

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE

RESUME DU RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE N°2

(rapport final)

MK-8228 (letermovir) 240 mg, comprimés pelliculés

Période couverte : du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019

Période cumulée : du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019

I. INTRODUCTION

MK-8228 (letermovir), 240 mg comprimés pelliculés, était 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) avait par la suite été mis en place le 8 janvier 2018. Cette ATUn a pris fin le 20 janvier 2019.

Dans le cadre de cette ATUn, le traitement par MK-8228 (letermovir) était 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 était incompatible car potentiellement délétère.

Le résumé de ce rapport périodique final couvre la seconde période de l'ATU du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019 ainsi que l'ensemble de la période de l'ATU du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019.

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

II.1. Données cliniques et démographiques recueillies

- **Seconde période (du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019)**

Sur la seconde période, 150 ATUn initiales ont été accordées par l'ANSM.

161 patients ont été exposés au letermovir au cours de cette période, qu'ils aient initié le traitement au cours de la première période (n= 34) ou au cours de la seconde (n=127) et 53 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 129, 124 et 132 des 161 patients exposés au cours de la seconde période.

- **Période cumulée (du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019)**

Sur la période cumulée, 217 ATUn initiales ont été accordées par l'ANSM.

Au total, 182 patients ont été exposés. Le différentiel avec le nombre d'ATUn initiales accordées sur la période cumulée s'explique par : un doublon de saisie pour 3 patients, un décès ou une réactivation du CMV survenu(e) avant l'initiation du traitement pour 13 patients, un traitement non encore envoyé à la pharmacie à la date de fin de l'ATU pour 15 patients, la non-conformité aux critères d'utilisation du letermovir pour 3 patients (un patient mineur, un patient auto-greffé et un patient dont la demande a été faite en curatif) et un traitement non encore initié à la date de fin de l'ATU pour un patient.

Sur la période cumulée, 73 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 182, 153 et 150 des 182 patients exposés au cours de l'ATU.

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

Les données manquantes ont été exclues des calculs.

- **Seconde période (du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019)**

Selon les fiches de recueil de données reçues au cours de la seconde période, 55,0 % des patients exposés étaient des hommes et 45,0 % étaient des femmes. L'âge médian de ces patients était de 57,0 ans (intervalle de 19 à 73 ans).

Tous les patients exposés au cours de la seconde période avaient reçu une GCSH allogénique. L'indication de la greffe la plus fréquemment rapportée était la leucémie aiguë myéloïde (45,7 % des patients exposés).

Tous les patients étaient séropositifs pour le 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) : un donneur non apparenté, l'utilisation antérieure d'immunoglobulines anti-thymocytes et un conditionnement intensif.

Selon les données disponibles, les PCR ADN CMV réalisées au moment de la demande d'accès au traitement et à l'initiation du traitement étaient négatives pour tous les patients exposés sur la seconde période à l'exception, respectivement, de 2 et 3 patients, pour lesquels la PCR était positive mais en-dessous du seuil justifiant la mise en place d'un traitement préemptif.

21,8 % des patients ont initié le letermovir à la dose de 480 mg par jour et 78,2%, traités concomitamment par ciclosporine, l'ont initié à la dose de 240 mg par jour.

- **Période cumulée (du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019)**

Parmi les 182 patients exposés sur la période cumulée de cette ATU, 98 patients (53,8 %) étaient des hommes et 84 (46,2 %) étaient des femmes. L'âge médian de ces patients était de 56,0 ans (intervalle de 19 à 73 ans).

Tous les patients exposés avaient reçu une GCSH allogénique. L'indication de la greffe la plus fréquemment rapportée était la leucémie aiguë myéloïde (42,9 % des patients exposés selon les données collectées sur la période cumulée).

Tous les patients étaient séropositifs pour le 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) : un donneur non apparenté, l'utilisation antérieure d'immunoglobulines anti-thymocytes et un conditionnement intensif.

Selon les données disponibles, les PCR ADN CMV réalisées au moment de la demande d'accès au traitement et à l'initiation du traitement étaient négatives pour tous les patients exposés (à l'exception, respectivement, de 4 et 3 patients, pour lesquels la PCR était positive mais en-dessous du seuil justifiant la mise en place d'un traitement préemptif).

27,7 % des 182 patients ont initié le letermovir à la dose de 480 mg par jour et 72,3%, traités concomitamment par ciclosporine, l'ont initié à la dose de 240 mg par jour.

