

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Ietermovir

**PREVYMIS 240 et 480 mg,  
20 et 120 mg,****comprimé pelliculé, solution à diluer pour perfusion et granulés en sachet****Extension d'indication pédiatrique et nouvelles présentations****Adopté par la Commission de la transparence le 17 décembre 2025**

- Antiviral à action directe
- Population pédiatrique et adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis****Avis favorable au remboursement chez les populations adulte et pédiatrique (adaptations en fonction des formes pharmaceutiques et du poids) dans**

- la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 5 kg (solution pour perfusion et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.
- la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au cytomegalovirus [R-] et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomegalovirus [D+].

**Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux.****Place dans la  
stratégie thé-  
rapeutique****→ Chez les receveurs d'une greffe rénale**

PREVYMIS (Ietermovir) est une option thérapeutique dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au cytomegalovirus [R-] et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomegalovirus [D+]. Son utilisation doit débuter au plus tard 7 jours post-greffe rénale et doit se poursuivre jusqu'à 200 jours post-greffe.

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

→ **Chez les receveurs d'une GCSH**

PREVYMIS (letermovir) est la seule option thérapeutique indiquée dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation doit débuter au plus tard 28 jours post-GCSH. La prophylaxie par letermovir doit être poursuivie jusqu'à 100 jours post-GCSH. Au-delà de 100 jours post-GCSH, une prophylaxie prolongée par letermovir peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive du CMV (se référer au RCP rubrique 5.1). La sécurité et l'efficacité de l'utilisation du letermovir pendant plus de 200 jours n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

Le letermovir sous forme de comprimés pelliculés, granulés en sachet et solution à diluer pour perfusion peut être utilisé de manière interchangeable, à la discrétion du médecin. Un ajustement posologique peut être nécessaire chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg lors d'un passage d'une formulation orale à une formulation intraveineuse.

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

**Service médical rendu (SMR)**

**IMPORTANT** dans le périmètre de l'AMM.

**Intérêt de santé publique (ISP)**

***Extension d'indication pédiatrique***

PREVYMIS (letermovir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les indications pédiatriques.

***Inscription de nouvelles présentations dans la population adulte***

La présente inscription n'est pas susceptible de modifier les conclusions sur l'ISP émises dans les avis de 05/09/2018 et 14/02/2024.

**Amélioration du Service médical rendu (ASMR)**

***Extension d'indication pédiatrique***

**Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.**

→ **Chez les receveurs de greffe rénale**

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez les patients adultes séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+] dans le cadre d'une prophylaxie de la maladie à CMV ;
- des données précédemment évaluées lors de l'extension d'indication chez l'adulte chez les patients adultes receveurs de greffe rénale (avis du 14 février 2024) ayant démontré la non-infériorité du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52ème semaine post-greffe rénale (critère de jugement principal) dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] : 10,4 % (30/289) versus 11,8 % (35/297), soit une différence ajustée = -1,4 % (IC95% = [-6,5 ; 3,8]) ;
- de nouvelles données de pharmacocinétique (étude clinique MK-8228-030) chez les patients receveurs d'une GCSH ayant mis en évidence :
  - une exposition équivalente au traitement entre la population pédiatrique (pesant au moins 40 kg) et adulte permettant d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux patients pédiatriques de l'étude clinique MK-8228-001,

en cohérence avec le plan d'investigation pédiatrique (PIP) de l'EMA (EMEA-001631-PIP01- 14) ;

- un profil de tolérance relativement favorable, et cohérent avec les précédentes évaluations de la spécialité PREVYMIS (letermovir) ;
- d'une barrière génétique de résistance du letermovir qui semble convaincante (taux de résistance viral limité : un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir ont été détectées chez deux patients) et d'une résistance croisée peu probable avec les autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;
- d'un impact attendu sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, mais difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles dans la population pédiatrique ;

**la Commission considère que PREVYMIS 240 mg et 480 mg (letermovir), solution pour perfusion et comprimé pelliculé, et PREVYMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+].**

#### → Chez les receveurs de GCSH

Compte tenu :

- du besoin médical non couvert dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ;
- des données précédemment évaluées lors de la primo-inscription chez l'adulte (avis de la Transparence du 5 septembre 2018 chez les patients adultes receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques) ayant démontré l'efficacité de PREVYMIS en prophylaxie de la réactivation du CMV par rapport au placebo et notamment la diminution des instaurations de traitements préemptifs exposant les patients à une toxicité hématologique ou rénale importante ;
- de nouvelles données de pharmacocinétique (étude clinique MK-8228-030) chez les patients receveurs d'une GCSH ayant mis en évidence :
- une exposition équivalente au traitement entre la population pédiatrique (pesant au moins 5 kg) et adulte permettant d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux patients pédiatriques de l'étude clinique MK-8228-001, en cohérence avec le plan d'investigation pédiatrique (PIP) de l'EMA (EMEA-001631-PIP01- 14) ;
- d'un profil de tolérance relativement favorable, et cohérent avec les précédentes évaluations de la spécialité PREVYMIS (letermovir) ;
- d'une barrière génétique de résistance du letermovir qui semble convaincante (taux de résistance viral limité : un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir ont été détectées chez deux patients) et d'une résistance croisée peu probable avec les autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;
- d'un impact attendu sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, mais difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles dans la population pédiatrique ;

la Commission considère que PREVMIS 240 mg et 480 mg (letermovir), solution pour perfusion et comprimé pelliculé, et PREVMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

**Inscription de nouvelles présentations dans la population adulte**


Les nouvelles présentations (granulés en sachet) PREVMIS (letermovir) 20 mg et 120 mg chez la population adulte sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites de PREVMIS (letermovir) comprimés pelliculés et solution pour perfusion.

<b>Population cible</b>	La population cible de PREVMIS (letermovir) ne devrait pas excéder 240 patients par an environ chez la population pédiatrique.  La population cible de PREVMIS (letermovir) est estimée à environ 2 200 patients par an pour l'introduction de ces nouvelles présentations chez la population adulte.
<b>Demande de données</b>	Sans objet.
<b>Recommandations particulières</b>	Compte tenu du suivi rapproché nécessaire à la prise en charge des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et de la réévaluation fréquente de la poursuite du traitement, la CT considère que des conditionnements complémentaires permettant des ajustements selon la durée de durée de traitement (avec moins d'unités par boîte) seraient adaptés pour éviter le gaspillage.  La Commission souligne l'effort du laboratoire de développer de nouvelles présentations (granulés en sachet) qui sont adaptées à la population pédiatrique et aux patients ayant des difficultés à avaler. La Commission souligne les précautions à prendre lors de la prise des granulés en sachet chez la population pédiatrique pour éviter tout risque lors de l'administration du traitement (risque de réflexes nauséux, de vomissements...). <p>La Commission souligne l'importance de disposer de données de pharmacocinétique chez les patients ayant reçu une greffe rénale et pesant moins de 40 kg. La réalisation d'études <i>ad hoc</i> est fortement recommandée chez ces patients pédiatriques.</p>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>6</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>12</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	12
2.2 Prise en charge actuelle	15
2.3 Couverture du besoin médical	18
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>18</b>
3.1 Données disponibles	18
3.2 Synthèse des données d'efficacité	19
3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission	19
3.2.2 Etude clinique MK-8228-030	20
3.3 Profil de tolérance	23
3.4 Synthèse des données d'utilisation	26
3.5 Modification du parcours de soins	26
3.6 Programme d'études	26
<b>4. Discussion</b>	<b>27</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>28</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	28
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	28
5.3 Service Médical Rendu	29
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	30
5.5 Population cible	32
5.6 Autres recommandations de la Commission	33
5.7 Demande de données	33
<b>6. Annexes</b>	<b>34</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Décembre 2025

# 1. Contexte

<b>Résumé du motif d'évaluation</b>	<b>Extension d'indication chez la population pédiatrique</b> <b>Inscription de nouvelles présentations (granulés en sachet) chez la population pédiatrique et adulte</b>
<b>Précisions</b>	<p>L'évaluation concerne l'extension d'indication chez la population pédiatrique de la spécialité PREVYMIS (letermovir) 240 mg et 480 mg comprimés pelliculés et solution à diluer pour perfusion et l'inscription de nouvelles présentations de la spécialité PREVYMIS (letermovir) 20 et 120 mg granulés en sachet) chez la population pédiatrique et adulte.</p> <p>Dans ses avis du 05/09/2018 et 14/02/2024, la Commission a octroyé à PREVYMIS (letermovir) 240 mg et 480 mg comprimés pelliculés et solution à diluer pour perfusion un service médical (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique chez la population adulte.</p>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p><b>Indication de l'AMM :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Comprimés pelliculés</b> « PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo-virus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients <b>adultes et pédiatriques pesant au moins 15 kg</b> qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients <b>adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg</b> qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-]. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux »</li><li>• <b>Solution à diluer pour perfusion</b> « PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo-virus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients <b>adultes et pédiatriques pesant au moins 5 kg</b> qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients <b>adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg</b> qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-]. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux »</li><li>• <b>Granulés en sachet</b> « PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalo-virus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients <b>adultes et pédiatriques pesant au moins 5 kg</b> qui sont séropositifs au CMV, receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). PREVYMIS est indiqué dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les <b>patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg</b> qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].</li></ul>

	Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux. »
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	<p>letermovir (J05AX18)</p> <p>→ Chez les patients pédiatriques (extension d'indication)</p> <p><b>PREVYMIS 240 mg, comprimé pelliculé</b></p> <p>– 28 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 272 3 0)</p> <p><b>PREVYMIS 240 mg, solution à diluer pour perfusion</b></p> <p>– 1 flacon(s) en verre de 12 ml (CIP : 34009 301 272 5 4)</p> <p><b>PREVYMIS 480 mg, comprimés pelliculés</b></p> <p>– 28 plaquette(s) aluminium de 1 comprimé(s) (CIP : 34009 301 272 4 7)</p> <p><b>PREVYMIS 480 mg, solution à diluer pour perfusion</b></p> <p>– 1 flacon(s) en verre de 24 ml (CIP : 34009 301 272 6 1)</p> <p>→ Chez les patients adultes et pédiatriques (inscription de nouvelles présentations)</p> <p><b>PREVYMIS 20 mg, granulés en sachet</b></p> <p>– 30 sachet(s) polytéréphtalate (PET) aluminium PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire (CIP : 34009 303 190 2 4)</p> <p><b>PREVYMIS 120 mg, granulés en sachet</b></p> <p>– 30 sachet(s) polytéréphtalate (PET) aluminium PEBDL : polyéthylène à basse densité linéaire (CIP : 34009 303 190 3 1)</p>
<b>Listes concernées</b>	<p>Présentations comprimés pelliculés et granulés en sachet</p> <p>– Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>– Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p> <p>Présentation solution à diluer pour perfusion</p> <p>– Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
<b>Laboratoire</b>	MSD France (Exploitant)
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 8 janvier 2018</p> <p>Date des rectificatifs et teneur :</p> <p>– 15 novembre 2023 : Extension d'indication en prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients adultes qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-] ;</p> <p>– 25 avril 2025 : <b>Extension d'indication pédiatrique et inscription de nouvelles présentations (granulés)</b> : en prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés) / au moins 15 kg (comprimé pelliculé) qui sont séropositifs au CMV, receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et en prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40kg qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].</p> <p>Plan de gestion des risques : Oui</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
<b>Conditions et statuts</b>	<p>– <b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liste I</li> <li>• Médicament à prescription hospitalière (PH)</li> </ul> <p>– <b>Statut particulier</b></p>

- Médicament orphelin (15 avril 2011)

## Posologie dans l'indication évaluée

### → Chez les patients pédiatriques (extension d'indication)

Le letermovir sous forme de comprimés pelliculés, granulés en sachet et solution à diluer pour perfusion peut être utilisé de manière interchangeable, à la discrétion du médecin. Un ajustement posologique peut être nécessaire chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg lors d'un passage d'une formulation orale à une formulation intraveineuse. Se référer au RCP de letermovir en solution à diluer pour perfusion pour les informations d'administration.

#### – comprimés pelliculés (240 mg et 480 mg)

### GCSH

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

Une prophylaxie par letermovir prolongée au-delà de 100 jours post-GCSH peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive du CMV (voir rubrique 5.1 du RCP).

#### – Patients pédiatriques pesant au moins 30 kg qui sont receveurs de GCSH

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme d'un comprimé de 480 mg ou de deux comprimés de 240 mg.

Pour les patients ne pouvant pas avaler les comprimés, se référer au RCP du letermovir sous forme de granulés en sachet pour les informations posologiques.

#### – Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2). Se référer au RCP.

#### – Patients pédiatriques pesant au moins 15 kg et moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

La dose recommandée de letermovir est de 240 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme d'un comprimé de 240 mg (voir également rubrique 5.2 du RCP).

Pour les patients pédiatriques ne pouvant pas avaler les comprimés, se référer au RCP du letermovir sous forme de granulés en sachet pour les informations posologiques.

#### – Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant au moins 15 kg et moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH

Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 120 mg une fois par jour (voir aussi rubriques 4.5 et 5.2 du RCP). Se référer au RCP.

### Greffe rénale

Le letermovir doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivi jusqu'à 200 jours post-greffe.

#### – Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme d'un comprimé de 480 mg ou de deux comprimés de 240 mg.

Pour les patients ne pouvant pas avaler les comprimés, se référer au RCP du letermovir sous forme de granulés en sachet pour les informations posologiques.

– *Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale*

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir aussi rubriques 4.5 et 5.2). Se référer au RCP du letermovir.

– *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du letermovir chez des patients pesant moins de 5 kg ayant reçu une GCSH ou chez des patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune recommandation de posologie chez les patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale ne peut être soutenue par une extrapolation pharmacocinétique/pharmacodynamique.

#### – **solution à diluer pour perfusion**

#### **GCSH**

– *Patients pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour.

– *Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2).

– *Patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

Les doses recommandées de letermovir pour les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg sont indiquées dans le Tableau ci-dessous (voir aussi rubrique 5.2). Le letermovir doit être administré une fois par jour.

Poids corporel	Dose quotidienne par voie intraveineuse sans ou avec ciclosporine
15 kg à moins de 30 kg	120 mg
7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg

– *Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

Si le letermovir par voie intraveineuse est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir ne nécessite pas d'ajustement comme indiqué dans le Tableau précédent (voir aussi rubriques 4.5 et 5.2).

#### **Greffe rénale**

Le letermovir doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivi jusqu'à 200 jours post-greffe.

– *Patients pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs d'une greffe rénale*

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour.

– *Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale*

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2). Se référer au RCP du letermovir.

– *Population pédiatrique*

Si possible, l'administration par voie intraveineuse ne doit pas dépasser 4 semaines. La sécurité et l'efficacité du letermovir chez des patients pesant moins de 5 kg ayant reçu une GCSH ou chez des patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune recommandation de posologie chez les patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale ne peut être soutenue par une extrapolation pharmacocinétique/pharmacodynamique.

→ **Chez les patients adultes et pédiatriques (inscription de nouvelles présentations)**

– **Granulés en sachet**

### **GCSH**

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

Une prophylaxie par letermovir prolongée au-delà de 100 jours post-GCSH peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive du CMV (voir rubrique 5.1).

– *Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme de quatre sachets de 120 mg.

– *Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2).

– *Patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

Les doses recommandées de letermovir pour les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg sont indiquées dans le Tableau ci-dessous (voir aussi rubrique 5.2). Le letermovir doit être administré une fois par jour.

Les comprimés pelliculés de letermovir peuvent être utilisés pour les patients qui peuvent avaler des comprimés. Se référer au RCP du letermovir en comprimés pelliculés pour les informations d'administration.

– *Ajustement posologique chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg et qui sont receveurs de GCSH*

Si le letermovir par voie orale est co-administré avec la ciclosporine, la dose du letermovir doit être réduite comme indiqué dans le Tableau 1 (voir aussi rubriques 4.5 et 5.2).

**Dose recommandée de letermovir granulés en sachet ou comprimés pelliculés sans ou avec ciclosporine chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg**

	Poids corporel	Administré sans ciclosporine Nombre de sachets ou de comprimés de letermovir une fois par jour	Co-administré avec ciclosporine Nombre de sachets ou de comprimés de letermovir une fois par jour
	15 kg à moins de 30 kg	Deux sachets de 120 mg	Un sachet de 120 mg
	7,5 kg à moins de 15 kg	Un sachet de 120 mg	Trois sachets de 20 mg chacun
	5 kg à moins de 7,5 kg	Quatre sachets de 20 mg	Deux sachets de 20 mg
	<p><b>Greffe rénale</b></p> <p>Le letermovir doit être initié le jour de la greffe et au plus tard 7 jours après la greffe rénale et doit être poursuivi jusqu'à 200 jours post-greffe.</p> <p>– <i>Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale</i></p> <p>La dose recommandée de letermovir est de 480 mg une fois par jour, pouvant être administrée sous forme de quatre sachets de 120 mg.</p> <p>– <i>Ajustement posologique chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 40 kg et qui sont receveurs de greffe rénale</i></p> <p>Si le letermovir est co-administré avec la ciclosporine, la dose de letermovir doit être réduite à 240 mg une fois par jour (voir rubriques 4.5 et 5.2).</p> <p>– <i>Population pédiatrique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité du letermovir chez des patients pesant moins de 5 kg ayant reçu une GCSH ou chez des patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Aucune recommandation de posologie chez les patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale ne peut être soutenue par une extrapolation pharmacocinétique/pharmacodynamique.</p> <p>Pour plus de précisions, se référer au RCP.</p>		
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un antiviral à action directe.		
<b>Mécanisme d'action</b>	Le letermovir inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, indispensable au clivage et à l'assemblage de l'ADN viral des descendants. Le letermovir affecte la formation d'unités génomiques de bonne longueur et interfère avec la maturation des virions.		
<b>Information au niveau international</b>	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier pour l'extension d'indication pédiatrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour l'Europe : la prise en charge est en cours dans l'indication de l'AMM uniquement en Allemagne</li> <li>– Pour les Etats-Unis : la spécialité PREVYMIS est autorisée (30 août 2024) aux Etats-Unis chez la population pédiatrique, avec le libellé de l'AMM suivant « PREVYMIS is a CMV DNA terminase complex inhibitor indicated for : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) infection and disease in adult and pediatric patients 6 months of age and older and weighing at least 6 kg who are CMV-seropositive recipients [R+] of an allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) ;</li> <li>• Prophylaxis of CMV disease in adult and pediatric patients 12 years of age and older and weighing at least 40 kg who are kidney transplant</li> </ul> </li> </ul>		

	recipients at high risk (Donor CMV seropositive/Recipient CMV seronegative [D+/R-]). »
<b>Rappel des évaluations précédentes</b>	Dans ses avis du 05/09/2018 <sup>1</sup> et 14/02/2024 <sup>2</sup> , la Commission a octroyé à PREVYMIS (letermovir) 240 mg et 480 mg comprimés pelliculés et solution à diluer pour perfusion un service médical (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique chez la population adulte dans les indications la prophylaxie de la réactivation du cytomegalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) » et « dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les adultes séronégatifs au CMV ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-]. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antiviraux. »
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen : 10 décembre 2025.</li> <li>• Date d'adoption : 17 décembre 2025.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Oui</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée<sup>3</sup>

#### Description de la maladie

Le cytomegalovirus (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 100 % dans certaines régions d'Afrique). La transmission est exclusivement interhumaine, le plus souvent principalement par voie salivaire et voie sexuelle. Le CMV est présent dans de multiples sites et liquides biologiques (urines, sang, lait maternel, gorge, selles, sécrétions vaginales, sperme et larmes). Bien que la transmission par transfusion ait diminué, la transmission au cours des transplantations d'organe persiste.

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).

