

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

LÉTERMOVIR (PREVYMIS)

(Merck Canada)

Indication : Prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus chez les adultes séropositifs pour le cytomégalovirus ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Juillet 2018
Longueur du rapport :	11 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Létermovir (Prevymis)
Indication	Prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus chez les adultes séropositifs pour le cytomégalovirus ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique.
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Injection intraveineuse : 240 mg et 480 mg par flacon Administration par voie orale : comprimés de 240 mg et de 480 mg
Date de l'avis de conformité	1 ^{er} novembre 2017
Fabricant	Merck Canada

Sommaire

Introduction

Le cytomégalovirus (CMV) fait partie des virus importants à surveiller chez les receveurs d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). Il s'agit d'un bêta-herpèsvirus qui demeure en latence dans le corps humain après l'infection à vie¹⁻⁵. Bien que le CMV soit bénin chez les patients ayant une bonne fonction immunitaire (l'infection à CMV demeure asymptomatique), les patients dont le système immunitaire est affaibli, comme ceux qui reçoivent une radiothérapie ou une chimiothérapie avant une GCSH, ont un risque beaucoup plus élevé d'infection à CMV, qui peut se traduire par des complications cliniques^{1,6}. Les complications directes d'une infection à CMV active et non traitée incluent le spectre des manifestations de la maladie à CMV associées à la morbidité et à la mortalité, et peuvent s'apparenter à une mononucléose infectieuse ou comprendre des symptômes de pneumonie, d'hépatite, d'encéphalite, de crises épileptiques ou d'autres maladies. Les effets indirects de l'infection à CMV sont le risque accru de mortalité toutes causes confondues et de mortalité non liée à une récurrence, la maladie du greffon contre l'hôte et les infections bactériennes ou fongiques opportunistes^{2,5,7,8}.

Généralement, dans la prise en charge des patients susceptibles de contracter l'infection à CMV, le traitement préventif, conjointement avec le dépistage de l'ADN du CMV par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), est préféré à la prophylaxie afin de limiter la toxicité antivirale. Les antiviraux les plus couramment utilisés dans le traitement préventif de première intention sont le ganciclovir (en injection intraveineuse) et le valganciclovir (promédicament oral du ganciclovir). Généralement, la surveillance de l'infection à CMV par la PCR dans un contexte de traitement préventif devrait être effectuée chaque semaine chez les patients séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH au moins jusqu'au 100^e jour après la greffe⁹. Les patients réfractaires au ganciclovir et au valganciclovir peuvent être traités par le foscarnet; cependant, cet antiviral est associé à une néphrotoxicité importante¹⁰. Le cidofovir, autre antiviral, d'ordinaire considéré comme un médicament de troisième intention, est associé à la fois à une myélotoxicité et à une néphrotoxicité¹⁰. Le foscarnet et le cidofovir ne sont tous deux accessibles que par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

Le létermovir est un nouvel inhibiteur du complexe terminase de l'ADN du CMV appartenant aux quinazolines, une nouvelle classe d'antiviraux. Il est administré par injection intraveineuse ou par voie orale (comprimés) une fois par jour pour prévenir l'infection à CMV^{11,12}. Le létermovir est un anti-CMV qui n'a aucun effet sur les autres herpèsvirus et qui agit en inhibant une composante du complexe terminase de l'ADN viral : la sous-unité pUL56 qui intervient dans le clivage et l'encapsidation de l'ADN, laquelle n'a pas d'enzyme cible correspondante dans le corps humain. L'inhibition de la sous-unité pUL56 active le clivage de l'ADN de CMV nouvellement synthétisé en génomes viraux individuels (nuisant à la formation de la longueur adéquate de l'unité) et les guide dans

des capsides virales vides, perturbant ainsi le processus de réplication de l'ADN viral (c.-à-d. perturbant la maturation du virion)^{10,11,13}.

Selon l'indication autorisée par Santé Canada, le létermovir peut être utilisé en prophylaxie de l'infection à CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique¹¹. Par conséquent, l'objectif de cet examen est d'effectuer une revue systématique des effets bénéfiques et nuisibles du létermovir dans la prophylaxie de l'infection à CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique.

Résultats et interprétation

Études retenues

Un essai a satisfait aux critères d'inclusion de la revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. L'étude P001 (N = 570) est un essai contrôlé randomisé de supériorité de phase III, multinational, multicentrique, mené en double insu et contrôlé par placebo pour lequel des patients ont été recrutés en Amérique du Nord (dont au Canada). L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du létermovir en tant que stratégie préventive de l'infection à CMV chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique 24 semaines après la greffe. Les patients ont été répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 pour recevoir 480 mg de létermovir par jour par voie orale ou intraveineuse (240 mg par jour lorsqu'il est administré conjointement avec la cyclosporine) ou un placebo correspondant.