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

- **Seconde période (du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019)**

Selon les données collectées, 27 patients (20.5%) ont présenté au moins une PCR ADN CMV positive au cours du traitement par letermovir (information renseignée pour 132 patients sur les 161 patients exposés au cours de la seconde période). Parmi eux, la survenue d'une maladie à CMV a été notifiée pour 2 patients et une réactivation (ou infection) à CMV pour 6 patients. Pour les autres patients, les valeurs de PCR étaient inférieures au seuil d'instauration d'un traitement préemptif, permettant la poursuite de la prophylaxie.

- **Période cumulée (du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019)**

Au cours de la période cumulée, près de 30% des ATUn ont été accordées par l'ANSM, entre le 1^{er} novembre 2018 et le 20 janvier 2019, une estimation de la durée médiane de traitement a donc été réalisée par méthode de Kaplan-Meier. La durée médiane de traitement estimée sur l'ensemble des patients exposés sur la période cumulée de cette ATU était de 157 jours [Q1 85 jours ; Q3 263 jours].

Selon les données collectées, 33 patients (22%) ont présenté au moins une PCR ADN CMV positive au cours du traitement par letermovir (information renseignée pour 150 patients sur les 182 patients exposés au cours de la période cumulée). Parmi eux, la survenue d'une maladie à CMV a été notifiée pour 4 patients et une réactivation (ou infection) à CMV pour 6 patients. Pour les autres patients, les valeurs de PCR étaient inférieures au seuil d'instauration d'un traitement préemptif, permettant la poursuite de la prophylaxie.

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

- **Seconde période (du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019)**

Selon les données collectées au cours de la seconde période, une interruption de traitement, d'une durée médiane de 14 jours (intervalle de 4 à 162 jours), a été observée chez 8 patients (5,0 %). Pour 7

patients, l'interruption du traitement n'était pas liée au letermovir selon le médecin. Les raisons précisées sont les suivantes :

- arrêt à 6 mois de la greffe après sevrage en immunosuppresseur ; reprise suite à la réintroduction des immunosuppresseurs pour rebond de GVH,
- encéphalopathie prouvée à HHV6,
- PCR CMV négative et quantiféron CMV très positif,
- foscarnet pour HSV résistant à l'aciclovir,
- syndrome de relargage cytokinique,
- intoxication alimentaire avec mucite de grade 4 empêchant la prise du médicament,
- non-récupération du traitement en sortie d'hospitalisation.

Pour le 8^{ème} patient, la raison d'interruption n'a pas été renseignée.

Selon les données collectées au cours de la seconde période, 53 patients (32,9 %) ont définitivement arrêté le traitement par letermovir. Parmi eux, 29 patients avaient terminé la totalité de leur traitement et 21 patients l'ont arrêté prématurément, après une durée médiane d'exposition, respectivement, de 101,5 jours (intervalle de 35 à 329 jours) et 62,0 jours (intervalle de 7 à 242 jours). Les raisons déclarées d'arrêt prématuré du traitement étaient :

- un effet indésirable associé au MK-8228 (letermovir) chez 6 patients : encéphalopathie inexpliquée fatale (n=1), pancytopénie (n=1), prurit sévère (n=1) et réactivation/infection ou une maladie au CMV (n=3) ;
- des raisons non suspectées d'être liées au MK-8228 (letermovir) chez 15 patients : décès chez 7 patients (progression de la maladie sous-jacente (n=2), GVHD (n=2), cause infectieuse hors CMV (n=3)), réactivation/infection ou une maladie au CMV chez 4 patients et le choix du médecin chez 3 patients (progression de la maladie sous-jacente (n=1), GVHD (n=2)) et défaut de renouvellement du traitement chez un patient.

Pour les 3 patients restants, les circonstances d'arrêt du traitement n'ont pas été renseignées.

- **Période cumulée (du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019)**

Au cours de la période cumulée, une interruption de traitement, d'une durée médiane de 12 jours (intervalle de 4 à 162 jours), a été observée chez 11 patients (6,0%).

73 patients (40,1 %) ont définitivement arrêté le traitement par letermovir. Parmi eux, 34 patients avaient terminé la totalité de leur traitement et 33 patients l'ont arrêté prématurément, après une durée médiane d'exposition, respectivement, de 101,0 jours (intervalle de 35 à 329 jours) et 61,5 jours (intervalle de 7 à 242 jours). La raison d'arrêt du traitement n'a pas été renseignée pour 6 patients. Les 109 autres patients exposés sur la période cumulée étaient toujours en cours de traitement par letermovir à la fin de l'ATUn, le 20 janvier 2019.

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 rapporté (considérés par défaut comme reliés au traitement).