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

Le CMV peut d'autant plus se réactiver que le sujet est immunodéprimé. Les infections de l'immunodéprimé sont le plus souvent disséminées, avec une atteinte d'un ou plusieurs organes. Lorsque que

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Transparence relatif à la spécialité PREVYMIS. Disponible sur : [PREVYMIS PIC INS Avis3 CT16715](#)

<sup>2</sup> HAS. Avis de la Transparence relatif à la spécialité PREVYMIS. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - PREVYMIS \(létermovir\) - Antiviral](#)

<sup>3</sup> CMIT. Infections à cytomegalovirus. In E. PILLY 28e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2025 : pp 435555.

la réactivation du CMV est symptomatique, certaines manifestations sont communes au sujet transplanté (greffe d'organe ou de moëlle osseuse), telles que les atteintes hépatiques, gastro-intestinales, encéphalites et rétinites à CMV. En l'absence de prévention ou de traitement, le pronostic vital et celui de la greffe sont menacés.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

Chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de moëlle ou d'une transplantation d'organe, en l'absence de traitement préventif, l'infection à CMV survient classiquement dans les trois premiers mois suivant la transplantation. Les conséquences d'une infection à CMV sont de deux types « directes » et « indirectes » :

- les conséquences directement liées au virus vont de l'absence de symptôme à un « syndrome CMV » (fièvres, malaise général, anorexie), jusqu'à des manifestations graves et invasives avec notamment : colite, pneumopathie, rétinite ;
- les conséquences indirectes sont plus difficilement visibles cliniquement. Elles sont liées aux relations complexes entre le CMV avec le complexe majeur d'histocompatibilité, aux productions de cytokines qui se traduisent par la survenue d'infections opportunistes, par le retentissement sur la survie du greffon et par la contribution à la réaction du greffon contre l'hôte<sup>4</sup>.

#### **→ Chez les receveurs de greffe rénale<sup>5</sup>**

Le risque de primo-infection est majeur chez le patient transplanté d'organe lorsque le donneur est séropositif pour le CMV et le receveur séronégatif (D+/R-). La réactivation du CMV peut-être asymptomatique (« infection à CMV »). En cas de réactivation du CMV symptomatique, la symptomatologie clinique correspond soit à « syndrome viral à CMV » associant de la fièvre, une cytolyse hépatique, une leuconéutropénie et une thrombopénie, soit à une atteinte tissulaire invasive. La maladie est associée à l'atteinte d'un ou plusieurs organes, pouvant toucher l'organe transplanté (foie : hépatite cytolitique, cholangite ; poumon ou cœur-poumon : pneumopathie interstitielle) ou d'autres organes (colite, gastrite, pancréatite, néphrite, choriorétinite ou plus rarement méningoencéphalite). La maladie à CMV peut favoriser le rejet du transplant et les surinfections bactériennes et fongiques. Toutefois, peu de données dans la population pédiatrique sont disponibles, en comparaison avec l'adulte sur ces risques indirects potentiels liés au CMV<sup>9</sup>.

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.

Il existe peu de données sur le fardeau de la maladie spécifiquement pour la population pédiatrique ayant reçu une greffe rénale<sup>9</sup>.

#### **→ Chez les receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)<sup>5</sup>**

Les infections à CMV après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peuvent être liées à la réactivation du virus latent ou associées à une primo-infection chez des patients séronégatifs

<sup>4</sup> 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.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/argumentaire\\_cmv\\_vd.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-08/argumentaire_cmv_vd.pdf)

<sup>5</sup> CMIT. Infections à cytomégalovirus. In E. PILLY 28e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2025 : pp 435555.

[R-] avec donneur séropositif [D+]. En l'absence de prévention, l'infection survient classiquement dans les trois premiers mois suivant la transplantation. La pneumopathie interstitielle est l'infection la plus fréquente ayant un impact important sur la morbi-mortalité. Elle résulte de la combinaison de l'effet cytopathique direct du virus et d'un conflit immunitaire entre les lymphocytes du donneur et un antigène précoce du CMV. Cette dernière peut être évitée par la recherche systématique par PCR d'une virémie CMV durant les 3 mois post-greffe. Elle peut également survenir tardivement, après arrêt des traitements prophylactiques.

## Épidémiologie

### → Chez les receveurs de greffe rénale

Selon l'Agence de Biomédecine, plus de la moitié des greffes d'organes réalisées concerne le rein avec une prévalence en constante augmentation en France<sup>6</sup> : 6 054 greffes d'organes dont 3 757 greffes rénales ont été réalisées en 2024 en France, dont 133 greffes rénales pédiatriques<sup>7</sup>. Des données épidémiologiques sur les différents statuts sérologiques CMV ne sont pas disponibles.

Comme chez les adultes, le risque de maladie à CMV chez les receveurs pédiatriques de greffe varie en fonction du statut sérologique du donneur et du receveur<sup>5</sup>. Les facteurs de risque de maladie liée au CMV sont similaires dans les populations adultes et pédiatriques après une transplantation rénale : un receveur séronégatif recevant une greffe rénale d'un donneur séropositif [D+/R-] représente la situation à plus haut risque de développer une infection à CMV<sup>8</sup>.

En dehors d'une prophylaxie, l'incidence de l'infection à CMV chez les patients receveurs d'une greffe rénale est d'environ 8 à 32 %, et de 8% pour la maladie à CMV (Snydman et al. 2012).

Les études épidémiologiques pédiatriques menées avant la mise en place d'une prophylaxie ou de la thérapie préemptive ont indiqué qu'environ 15 % des receveurs de greffe rénale développent une maladie à CMV. Avec l'introduction des stratégies de prévention chez les receveurs pédiatriques de greffe d'organe solide, la maladie à CMV a initialement diminué à 10–25 %, avec des baisses supplémentaires jusqu'à 0–10 % dans les rapports les plus récents, tous organes confondus<sup>9</sup>.

### → Chez les receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Selon l'Agence de Biomédecine, 2 185 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) ont été réalisées en 2024 en France dont 317 allogreffes pédiatriques<sup>10</sup>.

Plusieurs facteurs de risque contribuent à l'apparition de la maladie à CMV, notamment le statut immunitaire et le statut sérologique du receveur. Les patients séropositifs au CMV [R+] ayant reçu une GCSH sont particulièrement à risque de réactivation du CMV et de maladie à CMV. En effet, les patients receveurs séropositifs [R+] sont à risque plus élevé que les patients séronégatifs pour lesquels l'incidence de l'infection est d'environ 17%<sup>5</sup>.

<sup>6</sup> Santé Publique France (SPF) - Tendances et perspectives de la greffe rénale en France. Publié le 27 septembre 2005 – Mis à jour le 30 août 2019 : <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/tendances-et-perspectives-de-la-greffe-renale-en-france>

<sup>7</sup> Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France (2024). Disponible sur : [Agence de la biomédecine](#) (population totale) [Agence de la biomédecine](#) (population pédiatrique) [Consulté le 01/12/2025].

<sup>8</sup> N. Leeaphorn, et al. Cytomegalovirus mismatch still negatively affects patient and graft survival in the era of routine prophylactic and preemptive therapy: A paired kidney analysis. *Am J Transplant*; 19,573-84 (2019).

<sup>9</sup> Camille N. Kotton, et al. The Fourth International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*; volume 109 number 7 (2025).

<sup>10</sup> Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France (2024). Disponible sur : [Agence de la biomédecine](#) [Consulté le 01/12/2025].

## 2.2 Prise en charge actuelle

### → Chez les receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH)

L'objectif principal de la prise en charge prophylactique des infections à cytomégalovirus chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques est d'éviter la réactivation du CMV et la maladie du CMV après la transplantation. La mise en place d'une prophylaxie dépend du risque du receveur, c'est-à-dire de son statut sérologique et du type de greffe qu'il reçoit. Chez les patients greffés de cellules souches hématopoïétiques, la prophylaxie est recommandée aux patients les plus à risque, soit les receveurs séropositifs [R+], quel que soit le statut du donneur.

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

Les recommandations récentes de l'*ECIL (European Conference on Infections in Leukaemia)* ont introduit le recours au traitement prophylactique par letermovir qui devrait être envisagé comme prophylaxie contre le CMV chez les enfants à haut risque subissant une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques<sup>11</sup>.

Les antiviraux utilisés en traitement préemptif sont : ganciclovir (CYMEVAN), valganciclovir (ROVALCYTE), foscarnet (FOSCAVIR), associés si possible à une diminution du traitement immunosuppresseur.

### → Chez les receveurs de greffe rénale<sup>9</sup>

Comme chez les adultes, le risque de maladie à CMV chez les receveurs pédiatriques de greffe varie en fonction du statut sérologique du donneur et du receveur.

En premier lieu, dans la prévention de la maladie à CMV, il est recommandé d'utiliser des produits sanguins leucodéplétés ou CMV-négatifs pour les receveurs pédiatriques de greffe d'organe solide, en particulier si le donneur et le receveur sont [D-/R-]. Des stratégies supplémentaires de prévention chez receveurs pédiatriques de greffe peuvent être envisagées telles que :

- une prophylaxie antivirale,
- une thérapie préemptive,
- une approche séquentielle consistant en une prophylaxie brève suivie d'une surveillance de la ADNémie CMV.

En général, le choix de la stratégie de prévention et de traitement chez les enfants sont similaires à ceux appliqués chez les adultes, en fonction de l'organe transplanté et du statut sérologique CMV du donneur et du receveur (fort, modéré). La prise en charge prophylactique des infections à CMV chez les patients pédiatriques receveurs d'une greffe rénale est recommandée pour les patients les plus à risque, soit les patients [D+/R-]. Chez le sujet pédiatrique transplanté, l'utilisation de la prophylaxie par valganciclovir ou ganciclovir pendant une durée allant de 3 à 6 mois chez les receveurs pédiatriques de greffe du rein [D+/R-] est recommandée, mais est associée avec un risque de myélosuppression.