Le critère d'évaluation principal est l'incidence de l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 24 après la greffe, définie par une occurrence de la maladie à CMV avec atteinte d'organes ou l'instauration d'un traitement préventif anti-CMV en fonction de la virémie à CMV documentée et de l'état clinique du patient. Les critères d'évaluation secondaires sont l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 14 après la greffe, l'instauration du traitement préventif, le délai d'amorce du traitement préventif et la maladie à CMV avec atteinte d'organes, ainsi que le délai d'apparition de la maladie à CMV avec atteinte d'organes. Les critères d'évaluation exploratoires sont la mortalité, les infections fongiques et bactériennes opportunistes, la maladie du greffon contre l'hôte, la réhospitalisation, la qualité de vie et la résistance et la variance génotypiques.

Les limites de l'étude sont les suivantes : l'absence d'ajustement pour les tests statistiques multiples autres que l'analyse primaire du critère d'évaluation principal, l'incertitude concernant la durabilité de l'effet du traitement, l'évolution de l'état de santé des patients après la 48^e semaine après la greffe et l'absence de données comparatives par rapport à une stratégie de traitement préventif où ledit traitement est amorcé à des charges virales qui reflètent la pratique clinique (c.-à-d. à une charge virale $\geq 1\ 000$ copies/ml, selon les facteurs de risque du patient).

Efficacité

Comparativement au placebo, le létermovir est associé à une réduction statistiquement significative de l'infection à CMV cliniquement significative à la 24^e semaine après la greffe (le critère d'évaluation principal) lorsqu'on utilise la méthode principale d'imputation des données (on considère que les abandons et les données manquantes ont atteint le critère d'évaluation principal). La différence moyenne ajustée selon la strate est de -23,5 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, -32,5 à -14,6), $P < 0,0001$ en faveur du létermovir. Le critère d'évaluation principal de l'infection à CMV cliniquement significative est essentiellement déterminé par l'amorce du traitement préventif. Les taux d'événements de maladie à CMV avec atteinte d'organes sont faibles. La différence moyenne ajustée selon la strate est de -30,6 % (IC à 95 %, -40,2 à -21,0), $P < 0,0001$, et de -0,4 % (IC à 95 %, -4,0 à 3,2), $P = 0,4056$ sans imputation de données (données observées seulement). De plus, les résultats des analyses de sensibilité et des analyses de sous-groupes sont généralement conformes à ceux de l'analyse primaire.

Les critères d'évaluation secondaires de l'étude P001 incluent l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 14 après la greffe (la différence moyenne ajustée selon la strate est de -31,3 % [IC à 95 %, -39,9 à -22,6], $P < 0,0001$). L'amorce du traitement préventif et la maladie à CMV avec atteinte d'organes ont également été évaluées en tant que critères d'évaluation secondaires au moyen de méthodes d'imputation jusqu'aux semaines 14 et 24 après la greffe. La différence moyenne ajustée selon la strate est de -31,0 % (IC à 95 %, -39,6 à -22,4), $P < 0,0001$, et de -3,4 % (IC à 95 %, -10,0 à 3,3), $P = 0,1622$, jusqu'à la semaine 14 après la greffe et de -23,3 % (IC à 95 %, -32,3 à -14,3), $P < 0,0001$, et de -6,1 % (IC à 95 %, -14,4 à 2,2),

$P = 0,0748$, jusqu'à la semaine 24 après la greffe. Globalement, les résultats des critères d'évaluation secondaires sont conformes à l'analyse primaire pour ce qui est de la réduction de l'infection à CMV cliniquement significative; cependant, aucun ajustement pour les tests statistiques multiples n'a été fait pour les critères autres que l'analyse primaire du critère d'évaluation principal.

Le délai d'apparition de l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 24 après la greffe a également été évalué en tant que critère d'évaluation secondaire au moyen de la méthode de Kaplan-Meier. Une augmentation des taux d'évènements (selon la méthode de Kaplan-Meier) peut être observée entre les semaines 14 et 24 dans le groupe traité par le létermovir seulement. Par conséquent, le délai de survenue d'un évènement évalué dans l'étude P001 pourrait suggérer une augmentation potentielle de l'infection à CMV cliniquement significative lorsque les patients ne sont plus traités par le létermovir, ce qui suppose une incertitude quant à la durabilité de l'effet du traitement.

Dans l'étude P001, la mortalité a également été évaluée en tant que critère d'évaluation exploratoire. Dans l'ensemble, la fréquence de la mortalité toutes causes confondues, de la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteignant le critère d'évaluation principal, et de la mortalité non liée à la récurrence est plus faible dans le groupe traité par le létermovir que dans le groupe traité par le placebo jusqu'aux semaines 14, 24 et 48 après la greffe (dans les groupes traités par le létermovir et le placebo, la mortalité toutes causes confondues est respectivement de 5,2 %, 9,8 % et 18,8 % comparativement à 7,1 %, 15,9 % et 23,5 %; la mortalité liée à la CMV est respectivement de 0,3 %, 0,9 % et 2,8 % comparativement à 1,8 %, 8,2 % et 13,5 %; et la mortalité non liée à une récurrence est respectivement de 4,0 %, 6,5 % et 12,0 % comparativement à 5,3 %, 10,6 % et 15,9 %).

