

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N°1

MK-8228 (letermovir) 240 mg, comprimés pelliculés

Période du 8 janvier 2018 au 7 juillet 2018

I. INTRODUCTION

MK-8228 (letermovir), 240 mg comprimés pelliculés, est disponible depuis novembre 2017 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative (ATUn). Un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'information (PUT) a par la suite été mis en place le 8 janvier 2018.

Dans le cadre de cette ATU nominative, le traitement par MK-8228 (letermovir) est évalué au cas par cas de façon restrictive dans la prophylaxie de la réactivation du cytomégalovirus (CMV) et de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), et à haut risque de réactivation du CMV et chez lesquels l'utilisation d'un traitement préemptif avec les autres antiviraux disponibles est incompatible car potentiellement délétère.

II. DONNEES RECUEILLIES DANS LE CADRE DE L'ATU NOMINATIVE

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

67 ATUn initiales ont été accordées par l'ANSM en date du 7 juillet 2018 : 11 avant la mise en place du PUT (du 6 novembre 2017 au 7 janvier 2018) et 56 après la mise en place du PUT (du 8 janvier au 7 juillet 2018).

Un total de 55 patients ont été exposés au letermovir (le différentiel s'explique par : doublon pour 1 patient, décès ou réactivation du CMV avant initiation du letermovir pour 7 patients, traitement non encore envoyé à la pharmacie pour 2 patients et initiation non confirmée pour 2 patients au 7 juillet 2018).

Par ailleurs, 15 patients ont arrêté le traitement.

Des fiches de demande d'accès au traitement, d'initiation de traitement et de suivi (complétées de manière plus ou moins exhaustive) ont été reçues respectivement pour 50, 19 et 44 des 55 patients exposés. Les données manquantes ont été exclues des calculs.

II.1.1. *Données de baseline recueillies au moment de la demande d'accès au traitement et à l'initiation du traitement*

Parmi les 55 patients exposés, 28 patients (51,9%) étaient des hommes et 26 (48,1%) étaient des femmes (donnée manquante pour un patient). L'âge médian de ces patients était de 56 ans (intervalle : 20 à 71 ans).

Tous les patients ont reçu une GCSH allogénique dont la raison principale la plus fréquemment rapportée était une leucémie myéloïde aigüe (36% des patients). Tous les patients étaient séropositifs au CMV et à haut risque de réactivation du CMV avec comme principaux facteurs de risque de réactivation du CMV identifiés (par ordre décroissant de prévalence) : donneur non apparenté, utilisation antérieure de globulines antithymocytes, conditionnement intensif et maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Les PCR ADN CMV réalisées au moment de la demande d'accès au traitement ou à l'initiation du traitement étaient négatives pour tous les patients exposés, à l'exception de 2 patients pour lesquels une valeur était détectable mais en-dessous d'un seuil quantifiable justifiant la mise en place d'un traitement préemptif.

52,6% des patients ont débuté le traitement à la dose de 480 mg par jour et 47,4%, co-traités par cyclosporine, l'ont débuté à la dose de 240 mg.

II.1.2. Données recueillies au cours du suivi des patients

La durée médiane d'exposition au MK-8228 (letermovir), calculée à partir des données disponibles pour 39 des 55 patients exposés, était de 100 jours (intervalle de 16 à 205 jours).

Une PCR positive a été observée chez 8 patients (18,2%) en cours de traitement. Parmi eux, 1 patient a développé une hépatite à CMV pour laquelle il a reçu un traitement curatif par foscarnet, 65 jours après l'initiation du MK-8228 (letermovir). Pour les 7 autres patients, la valeur de PCR détectable était en-dessous du seuil thérapeutique, autorisant la poursuite de la prophylaxie.

II.1.3. Données recueillies sur les interruptions et arrêts de traitement

Au cours de la période considérée, une interruption de traitement, d'une durée médiane de 7 jours (intervalle de 7 à 19 jours), a été observée chez 4 patients (7,3 %). Les raisons de ces 4 interruptions de traitement étaient :

- un effet indésirable pour deux patients : une insuffisance rénale aiguë dans un cas et une pancytopenie dans un autre cas ;
- un évènement considéré comme non relié au traitement par MK-8228 (letermovir) pour deux patients : un défaut de renouvellement d'ATU de la part de l'hôpital et une incompréhension du patient d'une part et une injection de méthotrexate haute dose d'autre part.