11 Ljungman P. et al., Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the management of cytomegalovirus in patients after allogeneic haematopoietic cell transplantation and other T-cell-engaging therapies *Lancet Infect Dis* 2025; 25: e451–62 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00069-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00069-6)

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Les comparateurs cliniquement pertinents de letermovir (PREVYMIS) sont les traitements utilisés :

- En prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques ;
- En prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

### → Chez les receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

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

### → Chez les receveurs de greffe rénale

#### • Traitements médicamenteux

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

**Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation en prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].**

NOM	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
ROVALCYTE® (Valganciclovir) Cheplapharm Et ses génériques Accord, Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz, Teva, Zentiva <i>Poudre pour solution buvable et comprimés pelliculés</i>	ROVALCYTE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.	11/02/2004	Important	ASMR V par rapport à CYMEVAN formes orales dans une population limitée aux patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation à partir d'un donneur CMV positif.
CYMEVAN® (Ganciclovir) Cheplapharm <i>Poudre pour solution à diluer pour perfusion</i>	CYMEVAN® est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pour la prévention des infections à CMV chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse)	20/10/1999	07/10/1998	ASMR I dans la stratégie thérapeutique
	CYMEVAN® est également indiqué dans le traitement prophylactique des infections à cytomégalo-virus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 11 ans) CMV négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif et lorsque la voie orale n'est pas utilisable	18/09/2019	Important	ASMR V par rapport à ROVALCYTE (valganciclovir)

GANCICLOVIR Sandoz <i>Poudre pour solution à diluer pour perfusion</i>	GANCICLOVIR est indiqué dès la naissance pour la prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse).	19/07/2017	Important	ASMR V par rapport au princeps CYMEVAN 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion déjà inscrit
ZELITREX® (Valaciclovir) GlaxoSmithKline <i>Comprimés enrobés</i>	ZELITREX® est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent	03/05/2017	Important	NA

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

- FOSCAVIR (foscarnet sodique hexahydraté) 6 g/250 mL, solution pour perfusion (Medipha Santé) a été évalué par la CT et a obtenu un SMR important dans le périmètre suivant « traitement de la virémie à cytomégalovirus (CMV) chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et pour lesquels le recours au ganciclovir ne peut être envisagé » et une ASMR II dans la stratégie thérapeutique<sup>12</sup> ;
- CIDOFOVIR (cidofovir) 75 mg/mL, solution injectable (Emcure Pharmaceuticals LTD), bénéficie d'un cadre de prescription compassionnelle en cas d'infection à CMV en situation d'échec, de résistance ou d'intolérance au (val)ganciclovir et foscarnet chez les patients immunodéprimés<sup>13</sup> ;
- LIVTENCITY (maribavir) 200 mg comprimé pelliculé (Takeda) a été évalué par la CT dans le périmètre suivant « 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) »<sup>14</sup> ;
- 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)<sup>15</sup>.

A noter que ganciclovir (CYMEVAN) 250 mg et 500 mg en gélules ne sont plus pris en charge (radiation).

#### ● Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

<sup>12</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à FOSCAVIR (foscarnet sodique hexahydraté). 20/11/2019. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - FOSCAVIR \(foscarnet sodique hexahydraté\)](#) [Consulté le 30/11/2025].

<sup>13</sup> ANSM. Cadre de prescription compassionnelle relatif à la spécialité CIDOFOVIR EMCURE PHARMACEUTICALS LTD. Disponible sur : [Liste des spécialités en accès dérogatoire - Cidofovir - ANSM](#) [Consulté le 30/11/2025].

<sup>14</sup> HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à LIVTENCITY (maribavir) Disponible sur : [LIVTENCITY 200 mg.](#) [consulté le 14/11/2025]

<sup>15</sup> ANSM. Autorisation d'Accès Compassionnel relatif à la spécialité CYTOTECT CP BIOTEST PHARMA GMBH. Disponible sur : [Liste des spécialités en accès dérogatoire - Cytotect CP Biotest - ANSM](#) [Consulté le 30/11/2025].

## 2.3 Couverture du besoin médical

Il existe un besoin non couvert en prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

Bien qu'il existe des antiviraux pour le traitement prophylactique de la maladie à cytomégalovirus (CMV) chez les patients pédiatriques séronégatifs pour le CMV et receveurs de greffe d'organe à partir d'un donneur séropositif pour le CMV [D+/R-], il y a l'administration de traitements prophylactiques qui nécessite des ajustements posologiques en pédiatrie, et une toxicité importante (myélotoxicité...) 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. Ainsi, il persiste un besoin partiellement couvert en prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

- **Chez les patients pédiatriques receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques**

L'évaluation de la spécialité PREVMIS (letermovir) repose sur 2 études cliniques réalisées chez des patients receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques :

- **Une étude clinique de phase III (MK 8228 001)** contrôlée, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du letermovir versus placebo chez des **adultes** CMV-positifs dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du letermovir par rapport au placebo en prévention des infections à CMV 24 semaines **après une GCSH**.
- **Une étude clinique de phase IIb (MK 8228 030)** internationale, multicentrique, mono-bras, en ouvert, évaluant la pharmacocinétique, l'efficacité, en termes de pourcentage de sujets présentant une infection à CMV cliniquement significative, et la tolérance du letermovir, chez 65 **patients pédiatriques** ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (NCT°03940586). L'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, la sécurité et la tolérance du letermovir chez les sujets pédiatriques, de la naissance à moins de 18 ans présentent un risque de développer une infection et/ou une maladie à CMV après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.

**Le développement de la spécialité PREVMIS (letermovir) chez les patients pédiatriques ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques s'inscrit dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique (PIP) de l'EMA (EMA-001631-PIP01- 14). Ce dernier repose sur l'extrapolation des données de l'étude de phase III (MK-8228-001) menée chez les patients adultes ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques aux patients pédiatriques.**

Le laboratoire a également fourni une méta-analyse<sup>16</sup> issue de la littérature (12 articles dont 5 en Europe ont été identifiés de 2020 à décembre 2024), évaluant l'efficacité et la tolérance du letermovir

<sup>16</sup> A. Y. Aldalati, et al. Efficacy and Safety of Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Transpl Infect Dis*; 27,e70006 (2025). Dans cette étude, les effectifs sont relativement limités, les durées de suivi des études sont courtes (moins de 200 jours de suivi post-greffe en général), les populations peuvent être hétérogènes, les études sont des études observationnelles.

chez 253 patients pédiatriques ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats de cette étude ne seront toutefois pas détaillés dans cet avis en raison des limites méthodologiques de la méta-analyse.

### → Chez les patients pédiatriques receveurs de greffe rénale

L'évaluation de la spécialité PREVYMIS (letermovir) repose sur une étude clinique réalisée chez des patients adultes ayant reçu une GCSH :

- **Une étude de phase III (MK 8228 001)** contrôlée, randomisée, double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance du letermovir versus placebo chez des **adultes** CMV-positifs dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du letermovir par rapport au placebo en prévention des infections à CMV 24 semaines **après une GCSH**.

**Le développement de la spécialité PREVYMIS (letermovir) chez les patients pédiatriques ayant reçu une greffe rénale s'inscrit dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique (PIP) de l'EMA (EMA-001631-PIP01-14) et repose sur l'extrapolation des données de l'étude de phase III (MK-8228-001) menée chez les patients adultes ayant reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.**

### → Inscription de nouvelles présentations (granulés en sachet)

**L'étude clinique de phase IIb (MK 8228 030)** a évalué la palatabilité et l'acceptabilité du letermovir sous forme granulés en sachet dans un critère secondaire exploratoire.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission

#### → Chez les patients adultes receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (avis du 5 septembre 2018)

Dans cette étude, 565 patients ont reçu au moins une dose de traitement (373 dans le groupe letermovir et 192 dans le groupe placebo). La proportion d'infections à CMV cliniquement significative à la semaine 24 post-greffe (critère de jugement principal associant la survenue d'une maladie à CMV ou l'instauration d'un traitement préemptif en raison d'une virémie) a été de 37,5% (122/325) dans le groupe letermovir versus 60,6% (103/170) dans le groupe placebo soit une différence de -23,5% (IC95% [-32,5% ; 14,6%],  $p < 0,0001$ ). À la semaine 48 post-greffe, la proportion de maladie à CMV a été de 3% (8/325) dans le groupe letermovir et de 4% (6/170) dans le groupe placebo. La mortalité toutes causes a été de 19% (61/325) dans le groupe letermovir et 24% (40/170) dans le groupe placebo. La proportion de GvHD 48 semaines après la greffe a été de 59% (190/325) dans le groupe letermovir et de 61% (103/170) dans le groupe placebo. Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole. Ces résultats doivent cependant être interprétés avec précaution, en raison notamment de la population à faible risque de réactivation du CMV incluse dans l'étude (68% dans le groupe letermovir), du nombre important d'arrêts prématurés de traitement (28% dans le groupe letermovir et 58% dans le groupe placebo) et des traitements antiviraux concomitants (5% des patients du groupe letermovir ont été traités par foscarnet au cours de l'étude, 4% par ganciclovir et 4% par valganciclovir). Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de données comparatives dans le traitement préemptif de la maladie à CMV.

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

### → Chez les patients adultes receveurs de greffe rénale (avis du 14 février 2024)

Dans la population *Full Analysis Set* (FAS), la proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la semaine 52 post-greffe a été de : 10,4 % (30/289) dans le groupe LET versus 11,8 % (35/297) dans le groupe VGCV, différence ajustée = -1,4 % (IC95% = [-6,5 ; 3,8]). L'hypothèse de non-infériorité du LET par rapport au VGCV a été vérifiée car la borne supérieure de l'intervalle de confiance a été inférieure à la limite de non-infériorité fixée à 10 % (hypothèse de supériorité non testée bien que prévue au protocole).

## 3.2.2 Etude clinique MK-8228-030

### Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb mono-bras, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, la sécurité et la tolérance du letermovir **chez les sujets pédiatriques** (de la naissance à moins de 18 ans) ayant un risque de développer une infection et/ou une maladie à CMV **après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques**.

L'étude a débuté le 8 août 2019 (1<sup>er</sup> patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 4 avril 2023. Les patients ont été inclus dans l'étude au plus tard dans les 28 jours suivant la GCSH. Ils ont été traités durant 14 semaines (soit environ 100 jours) et suivis jusqu'à 48 semaines.