Effets néfastes

Globalement, dans les groupes létermovir et placebo, la proportion de patients ayant subi des EI (97,9 % et 100 %, 98,1 % et 100 %, et 98,4 % et 100 %) et des EI graves (4,2 % et 46,9 %, 51,7 % et 56,8 %, et 54,2 % et 59,9 %) est similaire aux semaines 14, 24 et 48 après la greffe. La fréquence des abandons du traitement en raison des EI est plus élevée dans le groupe placebo que dans le groupe létermovir (51,0 % par rapport à 19,3 %), ce qui pourrait être dû à la plus grande proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'une infection à CMV (6,2 % dans le groupe létermovir et 39,1 % dans le groupe placebo).

L'incidence d'effets néfastes notables, plus particulièrement les troubles cardiaques et gastro-intestinaux, est environ équivalente dans les deux groupes de traitement jusqu'aux semaines 14, 24 et 48 après la greffe, à l'exception des troubles cardiaques jusqu'à la semaine 14 après la greffe. Dans l'ensemble, plus de patients ont présenté des troubles cardiaques jusqu'à la semaine 14 après la greffe dans le groupe létermovir que dans le groupe placebo (12,6 % par rapport à 6,3 %). Les troubles cardiaques les plus courants sont la fibrillation auriculaire (3,5 % et 1,0 %), la tachycardie sinusale (1,1 % et 1,6 %), et la tachycardie (4,0 % et 2,1 %). Cependant, les différences entre les deux groupes sont plus faibles jusqu'aux semaines 24 et 48 après la greffe (13,7 % versus 9,9 % et 14,2 % versus 10,4 % pour les groupes létermovir et placebo). Les troubles cardiaques les plus courants jusqu'à la semaine 48 après la greffe dans les groupes létermovir et placebo sont respectivement la fibrillation auriculaire (3,5 % et 1,0 %), la tachycardie sinusale (1,1 % et 2,6 %) et la tachycardie (4,8 % et 2,6 %).

Au total, 74,8 % et 73,4 % des patients ont présenté des troubles gastro-intestinaux jusqu'à la semaine 48 après la greffe. Les troubles gastro-intestinaux les plus courants jusqu'à la semaine 48 après la greffe dans les groupes létermovir et placebo sont respectivement les douleurs abdominales (13,1 % et 9,9 %), la diarrhée (29,5 % et 28,6 %), les nausées (28,7 % et 27,6 %) et les vomissements (21,4 % et 18,2 %).

En général, il y a eu plus de décès dans le groupe placebo jusqu'aux semaines 24 et 48 après la greffe que dans le groupe létermovir (dans les groupes létermovir et placebo, les pourcentages sont respectivement de 16,4 % par rapport à 19,8 %, et de 21,7 % par rapport à 24,5 %). À l'inverse, il y a eu plus de décès dans le groupe létermovir jusqu'à la semaine 14 après la greffe que dans le groupe placebo (10,2 % dans le groupe létermovir et 8,9 % dans le groupe placebo). Les causes de décès les plus fréquemment rapportées jusqu'à la semaine 14 après la greffe (létermovir comparativement au placebo) sont la maladie du greffon contre l'hôte (1,3 % versus 1,6 %), la leucémie myéloblastique aigüe récidivante (1,9 % versus 1,6 %), le choc infectieux (0,8 % versus 1,6 %) et la sepsie (0,8 % versus 0,5 %). Cependant, selon les chercheurs, aucun décès n'est lié au traitement à l'étude.

Avant que le létermovir ne soit accessible, la prophylaxie par le ganciclovir était considérée comme étant le traitement le plus efficace contre la maladie à CMV; cependant, son utilisation peut être restreinte en raison de sa toxicité médullaire¹⁴⁻¹⁶. Des doses élevées d'autres antiviraux comme l'acyclovir et le valaciclovir auraient moins d'effets myélosuppresseurs que le ganciclovir, mais

ces médicaments sont moins efficaces que lui¹⁶⁻²⁰. Étant donné que le foscarnet et le cidofovir peuvent entraîner une myélotoxicité et une néphrotoxicité graves, ce ne sont pas les médicaments préférés pour la prise en charge du CMV. Non seulement le traitement par le létermovir prévient l'infection à CMV cliniquement significative, comparativement au placebo, mais il devrait également réduire le nombre de traitements nécessaires par d'autres antiviraux plus toxiques comme le ganciclovir.

Place du médicament dans le traitement¹

Le CMV est l'une des infections les plus courantes après une greffe de cellules souches et il a des conséquences directes (c.-à-d. la maladie à CMV) et des effets indirects (p. ex., un risque accru de maladie du greffon contre l'hôte, d'infection fongique invasive et de mortalité non liée à une récurrence)²¹. La stratégie préventive du CMV sous une forme ou une autre est recommandée chez les receveurs séropositifs et les receveurs séronégatifs de donneurs séropositifs dans les 100 jours suivant la greffe. Il peut s'agir d'une prophylaxie primaire ou d'un traitement préventif.