- **Seconde période (du 8 juillet 2018 au 20 janvier 2019)**

Notes :

- les données de pharmacovigilance présentées pour la seconde période incluent les nouveaux cas d'effet(s) indésirable(s) reçus entre le 8 juillet 2018 et le 20 janvier 2019, ainsi que les cas rapportés au cours de la 1^{ère} période pour lesquels de nouveaux effets indésirables ont été signalés lors d'une mise à jour ;
- certains des effets indésirables considérés par défaut comme reliés au letermovir sur la première période ont ultérieurement été considérés comme non reliés au traitement.

17 cas d'effets indésirables, concernant 17 patients (10,6%), ont été reçus :

- 10 étaient graves,
- 7 étaient non graves.

Pour ces 17 cas, un total de 26 effets indésirables a été rapporté, dont 12 considérés comme reliés au traitement par le médecin et 14 considérés par défaut comme reliés au traitement en l'absence d'information. Parmi ces 26 effets indésirables :

- 18 étaient graves (une GVHD chez 4 patients ; une inefficacité thérapeutique avec infection/maladie à CMV chez 2 patients (GVHD associée chez 1 patient) ; insuffisance cardiaque avec fibrillation atriale et insuffisance rénale chez un patient ; insuffisance cardiaque avec insuffisance rénale, entérocolite, état de mal épileptique, encéphalopathie et coma chez un patient ; pancytopénie chez un patient ; thrombopénie chez un patient et insuffisance cardiaque chez un patient) et 8 étaient non graves ;
- 8 ont conduit à un arrêt de traitement chez 6 patients : encéphalopathie inexpliquée avec coma d'évolution fatale chez un patient, pancytopénie chez un patient, prurit sévère chez un patient, et une inefficacité thérapeutique avec infection/maladie à CMV chez 3 patients (GVHD associée chez 1 patient) ;
- 1 a conduit à une diminution de la dose du traitement : diarrhée.

Sur la seconde période, 12 décès sont survenus, dont :

- 1 possiblement relié au letermovir : encéphalopathie inexpliquée ;
- et 11 non reliés au letermovir : cause infectieuse hors-CMV (n=5), GVHD (n=3), cause infectieuse et GVHD (n=1), progression/rechute de la maladie sous-jacente (n=2) [données partiellement présentées dans le résumé du rapport de synthèse N°1].

- **Période cumulée (du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019)**

Au total, 28 cas d'effets indésirables, concernant 28 patients (15,4%), ont été reçus :

- 18 étaient graves,
- 10 étaient non graves.

Pour ces 28 cas, un total de 52 effets indésirables a été rapporté, dont 13 considérés comme reliés au traitement par le médecin et 39 considérés par défaut comme reliés au traitement en l'absence d'information. Parmi ces 52 effets indésirables :

- 27 étaient graves,
- 13 ont conduit à un arrêt de traitement,
- 1 a conduit à une interruption de traitement,
- 1 a conduit à une diminution de la dose de traitement.

Sur toute la période de l'ATU, hormis la GVHD, les effets indésirables graves qui n'étaient pas listés dans le PUT du letermovir étaient principalement rénaux, cardiaques et hématologiques : insuffisance cardiaque (n=3), insuffisance rénale aiguë (n=3), pancytopenie (n=2), fibrillation auriculaire (n=1), néphropathie toxique (n=1), insuffisance médullaire (n=1) et thrombopénie (n=1). Le lien de causalité de ces cas reste difficile à établir du fait de leur faible informativité et/ou de la prise concomitante ou rapprochée d'autres médicaments pourvoyeurs de ce type d'effets indésirables (exposition au cyclophosphamide dans les 3 cas d'insuffisance cardiaque notamment).

Pendant toute la période de l'ATU, 17 patients sont décédés. Une encéphalopathie inexpliquée a été rapportée comme potentiellement reliée au letermovir, l'hypothèse d'un syndrome de relargage des cytokines constituant le principal diagnostic différentiel. Les autres causes de décès, non reliées au letermovir, étaient : cause infectieuse hors CMV (n=6), progression de la maladie sous-jacente (n=2), GVHD (n=3), GVHD et CMV (n=2), GVHD et progression de la maladie sous-jacente (n=1), et un arrêt cardio-respiratoire (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 du letermovir chez un patient avec antécédent de chirurgie valvulaire aortique.

Pendant toute la période de l'ATU, 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 aux 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 cumulée.

III. CONCLUSION

Les données recueillies pendant toute la période de l'ATU du 8 janvier 2018 au 20 janvier 2019 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 allogénique. La balance bénéfique/risque du MK-8228 (letermovir) reste favorable.