Il est souligné que cette étude est mono-bras, aucune statistique comparative n'a donc été réalisée.

### Traitements reçus

Un total de 65 patients a été inclus répartis selon 3 groupes d'âge pour recevoir le traitement expérimental letermovir sous forme orale ou intraveineuse (Tableau 2), à savoir :

- Groupe 1 letermovir patients âgés de 12 à < 18 ans (n= 28) ;
- Groupe 2 letermovir patients âgés de 2 à < 12 ans (n= 29) ;
- Groupe 3 letermovir patients âgés de 0 à < 2 ans (n= 8).

Tableau 2 : Présentation du traitement expérimental letermovir dans l'étude clinique MK-8228-030

Traitement	Formulation	Unité de dose	Dosage	Voie d'administration	Fréquence
Letermovir	Comprimés	240 mg	Selon l'âge et le poids	Orale	1 fois par jour du jour 1 jusqu'à la semaine 14 (environ 100 jours) post-transplantation
	Granules	120 mg		Orale	
	Granules	30 mg		Orale	
	Granules	10 mg		Orale	
	Solution pour perfusion	20 mg/ml flacon		Intraveineuse	

a L'utilisation de la formulation IV doit généralement être limitée à une durée maximale de 4 semaines. La formulation IV doit être remplacée par l'intervention orale de l'étude (c'est-à-dire lors de la prochaine visite prévue) dès que les participants sont capables d'avaler et/ou que la condition nécessitant l'utilisation de la formulation IV est résolue.

Source : tableau 9-1 page 25 CSR

**Tableau 3 : Dosage du traitement expérimental letermovir dans l'étude clinique MK-8228-030**

Groupe d'âge	Tranche d'âge	Poids (kg)	Letermovir oral (mg)	Letermovir oral en coA (mg)	Letermovir IV (mg)	Letermovir IV en coA (mg)
1	12 à < 18 ans	/	480	240	480	240
2	2 à < 12 ans	≥30	480	240	240	240
		18 à <30	240	120	120	120
		10 à <18	120	60	60	60
<b>Pour les 3 premiers patients du groupe 3</b>						
3	Naissance à 2 ans	10 à ≤15	120	60	60	60
		7,5 à <10	80	40	40	40
		5,0 à <7,5	40	20	20	20
		2,5 à <5,0	20	10	10	10
<b>Pour au moins 5 patients du groupe 3<sup>a</sup></b>						
3	Naissance à 2 ans	10 à ≤15	120	60	60	60
		7,5 à <10	120	60	60	60
		5,0 à <7,5	60	40	40	40
		2,5 à <5,0	40	20	20	20

coA : co-administration avec la ciclosporine

<sup>a</sup> : Sur la base des résultats des analyses intermédiaires pour le groupe d'âge 3, les doses ont été augmentées pour les 5 derniers participants pesant moins de 10 kg.

Source : tableau 9-2 et 9-3 CSR letermovir

Il est à noter que le dosage du letermovir dans l'étude clinique MK-8228-030 dépend de l'âge et du poids des patients. Dans le RCP, le dosage dépend uniquement du poids des patients.

## Population de l'étude

Un total de 65 patients ont été inclus, et 63 patients ont reçu au moins une dose de traitement (population APaT) :

- 28 patients dans le groupe 1 âgés de 12 à < 18 ans ;
- 27 patients dans le groupe 2 âgés de 2 à < 12 ans ;
- 8 patients dans le groupe 3 âgés de 0 à < 2 ans.

Parmi les 63 patients traités, 8 étaient âgés de 0 à moins de 2 ans, 27 étaient âgés de 2 à moins de 12 ans et 28 étaient âgés de 12 à moins de 18 ans. A l'inclusion, 87 % des patients avaient reçu un traitement myéloablatif, 67 % recevaient de la ciclosporine, et 27 % recevaient du tacrolimus. Les motifs principaux les plus fréquents de la greffe étaient la leucémie myéloïde aiguë (18 %) et l'anémie aplasique (10 %) dans la population globale, ainsi que le déficit immunitaire combiné (37,5 %) et la lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale (25,0 %) chez les enfants de moins de 2 ans.

Les patients ont reçu le traitement expérimental letermovir (forme orale ou intraveineuse) pour une durée médiane de 84 jours (3 à 102 jours). La majorité des patients ont reçu [n=61] la forme orale de letermovir (comprimés ou granulés en sachet) pour une durée médiane de 76 jours (1 à 102 jours). 24 patients ont reçu letermovir par voie intraveineuse pour une durée médiane de 20 jours (2 à 32 jours).

A noter que 31 % ([20/63]) des patients ont arrêté le traitement au cours de l'étude, dont les raisons principales ont été les évènements indésirables et le manque d'efficacité.

### **Critères de jugement principal et secondaires (à titre descriptif)**

- Le critère de jugement principal sur la pharmacocinétique (PK) du letermovir chez les participants pédiatriques regroupés par âge est évalué par le AUC<sub>0-24</sub>, C<sub>max</sub> (pour les participants recevant la formulation orale), C<sub>eo</sub> (pour les participants recevant la formulation IV) et C<sub>trough</sub>.

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

- La proportion de patients présentant une infection à CMV cliniquement significative (CS-CMV<sub>i</sub>) jusqu'à la semaine 14 (~100 jours) post-greffe et jusqu'à la semaine 24 (~6 mois) post-greffe, définie comme l'initiation d'un traitement préemptif (PET) pour une virémie à CMV documentée et/ou une maladie à CMV ;
- La proportion de patients ayant des effets indésirables et des effets indésirables entraînant un arrêt de traitement pour évaluer la sécurité et la tolérance du traitement par letermovir jusqu'à la semaine 48 post-greffe ;
- La palatabilité, évalué sur une échelle de palatabilité, et l'acceptabilité du traitement par granulés en sachet de letermovir.

### **Résultats sur des critères de jugement principal (à titre descriptif)**

- Critère de jugement principal sur la pharmacocinétique du letermovir chez des receveurs pédiatriques (de la naissance à moins de 18 ans) d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (HSCT), ayant reçu du letermovir dans les 28 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à la 14<sup>e</sup> semaine post-transplantation

L'aire sous la courbe du letermovir chez les receveurs pédiatriques de GCSH a été estimée à partir d'analyses de pharmacocinétique de population utilisant des données pharmacocinétiques observées lors de l'étude P030. Les expositions des receveurs pédiatriques de GCSH parmi toutes les tranches de poids corporel se situent dans la fourchette des expositions atteintes dans les expositions de référence des adultes receveurs de GCSH. Les résultats de pharmacocinétiques sont présentés en Annexes.

### **Résultats sur des critères de jugement secondaires (à titre descriptif)**

- Critère secondaire descriptif : incidence d'une infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 14 post-GCSH et jusqu'à la semaine 24 post-GCSH. Une infection à CMV cliniquement significative a été définie comme la survenue soit d'une maladie à CMV d'un organe cible, soit de l'initiation d'un PET anti-CMV basé sur une virémie à CMV documentée et sur l'état clinique du sujet. L'incidence d'une infection à CMV cliniquement significative était respectivement de 7,1 % et 10,7 % jusqu'à la semaine 14 post-GCSH et la semaine 24 post-GCSH. Ces proportions ont été globalement comparables entre les 3 groupes d'âge.

Les données de tolérance sont décrites dans cette section 3.3.

- 38 patients ont complété le questionnaire sur la palatabilité et l'acceptabilité le jour 1 pour les granulés en sachet pédiatriques de letermovir administrés avec des aliments mous, et 32 patients ont complété le questionnaire du jour 7 dans les 7 jours ( $\pm 3$ ) suivant la réalisation du questionnaire du jour 1. Les résultats du score de palatabilité sont présentés dans le tableau ci-dessous. Au jour 1, 32 % des patients [n=12/38] ont évalué le goût des granulés en sachet comme « mauvais » et au jour 7, 41 % des patients [n=13/32] l'ont évalué comme « ni bon ni

mauvais ». Il est à noter qu'au jour 1, 21% des patients [n=8/38] ont rencontré un problème lors de la prise des granulés avec un risque de réflexe nauséeux lié au médicament. Les détails des résultats sont fournis en Annexe 2, et plus particulièrement selon les groupes d'âge.

## Résistances

- **Résistance virale**

[...]

Lors d'un essai de phase 2b (P030), une analyse de la séquence d'ADN de l'ensemble des régions-codantes des UL51, UL56 et UL89 a été réalisée sur des échantillons obtenus auprès de 10 patients pédiatriques traités par letermovir lors d'une visite d'évaluation de l'infection à CMV. Un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir ont été détectées chez deux patients. Un patient avait la substitution R369S et l'autre patient avait la substitution C325W.

- **Résistance croisée**

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

[...]

## Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude clinique MK-8228-030 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 3.3 Profil de tolérance

Les données de tolérance issues des études cliniques présentées dans les précédents avis de la Transparence ne sont pas décrites ici. Pour plus de précisions, se référer aux évaluations chez les patients adultes receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (avis du 5 septembre 2018)<sup>17</sup> et chez les patients adultes receveurs de greffe rénale (avis du 14 février 2024)<sup>18</sup> et au RCP.

### → Données des études cliniques

Dans l'étude clinique MK-8228-030, la population de la tolérance correspond à la population *All Participants as Treated* (APaT), incluant 63 patients ayant reçu au moins une dose du traitement letermovir. La durée médiane d'exposition au traitement letermovir a été de 84 jours (3 à 102 jours) quel que soit

<sup>17</sup> HAS. Avis de la Transparence relatif à la spécialité PREVMIS. Disponible sur : [PREVMIS PIC INS Avis3 CT16715](#)

<sup>18</sup> HAS. Avis de la Transparence relatif à la spécialité PREVMIS. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - PREVMIS \(létermovir\) - Antiviral](#)

la voie administration (intraveineuse ou orale), de 76 jours (1 à 102 jours) considérant la voie orale et de 20 jours (2 à 32 jours) considérant la voie intraveineuse.