Actuellement, la plupart des centres administrent un traitement préventif dans le cadre duquel on surveille l'état des patients par la PCR quantitative ou plus rarement l'antigénémie toutes les semaines. En général, la plupart des établissements au Canada choisissent d'amorcer le traitement préventif chez les patients dont la virémie à CMV est supérieure à 1 000 copies/ml; cependant, certains choisissent de l'instaurer à des seuils plus bas chez les patients dont le risque est plus élevé. Même si le ganciclovir administré par voie intraveineuse est le seul médicament anti-CMV dont l'efficacité est prouvée en contexte de prophylaxie, il s'accompagne d'une toxicité importante qui prend la forme d'une myélosuppression. Par conséquent, on préfère l'utiliser en traitement préventif. Le valganciclovir (promédicament du ganciclovir administré par voie orale) est aussi utilisé dans la prise en charge du CMV en traitement prophylactique; cependant, il possède le même profil de toxicité que le ganciclovir administré par voie intraveineuse. De plus, il n'existe aucun essai randomisé pour appuyer son utilisation en prophylaxie. Globalement, les stratégies de traitement préventif semblent réduire l'incidence de maladie à CMV, la faisant passer de 20 % à 30 % à moins de 5 %, selon des études historiques²². Malgré l'efficacité des antiviraux actuellement disponibles dans la prise en charge du CMV, la réactivation du CMV peut tout de même survenir et les patients peuvent en subir les effets indirects mentionnés plus tôt, particulièrement les patients dont le risque de réactivation du CMV est très élevé.

Actuellement, le traitement préventif est assez efficace pour réduire l'incidence de la maladie à CMV, particulièrement la pneumonie à CMV dont la mortalité est importante²¹. On ne sait pas si le traitement préventif réduit les effets indirects de la réactivation et de la prévention du CMV. Cependant, selon les cliniciens experts consultés par le PCEM, ces avantages seraient considérés comme étant importants pour les patients. Le létermovir pourrait potentiellement être utilisé pour prévenir le CMV et ses conséquences — dont les effets directs de la maladie avec atteinte d'organes et les effets indirects de la réactivation — étant donné qu'il a été étudié en prophylaxie et qu'il ne possède pas le même profil myélosuppresseur que les autres antiviraux actuellement disponibles. Toutefois, selon les résultats de l'étude P001, les avantages du létermovir sur ces effets indirects ne sont pas manifestes.

Selon les cliniciens experts consultés par le PCEM, il est peu probable que le létermovir soit utilisé en prophylaxie chez tous les receveurs d'une GCSH allogénique. Notamment parce que les données de l'étude P001 ne permettent pas de déterminer si la surveillance hebdomadaire de la réactivation sera nécessaire, comme c'est le cas pour le traitement préventif. Si la surveillance demeure nécessaire, il est alors peu probable que les centres choisissent d'administrer le létermovir à tous les patients, étant donné le coût et la faible incidence de la maladie à CMV avec la stratégie de traitement préventif actuelle. Le traitement prophylactique serait probablement amorcé lorsque le patient est à l'hôpital, contrairement au traitement par le ganciclovir. Comme le ganciclovir est le plus souvent administré par le service de soins à domicile (il ne fait pas partie du budget de l'hôpital), les patients en demandent le remboursement à leur compagnie d'assurance dès leur sortie de l'hôpital. Ou la couverture pourrait être incluse dans les coûts de la greffe (le montant d'argent par greffe qu'un hôpital reçoit) par l'entremise d'Action Cancer Ontario. Cependant, les cliniciens experts consultés ont indiqué qu'il est peu probable que cette méthode soit adoptée pour tous les traitements prophylactiques.

Il est plus probable que le létermovir soit utilisé chez les receveurs d'une GCSH allogénique dont le risque de réactivation virale est élevé. La définition de risque élevé serait probablement similaire aux critères utilisés dans l'étude P001 (p. ex., les receveurs d'une greffe de sang de cordon ombilical, les receveurs d'une greffe haplo-identique, les receveurs d'une greffe avec déplétion des

¹Il s'agit ici de l'information communiquée par le clinicien expert consulté par les examinateurs du PCEM dans le cadre de la revue systématique.