15 patients (27,3 %) ont définitivement arrêté le traitement par MK-8228 (letermovir) au cours de cette période. Parmi eux, 4 patients avaient terminé leur traitement et 11 patients ont arrêté prématurément leur traitement (après une durée médiane d'exposition de 52,5 jours). Chez ces 11 patients, la raison d'arrêt de traitement déclarée était :

- un effet indésirable du MK-8228 (letermovir) pour 2 patients : toxicité rénale dans un cas ; et prurit, troubles digestifs et troubles de la nutrition dans l'autre cas ;
- des raisons non suspectées d'être liées au traitement par MK-8228 (letermovir) chez 9 patients : progression de la maladie sous-jacente avec soins palliatifs (n=3), arrêt cardiaque (n=2), problème hépatique (n=2), infection CMV (n=1) et encéphalopathie virale (n=1).

II.2. Données de pharmacovigilance

Ont été considérés comme des effets indésirables les événements indésirables reliés au traitement par MK-8228 (letermovir) et les événements indésirables pour lesquels le lien de causalité n'était pas renseigné (considérés par défaut comme reliés au traitement).

Au cours de la période considérée, 17 cas d'effets indésirables, concernant 17 patients (30,9%), ont été reçus :

- 11 étaient graves,
- 6 étaient non graves.

Sur la période de suivi, 5 décès sont survenus, tous non reliés au MK-8228 (letermovir): rechute de la maladie sous-jacente et GVHD aiguë cortico-résistante (n=1) ; cause infectieuse et progression de la GVHD (n=1) ; cause infectieuse (n=1) ; arrêt cardiaque (n=2), incluant un cas d'arrêt cardiaque survenu dans un contexte de pneumopathie hypoxémiante et un cas d'arrêt cardiorespiratoire sur insuffisance cardiaque survenu 6 jours après l'arrêt de letermovir chez un patient avec antécédent de chirurgie valvulaire aortique).

Un total de 37 effets indésirables, dont 36 considérés par défaut comme reliés au traitement, a été rapporté. Parmi ces 37 effets indésirables :

- 12 étaient graves ;
- 2 ont conduit à une interruption de traitement (pancytopenie chez un patient et insuffisance rénale aiguë chez un autre patient) ;
- 5 ont conduit à un arrêt de traitement : toxicité rénale chez un patient ; perte d'appétit, diarrhée, prurit et perte de poids chez un autre patient.

Hormis la GVHD, les effets indésirables graves non listés dans le PUT du letermovir étaient principalement rénaux et hématologiques (toxicité rénale, insuffisance rénale aiguë, insuffisance médullaire, aplasie fébrile et pancytopenie). La causalité des 5 cas correspondants reste difficile à établir du fait de leur faible informativité.

Sur la période couverte par ce rapport, la revue des effets indésirables n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité ni suggéré de modification du profil d'effets indésirables en comparaison des données issues des essais cliniques chez les patients ayant reçu une GCSH.

Aucune exposition au traitement en cours de grossesse ou d'allaitement n'a été rapportée au cours de la période.

Données post-suivi

Au cours de la deuxième période de suivi, allant du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019, 11 décès sont survenus (149 patients supplémentaires exposés), dont :

- 1 possiblement relié au MK-8228 (letermovir) : encéphalopathie inexplicée ;
- et 10 non reliés au MK-8228 (letermovir) : cause infectieuse (n=5) ; GVHD (n=3) ; cause infectieuse et GVHD (n=1) ; progression/rechute de la maladie sous-jacente (n=1).

III. CONCLUSION

Les données recueillies sur la période du 8 janvier au 7 juillet 2018 montrent que le traitement par MK-8228 (letermovir) a été globalement utilisé conformément au Protocole d'Utilisation

Thérapeutique (PUT) et que le profil de sécurité observé est conforme au profil de sécurité connu du MK-8228 (letermovir) chez les patients ayant reçu une GCSH. La balance bénéfice/risque du MK-8228 (letermovir) reste favorable.