Le profil de tolérance a été comparable entre les groupes d'âge. Environ un tiers des patients (n=20/63 [32%]) ont eu des effets indésirables liés au traitement dont 2 patients dans le groupe d'âge 1 ont rapportés des effets indésirables liés au traitement graves ; 4 décès (n=4/63 [6%]) liés à des effets indésirables ont été rapportés ; 2 décès additionnels ont été observés la semaine 24 après transplantation. 8 patients (n=8/63 [13%]) ont arrêté le traitement à cause d'effets indésirables. Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Les 6 effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant la phase de traitement étaient les vomissements (n=37/63 [59%]), la pyrexie (n=27/63 [43 %]), la diarrhée (n=24/63 ; [38 %]), la GVHD (n=24/63 ; [38 %]), les douleurs abdominales (n=18/63 [29 %]) et les nausées (n=18/63 [29 %]).

### → Données du PSUR

Le rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) relatif au profil bénéfice/risque de PREVYMIS (letermovir), couvre la période de déclaration allant du 2 novembre 2021 au 1<sup>er</sup> novembre 2024.

Depuis son autorisation de mise sur le marché (AMM), environ 50 267 patients-années cumulés ont été exposés au letermovir et environ 1 880 patients ont été exposés au letermovir en cumulé dans le cadre des essais cliniques. Sur cette période de déclaration de ce PSUR, 13 129 150 doses de letermovir ont été distribuées, correspondant à une exposition de 35 946 patients-années. Au cours cette période de déclaration, des mises à jour liées à la sécurité ont été apportées à la Brochure de l'Investigateur pour le letermovir, incluant des informations de sécurité issues des essais cliniques de phase 3, P002 et P040 ont été apportées. 3 mises à jour liées à la sécurité ont été effectuées dans les Informations de Sécurité de Référence du Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (MAH) pour le letermovir.

L'examen des données contenues dans ce PSUR permet de conclure que le rapport bénéfice-risque global du letermovir reste positif. Comme pour tous les produits du titulaire de l'AMM, le profil de sécurité du letermovir fait l'objet d'une surveillance étroite et continue.

### → Données du PGR

Le résumé des risques du PGR de PREVYMIS (letermovir) (version 6.0 en date du 05/03/2025, gel des données 01/11/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	Aucun.
<b>Risques importants potentiels</b>	Aucun.
<b>Informations manquantes</b>	Aucun.

Source : PGR PREVYMIS (letermovir) version 6.0.

### → Données du RCP

- *Comprimés pelliculés, granulés en sachet, solution pour perfusion*

« Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de la sécurité du letermovir a reposé sur trois études cliniques de phase 3.

#### – GCSH

Dans l'étude P001, 565 adultes receveurs d'une GCSH ont été traités par letermovir ou par placebo jusqu'à la Semaine 14 post-greffe et ont fait l'objet d'un suivi de tolérance jusqu'à la Semaine 24

postgreffe (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, survenant chez au moins 1 % des patients du groupe letermovir et à une fréquence supérieure à celle du placebo étaient : nausées (7,2 %), diarrhée (2,4 %) et vomissements (1,9 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés qui ont conduit à l'arrêt du letermovir étaient : nausées (1,6 %), vomissements (0,8 %) et douleur abdominale (0,5 %).

Dans l'étude P040, 218 adultes receveurs d'une GCSH ont été traités par letermovir ou par placebo de la semaine 14 (~ 100 jours) à la semaine 28 (~ 200 jours) post-GCSH et ont fait l'objet d'un suivi de tolérance jusqu'à la semaine 48 post-GCSH (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables rapportés étaient conformes au profil de sécurité d'emploi du letermovir tel que caractérisé dans l'étude P001.

#### – Greffe rénale

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

### Liste tabulée des effets indésirables

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

Tableau4. Effets indésirables identifiés avec le letermovir

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

Source : RCP de la spécialité PREVMIS (letermovir)

#### – Population pédiatrique

L'évaluation de la sécurité d'emploi du letermovir chez les patients pédiatriques de la naissance jusqu'à 18 ans a reposé sur un essai clinique de phase 2b (P030). Dans P030, 63 receveurs de GCSH ont été traités avec le letermovir jusqu'à la semaine 14 post-GCSH. Leur répartition par âge était la suivante : 28 adolescents, 14 enfants âgés de 7 à moins de 12 ans, 13 âgés de 2 à moins de 7 ans, et 8 de moins de 2 ans (dont 5 de moins de 1 an). Les effets indésirables étaient cohérents avec ceux observés dans les études cliniques du letermovir chez les adultes. »

### 3.4 Synthèse des données d'utilisation

Une étude monocentrique française<sup>19</sup> observationnelle rétrospective avec groupe témoin apparié a été réalisée. L'objectif principal de cette étude a été d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité, et la tolérance du letermovir chez les sujets pédiatriques à haut risque de développer une infection et/ou une maladie à CMV après avoir reçu une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques pour erreurs innées de l'immunité. Cette étude comparative versus une cohorte historique traitée par aciclovir/valaciclovir a inclus 90 patients pédiatriques (59 dans le groupe témoin et 31 dans le groupe letermovir) avec un âge médian de 4,7 ans, incluant notamment 14 enfants de moins de 12 mois ;

L'analyse des résultats de pharmacocinétique n'est pas présentée, compte tenu du faible nombre de patients disposant de ces données.

Les résultats sont toutefois à interpréter avec prudence, ces derniers semblent cohérents avec les résultats rapportés dans l'étude clinique MK-8228-030. Dans la cohorte letermovir, 13,9 % des patients ont développé une infection à CMV cliniquement significative (CS-CMVi), contre 45,2 % dans la cohorte historique.

### 3.5 Modification du parcours de soins

La simplicité de son utilisation par sa forme en granulés en sachet (voie orale) permet une utilisation du produit en ambulatoire, et adaptée à la population pédiatrique, et aux patients ayant des difficultés à avaler. La Commission souligne les précautions à prendre lors de la prise des granulés en sachet chez la population pédiatrique pour éviter tout risque lors de l'administration du traitement (risque de nausées, de vomissements...).

### 3.6 Programme d'études

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

#### → Dans l'indication évaluée

Sans objet.

#### → Dans d'autres indications

Sans objet.

<sup>19</sup> T. César, et al. Letermovir for CMV Prophylaxis in Very High-Risk Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients for Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol; 44,6 (2023).

## 4. Discussion

Les données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, se basent principalement sur l'utilisation chez l'adulte ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Les analyses de pharmacocinétiques de l'étude clinique MK-8228-030 qui rapportent une exposition comparable entre la population adulte ayant reçu une GCSH et la population pédiatrique ayant reçu une GCSH pesant au moins 5 kg. Toutefois, chez les patients reçus une greffe rénale, le modèle de pharmacocinétique de la population adulte ne peut s'appliquer qu'à partir de la population pédiatrique pesant au moins 40 kg. En effet, la sécurité et l'efficacité du letermovir chez des patients pesant moins de 5 kg ayant reçu une GCSH ou chez des patients pesant moins de 40 kg ayant reçu une greffe rénale n'ont pas été établies. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg lors d'un passage d'une formulation orale à une formulation intraveineuse. Chez les patients ayant reçu une GCSH, des ajustements de dose pour les patients pédiatriques pesant au moins 5 kg et moins de 30 kg (solution pour perfusion et granulés en sachet) et au moins 15 kg et moins de 30 kg (comprimés pelliculés) sont à prévoir. La Commission regrette qu'une étude spécifiquement chez les sujets pédiatriques ayant reçu une greffe rénale n'ait pas été conduite.

Les résultats d'efficacité recueillis dans l'étude de pharmacocinétique (données exploratoires) qui suggèrent un profil d'efficacité similaire entre la population adulte et pédiatrique. Le profil de tolérance est cohérent avec celui déjà connu dans la population adulte. La Commission rappelle toutefois qu'une surveillance accrue de la ciclosporine, du tacrolimus, du sirolimus est généralement recommandée les 2 premières semaines après l'initiation et l'arrêt du letermovir ainsi qu'après changement de la voie d'administration du letermovir. Le letermovir est un inducteur modéré des enzymes et des transporteurs (pour plus de précisions, se référer au RCP).

La mise à disposition de la nouvelle forme en granulés de PREVYMIS (letermovir) se base également sur les données de l'étude de la palatabilité du produit chez 38 patients à J1 et J7 (plus ou moins 3 jours) suite à l'initiation du traitement. En cumulé, aux deux moments de l'évaluation, un peu plus de la moitié des patients a estimé que le goût était soit ni bon ni mauvais soit bon soit très bon. Il est à noter en revanche que près d'un cinquième des patients (8/38 [21 %]) a rencontré un problème lors de la prise des granulés avec un risque de réflexe nauséeux lié aux médicaments.

PREVYMIS (letermovir) fait partie des antiviraux indispensables et contribue de ce fait au besoin médical identifié, en particulier en prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients adultes et pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV, receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) et de la population pédiatrique pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

**En l'état actuel des données (étude de pharmacocinétique et la nouvelle formulation en granulés), PREVYMIS (letermovir) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en raison de son activité, mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie est difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles dans la population pédiatrique.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### → Chez les receveurs d'un greffe rénale

PREVYMIS (letermovir) est une option thérapeutique dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au cytomégalovirus [R-] et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+]. Son utilisation doit débuter au plus tard 7 jours post-greffe rénale et doit se poursuivre jusqu'à 200 jours post-greffe.

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

#### → Chez les receveurs d'une GCSH

PREVYMIS (letermovir) est la seule option thérapeutique indiquée dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Son utilisation doit débuter au plus tard 28 jours post-GCSH. La prophylaxie par letermovir doit être poursuivie jusqu'à 100 jours post-GCSH. Au-delà de 100 jours post-GCSH, une prophylaxie prolongée par letermovir peut être bénéfique chez certains patients à haut risque de réactivation tardive du CMV (se référer au RCP rubrique 5.1). La sécurité et l'efficacité de l'utilisation du letermovir pendant plus de 200 jours n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

Le letermovir sous forme de comprimés pelliculés, granulés en sachet et solution à diluer pour perfusion peut être utilisé de manière interchangeable, à la discrétion du médecin. Un ajustement posologique peut être nécessaire chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg lors d'un passage d'une formulation orale à une formulation intraveineuse.