lymphocytes T, les receveurs d'une greffe ayant besoin de stéroïdes à forte dose ou d'un autre immunosuppresseur pour traiter la maladie du greffon contre l'hôte), en plus des patients recevant de la globuline antithymocyte ou Campath (alemtuzumab). Pour ces patients, il y a un besoin à combler, étant donné la toxicité de la prophylaxie actuelle; ils n'ont pas été exclus de l'essai. Au Canada, comme on a recours à la globuline antithymocyte pour la plupart des greffes de donneur non apparenté, on s'attend à ce qu'environ deux tiers des receveurs soient considérés comme ayant un risque élevé de réactivation du CMV. Selon les cliniciens experts consultés, la durée de la couverture serait d'environ 100 jours après la greffe de cellules souches. Les patients en état d'immunosuppression prolongée ou marquée au-delà de 100 jours (p. ex., ceux atteints de la maladie du greffon contre l'hôte chronique ou aigüe grave) et ceux dont le risque d'activation du CMV est élevé pourraient avoir besoin d'une prophylaxie continue ou d'une surveillance au-delà des 100 premiers jours après la greffe. Pour ces patients, il y a un besoin à combler en ce qui concerne la prophylaxie primaire ou secondaire. Même si le létermovir n'a pas été étudié dans ce contexte, il serait probablement administré à ces patients.

Les patients atteints d'une maladie à CMV avant la greffe et qui présentent un risque de récurrence sont un autre groupe à risque qui tirerait profit de la prophylaxie secondaire. Cette dernière pourrait être particulièrement pertinente pour les patients chez qui l'élimination du virus a été longue la première fois ou qui ont présenté des problèmes importants avec le ganciclovir (toxicité ou disponibilité compliquée pour les patients vivant loin des centres de traitement). Ces patients ont un besoin non comblé, mais ont été exclus de cet essai. Étant donné que le létermovir ne semble pas présenter de résistance croisée avec d'autres antiviraux et ne pose pas de problème de myélosuppression, il pourrait être intéressant de l'utiliser en première intention plutôt que le ganciclovir pour les souches du CMV résistantes.

Enfin, le plus grand besoin à combler à l'heure actuelle concerne les patients ayant besoin d'un traitement et qui sont réfractaires ou résistants au ganciclovir ou au valganciclovir. Ces patients ont souvent besoin de médicaments plus toxiques (comme le foscarnet et le cidofovir) dont l'efficacité varie. Le létermovir n'a pas été étudié dans le traitement de ces patients; cependant, il serait probablement utilisé chez ces patients s'il était largement disponible.

Conclusion

La revue systématique du PCEM porte sur un essai contrôlé randomisé de phase III mené en double insu et contrôlé par placebo (l'étude P001). L'objectif de l'essai est d'évaluer les bienfaits et les effets néfastes du létermovir comparativement au placebo à titre de stratégie préventive dans l'infection à CMV cliniquement significative chez les adultes séropositifs pour le CMV ayant reçu une GCSH allogénique. L'infection à CMV cliniquement significative s'entend de l'apparition de la maladie à CMV avec atteinte d'organes ou de l'instauration du traitement préventif, en fonction de la virémie à CMV documentée et de l'état clinique du patient.

Comparativement au placebo, le létermovir est associé à une réduction statistiquement significative de l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 24 après la greffe (critère d'évaluation principal). Ce critère est principalement déterminé par l'amorce du traitement préventif. Les résultats des critères d'évaluation secondaires (l'infection à CMV cliniquement significative jusqu'à la semaine 14 après la greffe, et l'amorce du traitement préventif 14 et 24 semaines après la greffe) appuient l'analyse primaire. Cependant, aucun ajustement pour les tests statistiques multiples n'a été effectué. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le létermovir et le placebo quant à l'incidence de la maladie à CMV avec atteinte d'organes aux semaines 14 et 24 après la greffe.

Dans les groupes létermovir et placebo, un pourcentage similaire d'EI et d'EI graves est observé jusqu'aux semaines 14, 24 et 48 après la greffe. Les effets néfastes notables — particulièrement les troubles gastro-intestinaux — sont plus ou moins similaires dans les deux groupes de traitement jusqu'aux semaines 14, 24 et 48 après la greffe. Les troubles cardiaques sont plus courants chez les patients recevant le létermovir que chez ceux recevant le placebo jusqu'à la semaine 14 après la greffe. Cependant, la différence entre les deux groupes diminue jusqu'aux semaines 24 et 48 après la greffe.

Tableau 1 : Infection à cytomégalovirus cliniquement significative jusqu'à la semaine 24 après la greffe (analyse de l'ensemble complet)

Endpoint	Letemovir n/N (%)	Placebo n/N (%)	Stratum-adjusted MD (95% CI)	P value	
Clinically Significant CMV infection^{ab}	122/325 (37.5)	103/170 (60.6)	-23.5 (-32.5, -14.6)	< 0.0001	
Clinically significant CMV infection by Week 24 ^c	57/260 (21.9)	71/138 (51.4)	-30.7 (-40.3, -21.0)	< 0.0001	
Initiation of PET based on documented CMV viremia ^c	52/258 (20.2)	68/137 (49.6)	-30.6 (-40.2, -21.0)	< 0.0001	
CMV end-organ disease ^c	5/254 (2.0)	3/123 (2.4)	-0.4 (-4.0, 3.2)	0.4056	
Discontinued from study before Week 24	56/325 (17.2)	27/170 (15.9)			
Missing outcome in Week 24 visit window	9/325 (2.8)	5/170 (2.9)			

-42.0 -22.0 -2.0
Mean Treatment...

