attendu (3), progression de la maladie (2), inefficacité médicamenteuse (1), utilisation non conforme au document de référence (1), traitement retardé (1).

Sur la période, un total de 3 Els d'issue fatale a été rapporté, impliquant 1 patient.

Pendant la période couverte, 5 cas initiaux incluant 10 Els dont 2 EIGs ont été rapportés pour lesquels maribavir a été arrêté.

Le traitement par maribavir a été arrêté pour des motifs à type d'Els tels que : effet du médicament inférieur à celui attendu (3), progression de la maladie (2), surdosage (1), état confusionnel (1), inefficacité médicamenteuse (1), utilisation non conforme au document de référence (1), traitement retardé (1).

Les données remontées à Takeda France pendant la période couverte par ce rapport n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité.

Aucune mesure réglementaire n'a été prise ou proposée pour des raisons de sécurité et aucun signal n'a été observé lors de l'évaluation du premier PBRER (période : 23 novembre 2022 au 22 mai 2023).

Sur la période du rapport, 5 cas ont rapporté une situation particulière incluant 10 Els dont 2 EIGs. Les Els associés sont : effet du médicament inférieur à celui attendu (3), progression de la maladie (2), surdosage (1), état confusionnel (1), inefficacité médicamenteuse (1), traitement retardé (1), utilisation non conforme au document de référence (1).

3- Conclusion

Ce premier rapport fournit les résultats des données collectées dans le cadre de l'AAP de LIVTENCITY® entre le 12 avril 2023 et le 23 octobre 2023.

Au total, cet AAP a permis à 76 patients transplantés ayant un besoin médical non satisfait d'être traités avec le maribavir. D'après les prescripteurs, tous les patients inclus dans l'AAP répondaient aux critères d'inclusion du PUT.

Concernant les données manquantes, au stade de ce premier rapport nous constatons avoir 22 patients pour lesquels la fiche d'initiation au traitement n'est pas complétée (28,9%), ainsi que 27 patients pour lesquels le formulaire d'arrêt du traitement est manquant. Nous ne pouvons pas conclure sur la raison de ces données manquantes, et nous envisageons de poursuivre nos efforts auprès des centres prescripteurs afin d'obtenir les informations nécessaires.

Dans l'ensemble, les patients présentaient des caractéristiques cohérentes à celles des patients ayant reçu maribavir dans l'étude pivot SOLSTICE. A noter toutefois que les patients de l'accès précoce, par rapport à ceux de l'étude SOLSTICE, étaient plus âgés (médiane de 60,8 ans vs 55,0 ans), avaient reçu plutôt des transplantations d'organe solide (88,2% vs 60,4% %), avaient plus de résistances aux antiviraux (100 vs 51,5%), et avaient plus souvent une maladie à CMV (31,6% vs 3,7%).

Concernant la durée du traitement, les résultats montrent une durée médiane de traitement de 8 semaines, ce qui est cohérent avec le RCP qui recommande la même durée de traitement.

Dans le cadre de l'AAP, durant ce premier rapport, les effets rapportés ne constituent pas de signal de sécurité. Aucun nouvel effet indésirable ou risque n'a été identifié pour maribavir. Le profil bénéfice-risque de maribavir reste inchangé.

Enfin, cet AAP se poursuit conformément au PUT-RD en vigueur.