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

### 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont :

- **chez les receveurs de greffe rénale**, les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe 2.2.
- **chez les receveurs de GCSH**, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent au letermovir dans la prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une GCSH.

Pour l'inscription de nouvelles présentations chez l'adulte, les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les autres présentations de PREVYMIS (letermovir),

comprimés pelliculés et solution pour perfusion (cf. avis de la Commission de la transparence du 5 septembre 2018 et 14 février 2024).

### 5.3 Service Médical Rendu

#### → Chez les receveurs de greffe rénale

- L'infection à CMV est une complication infectieuse grave de la greffe rénale et représente l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans cette situation.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de PREVYMIS est important dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

#### → Chez les receveurs de GCSH

- L'infection à CMV est une complication infectieuse grave de la greffe rénale et représente l'une des premières causes de morbidité et de mortalité dans cette situation.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de PREVYMIS est important dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH).
- Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention au regard des thérapies disponibles en l'absence de thérapie disponible dans cette indication.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert dans la greffe rénale et non couvert dans la GCSH à disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance améliorés ;
- de la réponse partielle au besoin médical identifié en raison :
  - d'un impact attendu sur la morbi-mortalité sur la base de l'extrapolation à la population pédiatrique des données de la population adulte ; cependant, cet impact est difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles dans la population pédiatrique (étude de phase IIb MK-8228-030) ;
  - d'un impact attendu sur l'organisation et le parcours de soins et de vie des patients en raison d'une réduction des traitements pour infection à CMV et des conséquences de l'infection elle-même. En greffe rénale, l'intérêt du letermovir est de prévenir la myélotoxicité du ganciclovir ou de sa prodrogue le valganciclovir. Par ailleurs le valganciclovir est difficile à adapter en termes de posologie, surtout chez l'enfant, ce qui conduit à des risques de leuconéutropénie, voire de résistance, et n'est donc pas largement utilisé. Le letermovir permet donc une simplification de l'utilisation puisque l'adaptation des doses proposée dans la phase IIb, apparaît simple permettant de rester dans la cible d'exposition (AUC 0-24h) définie chez

l'adulte, y compris sous ciclosporine. La disponibilité des formes pédiatriques est importante dans la facilitation du traitement. L'ajustement des doses d'immunosuppresseurs reste à surveiller, comme chez l'adulte. De plus, la barrière génétique de résistance du letermovir semble convaincante avec une résistance croisée peu probable avec les autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;

PREVYMIS (letermovir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique **dans l'indication pédiatrique.**

#### – Extension d'indication chez la population pédiatrique

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREVYMIS 240 mg et 480 mg (letermovir), solution pour perfusion et comprimé pelliculé, et par PREVYMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, est important dans les indications de l'AMM dans la population pédiatrique.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription de PREVYMIS 240 mg et 480 mg (letermovir), comprimé pelliculé, et de PREVYMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications AMM dans la population pédiatrique et aux posologies de l'AMM et de PREVYMIS 240 mg et 480 mg (letermovir), solution pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

#### – Inscription de nouvelles présentations dans la population adulte

La Commission considère que le service médical rendu par PREVYMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, est important dans les indications de l'AMM de la population adulte.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de PREVYMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications AMM dans la population adulte et aux posologies de l'AMM.

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

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

### *Extension d'indication pédiatrique*

#### ➔ **Chez les receveurs de greffe rénale**

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert chez les patients pédiatriques séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+] dans le cadre d'une prophylaxie de la maladie à CMV ;
- des données précédemment évaluées lors de l'extension d'indication chez l'adulte chez les patients adultes receveurs de greffe rénale (avis du 14 février 2024) ayant démontré la non-infériorité du letermovir par rapport au valganciclovir en termes de proportion de patients ayant une maladie à CMV survenue à la 52<sup>ème</sup> semaine post-greffe rénale (critère de jugement principal) dont le donneur est séropositif au CMV [D+/R-] : 10,4 % (30/289) versus 11,8 % (35/297), soit une différence ajustée = -1,4 % (IC95% = [-6,5 ; 3,8]) ;

- de nouvelles données de pharmacocinétique (étude clinique MK-8228-030) chez les patients receveurs d'une GCSH ayant mis en évidence :
  - une exposition équivalente au traitement entre la population pédiatrique (pesant au moins 40 kg) et adulte permettant d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux patients pédiatriques de l'étude clinique MK-8228-001, en cohérence avec le plan d'investigation pédiatrique (PIP) de l'EMA (EMEA-001631-PIP01- 14) ;
  - d'un profil de tolérance relativement favorable, et cohérent avec les précédentes évaluations de la spécialité PREVYMIS (letermovir) ;
- d'une barrière génétique de résistance du letermovir qui semble convaincante (taux de résistance viral limité : un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir ont été détectées chez deux patients) et d'une résistance croisée peu probable avec les autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;
- d'un impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, mais difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles dans la population pédiatrique ;

**la Commission considère que PREVYMIS 240 mg et 480 mg (letermovir), solution pour perfusion et comprimé pelliculé, et PREVYMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prophylaxie de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques séronégatifs au cytomégalovirus [R-] ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au cytomégalovirus [D+].**

### ➔ Chez les receveurs de GCSH

Compte tenu :

- du besoin médical non couvert dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ;
- des données précédemment évaluées lors de la primo-inscription chez l'adulte (avis de la Transparence du 5 septembre 2018 chez les patients adultes receveurs de greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques) ayant démontré l'efficacité de PREVYMIS en prophylaxie de la réactivation du CMV par rapport au placebo et notamment la diminution des instaurations de traitements préemptifs exposant les patients à une toxicité hématologique ou rénale important ;
- de nouvelles données de pharmacocinétique (étude clinique MK-8228-030) chez patients receveurs d'une GCSH ayant mis en évidence :
  - une exposition équivalente au traitement entre la population pédiatrique (pesant au moins 5 kg) et adulte permettant d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux patients pédiatriques de l'étude clinique MK-8228-001, en cohérence avec le plan d'investigation pédiatrique (PIP) de l'EMA (EMEA-001631-PIP01- 14) ;
- un profil de tolérance relativement favorable, et cohérent avec les précédentes évaluations de la spécialité PREVYMIS (letermovir) ;
- d'une barrière génétique de résistance du letermovir qui semble convaincante (taux de résistance viral limité : un total de deux substitutions de pUL56 associées à une résistance au letermovir ont été détectées chez deux patients) et d'une résistance croisée peu probable avec les

autres antiviraux anti-CMV, notamment les inhibiteurs de l'ADN polymérase, laissant la possibilité d'envisager l'usage d'autres agents antiviraux postérieurement sans risque d'échec thérapeutique ;

- d'un impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, mais difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles dans la population pédiatrique ;

**la Commission considère que PREVYMIS 240 mg et 480 mg (letermovir), solution pour perfusion et comprimé pelliculé et PREVYMIS 20 mg et 120 mg, granulés en sachet, apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prophylaxie de la réactivation du CMV et de la maladie à CMV chez les patients pédiatriques séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques.**

### ***Inscription de nouvelles présentations dans la population adulte***

Les nouvelles présentations (granulés en sachet) PREVYMIS (letermovir) 20 mg et 120 mg chez la population adulte sont des compléments de gamme qui n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites de PREVYMIS (letermovir) comprimés pelliculés et solution pour perfusion.

## **5.5 Population cible**

La population cible de PREVYMIS dans le cadre de cette demande d'extension d'indication correspond aux patients pédiatriques pesant au moins 5 kg (IV et granulés en sachet) / au moins 15 kg (comprimés pelliculés) qui sont séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques et aux patients pédiatriques pesant au moins 40 kg qui sont séronégatifs au CMV et ayant reçu une greffe rénale d'un donneur séropositif au CMV [D+/R-].

### **→ Chez les patients pédiatriques receveurs de greffe rénale**

Selon l'Agence de Biomédecine, 6 054 greffes d'organes dont 3 757 greffes rénales ont été réalisées en 2024 en France, dont 133 greffes rénales pédiatriques<sup>20</sup>. Des données épidémiologiques sur les différents statuts sérologiques CMV ne sont pas disponibles.

Environ 50 à 60 % des patients greffés d'organe solide pédiatriques seraient CMV-séronégatifs (avis d'experts). Au total, le nombre de patients receveurs de greffe rénale ayant une infection à CMV serait d'environ 67 à 80 patients.

Sur ces bases, la population cible de PREVYMIS (letermovir) pour les infections à CMV après une greffe rénale dans la population pédiatrique ne devrait pas excéder 80 patients par an.

### **→ Chez les patients pédiatriques receveurs de GCSH**

Selon l'Agence de Biomédecine, 2 185 allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (moelle osseuse, sang périphérique ou sang placentaire) ont été réalisées en 2024 en France dont 317 allogreffes pédiatriques<sup>21</sup>.

<sup>20</sup> Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France (2024). Disponible sur : [Agence de la biomédecine](#) (population totale), [Agence de la biomédecine](#) (population pédiatrique) [Consulté le 01/12/2025].

<sup>21</sup> Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France (2024). Disponible sur : [Agence de la biomédecine](#) [Consulté le 01/12/2025].

Sur cette base et considérant qu'environ 50% des patients allogreffés seraient séropositifs au CMV avant la greffe<sup>22</sup>, la population cible de PREVYMIS (letermovir) pour les infections à CMV après une GCSH dans la population pédiatrique serait d'environ 160 patients par an.

**La population cible de PREVYMIS (letermovir) dans l'indication pédiatrique évaluée ne devrait pas excéder environ 240 patients par an.**

#### → Inscription de nouvelles présentations dans la population adulte

L'introduction de ces nouvelles présentations comme compléments de gamme dans la stratégie thérapeutique de PREVYMIS n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission de la Transparence (cf. avis du 5 septembre 2018 et du 14 février 2024).