CMV = cytomégalovirus; DM = différence moyenne; IC = intervalle de confiance; N = nombre total dans l'échantillon à l'étude; n = nombre dans un sous-groupe de l'échantillon à l'étude; P = probabilité; REC = rapport d'étude clinique; TP = traitement préventif.

Note : L'infection à CMV cliniquement significative est définie par la maladie à CMV avec atteinte d'organes ou l'amorce du TP en fonction de la virémie à CMV documentée et de l'état clinique du patient. L'IC à 95 % et la valeur P de la différence entre les traitements pour ce qui est de la réponse en pourcentage ont été calculés au moyen d'une méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon la strate, et la différence a été pondérée par la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par groupe pour chaque strate (risqué élevé ou faible). Une valeur de P unilatérale ≤ 0,0249 est utilisée pour établir la signification statistique. Aucun ajustement pour les tests statistiques multiples n'a été fait pour les critères autres que le critère d'évaluation principal.

^aLes catégories d'échecs sont mutuellement exclusives et sont fondées sur la hiérarchie des catégories selon l'ordre présenté.

^bL'analyse primaire inclut tous les patients atteints d'une infection à CMV cliniquement significative ou ayant arrêté le traitement prématurément durant l'étude ou pour lesquels il manquait des données jusqu'à la semaine 24 après la greffe.

^cL'analyse de sensibilité du critère d'évaluation principal est fondée sur les données observées seulement; les données manquantes pour un critère d'évaluation particulier ont été exclues de l'analyse.

Source : REC P001 V01²³

Tableau 2 : Amorce du traitement préventif et maladie à cytomégalo­virus avec atteinte d'organes jusqu'aux semaines 24/14 après la greffe (analyse de l'ensemble complet)

Endpoint	Letemovir n/N (%)	Placebo n/N (%)	Stratum-adjusted MD (95% CI)	P value	← Favours Letemovir	Favours Placebo →
Week 24 post-transplant						
CMV end-organ disease^{ab}	76/325 (23.4)	50/170 (29.4)	-6.1 (-14.4, 2.2)	0.0748		
CMV end-organ disease	5/325 (1.5)	3/170 (1.8)				
Discontinued from study before Week 24	61/325 (18.8)	38/170 (22.4)				
Missing outcome in Week 24 visit window	10/325 (3.1)	9/170 (5.3)				
Initiation of PET^{ab}	119/325 (36.6)	101/170 (59.4)	-23.3 (-32.3, -14.3)	<0.0001		
Initiation of PET for documented CMV viremia	52/325 (16)	68/170 (40)				
Discontinued from study before Week 24	57/325 (17.5)	28/170 (16.5)				
Missing outcome in Week 24 visit window	10/325 (3.1)	5/170 (2.9)				
Week 14 post-transplant						
Clinically Significant CMV Infection^{ab}	62/325 (19.1)	85/170 (50)	-31.3 (-39.9, -22.6)	<0.0001		
Clinically significant CMV infection by Week 14 ^c	25/288 (8.7)	67/152 (44.1)	-36.0 (-44.5, -27.4)	<0.0001		
Initiation of PET based on documented CMV viremia ^c	24/288 (8.3)	65/151 (43.0)	-35.3 (-43.8, -26.8)	<0.0001		
CMV end-organ disease ^c	1/285 (0.4)	2/170 (1.4)	-1.0 (-3.5, 1.5)	0.2258		
Discontinued from study before Week 14	33/325 (10.2)	16/170 (9.4)				
Missing outcome in Week 14 visit window	4/325 (1.2)	2/170 (1.2)				
CMV end-organ disease^{ab}	41/325 (12.6)	27/170 (15.9)	-3.4 (-10.0, 3.3)	0.1622		
CMV end-organ disease	1/325 (0.3)	2/170 (1.2)				
Discontinued from study before Week 14	35/325 (10.8)	20/170 (11.8)				
Missing outcome in Week 14 visit window	5/325 (1.5)	5/170 (2.9)				
Initiation of PET^{ab}	61/325 (18.8)	84/170 (49.4)	-31.0 (-39.6, -22.4)	<0.0001		
Initiation of PET based on documented CMV viremia	24/325 (7.4)	65/170 (38.2)				
Discontinued from study before Week 14	33/325 (10.2)	17/170 (10)				
Missing outcome in Week 14 visit window	4/325 (1.2)	2/170 (1.2)				

CMV = cytomégalo­virus; DM = différence moyenne; IC = intervalle de confiance; N = nombre total dans l'échantillon à l'étude; n = nombre dans un sous-groupe de l'échantillon à l'étude; P = probabilité; REC = rapport d'étude clinique; TP = traitement préventif.

Note : L'infection à CMV cliniquement significative est définie par la maladie à CMV avec atteinte d'organes ou l'amorce du TP en fonction de la virémie à CMV documentée et de l'état clinique du patient. L'IC à 95 % et la valeur P de la différence entre les traitements pour ce qui est de la réponse en pourcentage ont été calculés au moyen d'une méthode de Mantel-Haenszel ajustée selon la strate, et la différence a été pondérée par la moyenne harmonique de la taille de l'échantillon par groupe pour chaque strate (risqué élevé ou faible). Une valeur de P unilatérale ≤ 0,0249 est utilisée pour établir la signification statistique. Aucun ajustement pour les tests statistiques multiples n'a été fait pour les critères autres que le critère d'évaluation principal.

^aLes catégories d'échecs sont mutuellement exclusives et sont fondées sur la hiérarchie des catégories selon l'ordre présenté.

^bL'analyse primaire inclut tous les patients atteints d'une infection à CMV cliniquement significative ou ayant arrêté le traitement prématurément durant l'étude ou pour lesquels il manquait des données jusqu'à la semaine 24 après la greffe.

^cL'analyse de sensibilité du critère d'évaluation secondaire est fondée sur les données observées seulement; les données manquantes pour un critère d'évaluation particulier ont été exclues de l'analyse.

Source : REC P001 V01²³

Tableau 3 : Sommaire des effets néfastes (tous les patients traités)

Effets néfastes, n (%)	Semaine 14		Semaine 24		Semaine 48	
	Létermovir N = 373	Placébo N = 192	Létermovir N = 373	Placébo N = 192	Létermovir N = 373	Placébo N = 192
EI						
Patients ayant > 0 EI	365 (97,9)	192 (100)	366 (98,1)	192 (100)	367 (98,4)	192 (100)
EI les plus courants^a						
Neutropénie fébrile	31 (8,3)	18 (9,4)	33 (8,8)	21 (10,9)	35 (9,4)	21 (10,9)
Fatigue	50 (13,4)	21 (10,9)	52 (13,9)	25 (13,0)	55 (14,7)	26 (13,5)
Inflammation des muqueuses	46 (12,3)	24 (12,5)	47 (12,6)	24 (12,5)	47 (12,6)	24 (12,5)
Œdème périphérique	54 (14,5)	18 (9,4)	57 (15,3)	22 (11,5)	60 (16,1)	23 (12,0)
Pyrexie	77 (20,6)	43 (22,4)	86 (23,1)	50 (26,0)	92 (24,7)	53 (27,6)
Augmentation de la créatinine sanguine	36 (9,7)	13 (6,8)	38 (10,2)	15 (7,8)	40 (10,7)	15 (7,8)
Diminution de l'appétit	38 (10,2)	22 (11,5)	40 (10,7)	25 (13,0)	44 (11,8)	28 (14,6)
Douleur au dos	23 (6,2)	14 (7,3)	24 (6,4)	20 (10,4)	24 (6,4)	20 (10,4)
Céphalées	52 (13,9)	18 (9,4)	57 (15,3)	23 (12,0)	60 (16,1)	24 (12,5)
Insuffisance rénale aiguë	36 (9,7)	25 (13,0)	41 (11,0)	29 (15,1)	41 (11,0)	29 (15,1)
Toux	53 (14,2)	20 (10,4)	62 (16,6)	28 (14,6)	62 (16,6)	27 (14,1)
Éruptions cutanées	76 (20,4)	41 (21,4)	86 (23,1)	48 (25,0)	90 (24,1)	51 (26,6)
Hypertension	31 (8,3)	21 (10,9)	32 (8,6)	23 (12,0)	34 (9,1)	24 (12,5)
EIG						
Patients ayant > 0 EIG	165 (44,2)	90 (46,9)	193 (51,7)	109 (56,8)	202 (54,2)	115 (59,9)
EIG les plus courants^b						
Diarrhée	2 (0,5)	5 (2,6)	3 (0,8)	5 (2,6)	3 (0,8)	5 (2,6)
Syndrome de défaillance multiviscérale	0	2 (1,0)	1 (0,3)	4 (2,1)	2 (0,5)	4 (2,1)
Pyrexie	7 (1,9)	4 (2,1)	9 (2,4)	4 (2,1)	10 (2,7)	4 (2,1)
Pneumonie	8 (2,1)	3 (1,6)	14 (3,8)	4 (2,1)	15 (4,0)	6 (3,1)
Sepsie	5 (1,3)	2 (1,0)	7 (1,9)	3 (1,6)	8 (2,1)	4 (2,1)
Choc infectieux	4 (1,1)	5 (2,6)	5 (1,3)	6 (3,1)	5 (1,3)	7 (3,6)
Leucémie myéloblastique aiguë	4 (1,1)	2 (1,0)	5 (1,3)	4 (2,1)	7 (1,9)	4 (2,1)
Leucémie myéloblastique aiguë récidivante	11 (2,9)	7 (3,6)	20 (5,4)	14 (7,3)	23 (6,2)	17 (8,9)
Insuffisance rénale aiguë	5 (1,3)	9 (4,7)	7 (1,9)	9 (4,7)	7 (1,9)	9 (4,7)
RREI						
RREI	NR	NR	6 (1,6)	3 (1,5)	NR	NR
RREI lié au traitement						
Patients s'étant RREI	72 (19,3)	98 (51,0)	72 (19,3)	98 (51,0)	73 (19,6)	99 (51,6)
Raisons les plus courantes^c						
Nausées	6 (1,6)	2 (1,0)	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
Maladie veino-occlusive du foie	2 (0,5)	2 (1,0)	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
Maladie du greffon contre l'hôte	3 (0,8)	2 (1,0)	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
Infection à cytomégalovirus	23 (6,2)	75 (39,1)	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
Choc infectieux	1 (0,3)	2 (1,0)	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
Leucémie myéloblastique aiguë récidivante	4 (1,1)	1 (0,5)	S. O.	S. O.	S. O.	S. O.
Décès						
Nombre de décès	38 (10,2)	17 (8,9)	61 (16,4)	38 (19,8)	81 (21,7)	47 (24,5)
Effets néfastes notables^d						
Troubles cardiaques	47 (12,6)	12 (6,3)	51 (13,7)	19 (9,9)	53 (14,2)	20 (10,4)
Fibrillation auriculaire	13 (3,5)	2 (1,0)	13 (3,5)	2 (1,0)	13 (3,5)	2 (1,0)