Ainsi, la population cible de PREVYMIS dans la population adulte est estimée à 2 200 patients par an.

**La population cible de PREVYMIS (letermovir) est estimée à environ 2 200 patients par an pour l'introduction de ces nouvelles présentations chez la population adulte.**

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Compte tenu du suivi rapproché nécessaire à la prise en charge des patients ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et de la réévaluation fréquente de la poursuite du traitement, la CT considère que des conditionnements complémentaires permettant des ajustements selon la durée de durée de traitement (avec moins d'unités par boîte) seraient adaptés pour éviter le gaspillage.

La Commission souligne l'effort du laboratoire de développer de nouvelles présentations (granulés en sachet) qui sont adaptées à la population pédiatrique et aux patients ayant des difficultés à avaler. La Commission souligne les précautions à prendre lors de la prise des granulés en sachet chez la population pédiatrique pour éviter tout risque lors de l'administration du traitement (risque de réflexes nauséux, de vomissements...).

La Commission souligne l'importance de disposer de données de pharmacocinétique chez les patients ayant reçu une greffe rénale pesant moins de 40 kg. La réalisation d'études ad hoc est fortement recommandée chez ces patients pédiatriques.

## 5.7 Demande de données

Sans objet.

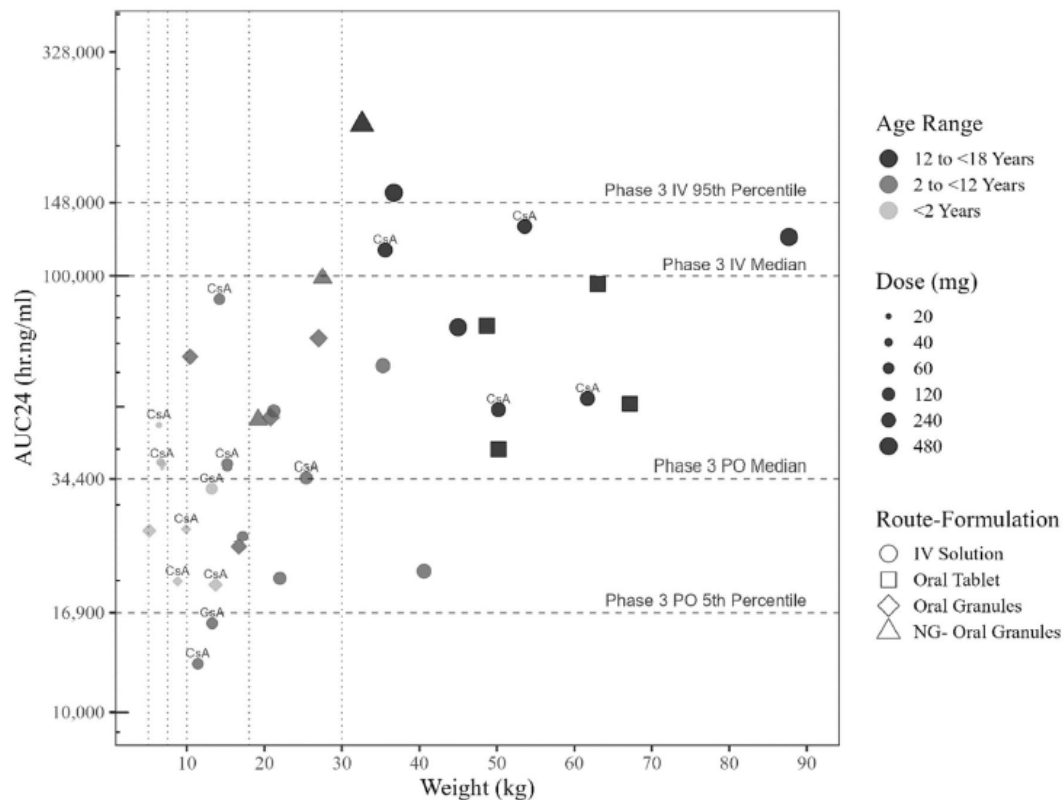
<sup>22</sup> Poster Bourge X et al., SFGMTC 2024

## 6. Annexes

### Annexe 1. Résultats de pharmacocinétiques

Figure 1. AUC<sub>0-24</sub> plasmatique du letermovir pour les groupes d'âge 1, 2 et 3 après administration quotidienne unique par voie orale ou intraveineuse de letermovir chez des receveurs pédiatriques de greffe de cellules souches hématopoïétiques comparée aux valeurs de référence chez les adultes après administration orale ou intraveineuse de letermovir 480 mg (n=36)

Plasma AUC<sub>0-24</sub> of LET for Age Groups 1, 2 and 3 Following Once Daily (QD) Oral or Intravenous Administration of LET to Pediatric HSCT Recipients; Compared to Reference Adult Values following oral or IV LET 480 mg (n=36)



AUC<sub>24</sub>=Area under the concentration-time curve for the dosing interval (0 to 24 hours);  
CsA=Cyclosporin A; IV=Intravenous; LET=Letermovir; NG=Nasogastric; Oral=by mouth.  
CsA above the symbol indicates CsA was coadministered with the LET dose. Vertical dotted lines show the dosing weight band boundaries for 2 to <12 years (age group 2) and <2 years (age group 3) (there are no dosing weight boundaries for 12 to <18 years [age group 1]).

Source: [P030V01MK8228: adam-adpp]

Source : Figure 11-1 Clinical Study Report [P030V01MK8228] page 46

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques est disponible dans le Tableau 5 et dans le Tableau 6.

Tableau 5. Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir après administration par voie orale chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie orale, pas de ciclosporine	Médiane (intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie orale, avec ciclosporine	Médiane (intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	39 100 (18 700 – 81 300)	240 mg	49 100 (23 200 – 104 000)
15 kg à moins de 30 kg	240 mg	38 900 (20 200 – 74 300)	120 mg	51 000 (26 600 – 98 200)
7,5 kg à moins de 15 kg	120 mg	32 000 (16 700 – 59 300)	60 mg	41 600 (22 300 – 81 100)
5 kg à moins de 7,5 kg	80 mg	30 600 (16 200 – 55 000)	40 mg	39 000 (20 600 – 72 000)

\*Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.

Source : RCP de la spécialité PREVYMIS (letermovir) section 5.2

Tableau 6. Valeurs d'ASC (ng•h/mL) du letermovir après administration par voie intraveineuse chez les receveurs pédiatriques de GCSH

Poids corporel	Voie intraveineuse, pas de ciclosporine	Médiane (intervalle de prédiction à 90 %)*	Voie intraveineuse, avec ciclosporine	Médiane (intervalle de prédiction à 90 %)*
30 kg et plus	480 mg	111 000 (55 700 – 218 000)	240 mg	59 800 (28 400 – 120 000)
15 kg à moins de 30 kg	120 mg	57 200 (29 700 – 113 000)	120 mg	61 100 (29 900 – 121 000)
7,5 kg à moins de 15 kg	60 mg	46 000 (24 300 – 83 900)	60 mg	49 200 (25 800 – 93 800)
5 kg à moins de 7,5 kg	40 mg	43 400 (24 300 – 81 000)	40 mg	45 900 (24 900 – 82 200)

\*Les médianes et les intervalles de prédiction à 90 % sont basés sur des simulations utilisant le modèle PK de population pédiatrique receveuse de GCSH avec une variabilité interindividuelle.

Source : RCP de la spécialité PREVYMIS (letermovir) section 5.2

## Annexe 2. Score de palatabilité

Tableau 7. Score de palatabilité et d'acceptabilité des granulés en sachet de letermovir (population APaT)

	Groupe 1 (12 à <18 ans)		Groupe 2 (2 à <12 ans)		Groupe 3 (<2 ans)		Total	
	J1 n (%)	J7 n (%)	J1 n (%)	J7 n (%)	J1 n (%)	J7 n (%)	J1 n (%)	J7 n (%)
Nombre de sujets ayant complété le questionnaire	4	2	27	23	7	7	38	32
<b>Gout du médicament</b>								
Très bon	0	0	3 (11,1)	3 (13,0)	0	0	3 (7,9)	3 (9,4)
Bon	1 (25,0)	1 (50,0)	5 (18,5)	4 (17,4)	3 (42,9)	3 (42,9)	9 (23,7)	8 (25,0)
Ni bon ni mauvais	1 (25,0)	1 (50,0)	8 (29,6)	8 (34,8)	1 (14,3)	4 (57,1)	10 (26,3)	13 (40,6)

	Groupe 1 (12 à <18 ans)		Groupe 2 (2 à <12 ans)		Groupe 3 (<2 ans)		Total	
	J1 n (%)	J7 n (%)	J1 n (%)	J7 n (%)	J1 n (%)	J7 n (%)	J1 n (%)	J7 n (%)
<b>Mauvais</b>	1 (25,0)	0	8 (29,6)	5 (21,7)	3 (42,9)	0	12 (31,6)	5 (15,6)
<b>Très mauvais</b>	1 (25,0)	0	3 (11,1)	3 (13,0)	0	0	4 (10,5)	3 (9,4)
<b>Problèmes lors de la prise du médicament</b>								
<b>Aucun problème</b>	2 (50,0)	0	11 (40,7)	8 (34,8)	1 (14,3)	1 (14,3)	14 (36,8)	9 (28,1)
<b>Refus la prise du médicament</b>	0	0	4 (14,8)	5 (21,7)	1 (14,3)	0	5 (13,2)	5 (15,6)
<b>Cracher le médicament</b>	0	0	3 (11,1)	5 (21,7)	0	0	3 (7,9)	5 (15,6)
<b>Vomir/Régurgiter le médicament</b>	0	0	4 (14,8)	1 (4,3)	0	0	4 (10,5)	1 (3,1)
<b>Réflexe nauséux à cause du médicament</b>	1 (25,0)	0	7 (25,9)	3 (13,0)	0	0	8 (21,1)	3 (9,4)
<b>Autres problèmes liés à la prise du médicament</b>	1 (25,0)	0	2 (7,4)	1 (4,3)	0	0	3 (7,9)	2 (6,3)

Source : Tableau 11-7 Clinical Study Report [P030V01MK8228] page 57