Effets néfastes, n (%)	Semaine 14		Semaine 24		Semaine 48	
	Létermovir N = 373	Placébo N = 192	Létermovir N = 373	Placébo N = 192	Létermovir N = 373	Placébo N = 192
Tachycardie sinusale	4 (1,1)	3 (1,6)	4 (1,1)	5 (2,6)	4 (1,1)	5 (2,6)
Tachycardie	15 (4,0)	4 (2,1)	16 (4,3)	5 (2,6)	18 (4,8)	5 (2,6)
Troubles gastro-intestinaux	261 (70,0)	129 (67,2)	272 (72,9)	137 (71,4)	279 (74,8)	141 (73,4)
Distension abdominale	4 (1,1)	3 (1,6)	4 (1,1)	4 (2,1)	4 (1,1)	5 (2,6)
Douleurs abdominales	44 (11,8)	18 (9,4)	48 (12,9)	19 (9,9)	49 (13,1)	19 (9,9)
Douleurs dans le haut de l'abdomen	15 (4,0)	16 (8,3)	19 (5,1)	16 (8,3)	23 (6,2)	17 (8,9)
Constipation	27 (7,2)	20 (10,4)	30 (8,0)	22 (11,5)	31 (8,3)	22 (11,5)
Diarrhée	97 (26,0)	47 (24,5)	105 (28,2)	52 (27,1)	110 (29,5)	55 (28,6)
Sècheresse buccale	20 (5,4)	6 (3,1)	21 (5,6)	11 (5,7)	21 (5,6)	11 (5,7)
Flatulence	4 (1,1)	4 (2,1)	5 (1,3)	4 (2,1)	5 (1,3)	4 (2,1)
Dyspepsie	20 (5,4)	7 (3,6)	5 (1,3)	10 (5,2)	21 (5,6)	7 (3,6)
Reflux gastroœsophagien	4 (1,1)	9 (4,7)	20 (5,4)	7 (3,6)	6 (1,6)	11 (5,7)
Hématochésie	4 (1,1)	2 (1,0)	5 (1,3)	10 (5,2)	4 (1,1)	4 (2,1)
Hémorroïdes	18 (4,8)	4 (2,1)	19 (5,1)	5 (2,6)	18 (4,8)	6 (3,1)
Sècheresse labiale	3 (0,8)	3 (1,6)	4 (1,1)	4 (2,1)	5 (1,3)	5 (2,6)
Nausées	9 (2,5)	45 (23,4)	102 (27,3)	50 (26,0)	107 (28,7)	53 (27,6)
Œsophagite	3 (0,8)	3 (1,6)	4 (1,1)	3 (1,6)	4 (1,1)	4 (2,1)
Stomatite	23 (6,2)	9 (4,7)	23 (6,2)	13 (6,8)	24 (6,4)	14 (7,3)
Vomissements	69 (18,5)	26 (13,5)	74 (19,8)	32 (16,7)	80 (21,4)	35 (18,2)

EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; N = nombre total dans l'échantillon à l'étude; n = nombre dans un sous-groupe de l'échantillon à l'étude; NR = non rapporté; REC = rapport d'étude clinique; RREI = retrait en raison d'un évènement indésirable; S.O. = sans objet.

^aFréquence ≥ 10 %.

^bFréquence ≥ 2 %.

^cFréquence ≥ 1 %.

Sources : REC P001 VO1²³, REC P001 VO2²⁴.