
Maribavir

Accès compassionnel,

Protocole d'Utilisation Thérapeutique (PUT), version 1.0 datant du mois d'octobre 2021, puis version 1.1 amendée en février 2022.

Résumé du Rapport périodique n° 1 Période du **03 novembre 2021 au 14 mars 2022**

1- Introduction

Le maribavir est mis à disposition en France dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Compassionnel (AAC) accordée par l'ANSM. Un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) encadrant le suivi des patients traités a été mis en place et validé par l'ANSM le 13 octobre 2021. Une version amendée du PUT a été mise en ligne sur le site de l'ANSM le 08/02/2022, celle-ci élargit les critères hématologiques et ceux de la fonction rénale pour l'accès compassionnel.

Dans le cadre de cette AAC, le maribavir est indiqué au cas par cas dans le traitement des patients adultes transplantés, atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) ayant une infection à CMV réfractaire en cours, avec ou sans résistance identifiée à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs.

La dose recommandée est de deux comprimés de 200 mg deux fois par jour par voie orale uniquement (800 mg par jour).

A la date du rapport : le maribavir n'est autorisé dans aucun pays; une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été déposée le 31 mai 2021 auprès de l'Agence Européenne du Médicament et est en cours d'évaluation.

Post-note : l'AMM européenne de Livtencity (maribavir) a été approuvée le 09 novembre 2022.

2- Données recueillies

Les données présentées dans cette section concernent les patients pour lesquels le formulaire de demande d'AAC a été complété entre l'approbation de la première demande d'AAC (03 novembre 2021) et la première extraction de la base de données (14 mars 2022) et pour lesquels la demande n'a pas été refusée.

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

1- Demande d'AAC

- 25 formulaires de demande d'AAC ont été saisis
- 21 demandes d'AAC ont été acceptées
- Pour les 4 dossiers, les raisons du refus d'AAC ont été :
 - o 2 patients précédemment traités par maribavir
 - o 1 patient non transplanté
 - o 1 patient séropositif

21 commandes de maribavir ont été honorées pour ces 21 demandes d'AAC.

2- Formulaires de suivi

Pour 21 demandes d'AAC validées, les services concernés ont saisi les formulaires d'initiation et de suivi selon le statut présenté dans le tableau suivant :

Tableau n°1 : Bilan des formulaires disponibles d'initiation et de suivi en fonction du temps.

	Initiation	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12
Formulaires attendus*	21	13	8	3
Formulaires complétés <i>Taux de retour</i>	8 (38%)	6 (46%)	5 (63%)	1 (33%)

* Nombre de formulaire théoriquement attendu par suivi en fonction de la date de demande d'AAC

Considérant le faible nombre de questionnaires saisis par les centres, il n'a pas été considéré pertinent de présenter le pourcentage de variables complétées

A la demande d'AAC, les données complétées par les centres sont résumées dans le tableau n°2. Ces données collectées à la demande d'AAC concernent l'ensemble des 21 patients ayant une AAC approuvée (patients inclus).

Tableau n°2 : Caractéristiques générales des patients inclus

n = 21	
Age	
moyenne (écart-type)	54,1 (14,9)

n = 21	
médiane	57,9
min-max	30,3 - 74,4
Sexe	
homme	13 (61,9)
femme	8 (38,1)
Poids (kg)	
moyenne (écart-type)	64,3 (10,7)
médiane	61,0
min-max	50,0 - 84,0

Caractéristiques de la maladie

1- Transplantation

La prescription de maribavir se fait dans le contexte d'une infection ou d'une maladie à CMV chez un patient transplanté. Pendant la période concernée, 18 patients (86%) avaient bénéficié d'une transplantation d'organe solide (TOS) et 3 (14%) d'une greffe de cellules souches (GCS). La répartition par organe est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau n°3 : Type de transplantation par organe et rejet de greffe

TOS n=18 (86%)		GCS n=3 (14%)	
Organe		Type	
rein	12 (67%)	allogénique	2 (66%)
cœur	4 (22%)	sang périphérique	1 (33%)
foie	1 (6%)		
poumon	1 (6%)		
Rejet de greffe		Réaction du greffon contre l'hôte	
non	17 (94%)	aigüe grade 2	2 (66%)
oui	1 (6%)	donnée manquante	1 (33%)

Le délai médian entre la demande d'accès et la transplantation est de 243 jours (min=61 ; max=2998)

2- Infection à CMV documentée

Le délai médian entre la transplantation et la date du diagnostic de l'épisode à CMV en cours est de 154 jours (min=19 ; max=2885).

Conformément au critère d'éligibilité, la charge virale était ≥ 2730 UI/mL (taux sanguin) ou ≥ 910 UI/mL (taux plasmatique) pour l'ensemble des patients. Pour un des 21 patients, le prescripteur a déclaré deux prélèvements supérieurs à la valeur seuil dans les critères, mais la charge virale n'a été reportée que pour un seul prélèvement dans le formulaire prévu à cet effet.

Dix patients (47,6%) présentaient une maladie à CMV dont 2 portaient sur deux organes, dont la répartition est présentée dans le tableau ci-dessous :

Tableau n°4 : Maladie à CMV selon l'organe infecté

Organe	n=10 (%)
tractus gastro-intestinal (TGI)	6 (60%)
œil	1 (10%)
poumon	1 (10%)
TGI + poumon	1 (10%)
TGI + foie	1 (10%)

3- Recherche de résistance

Une recherche de résistance a été faite pour 19 des 21 patients (91%) dont 16 prélèvements ont été envoyés au centre national de référence des Herpès virus (CNRHV).

Ces résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau n°5 : Type de mutations

Mutation identifiée	n = 19
oui	9 (47%)
non	8 (42%)
Donnée manquante	2 (11%)
Type de mutation identifiée	n=9
UL 97	5 (56%)
UL 97 + UL 54	2 (22%)
UL 97 + A492T	1 (11%)
UL 97 + UL 54 + UL 56	1 (11%)

4- Infection à CMV réfractaire

Lors de la demande d'accès, conformément au critère d'éligibilité, 100% des patients ont été déclarés, par les prescripteurs, réfractaires avec ou sans résistance identifiée au ganciclovir/valganciclovir et 52,4% des patients réfractaires avec ou sans résistance au foscarnet ou cidofovir.

Les prescripteurs devaient documenter les traitements anti-CMV (14 jours minimum) pour l'épisode en cours et pour lesquels ils étaient déclarés réfractaires.

Il a été documenté au moins deux lignes de traitements pour 17 (81%) des patients.

Les 4 patients (19%) pour lesquels un seul traitement était documenté avaient bénéficié d'une TOS et présentaient les profils suivants :

- 3 patients avec transplantation rénale, épisode à CMV traité par valganciclovir
 - o 1 patient avec un DFG de 32 mL/min/1,73m², avec une maladie à CMV du TGI, une charge virale de 6.309.573 UI/mL (taux plasmatique) et la mutation UL97 mise en évidence le mois précédent.
 - o 1 patient avec un DFG de 31 mL/min/1,73m², une charge virale de 18 400 UI/mL (taux sérique)
 - o 1 patient avec une charge virale de 140.300 UI/mL (taux plasmatique) et une résistance mise en évidence (UL97 et UL54) 2 mois auparavant.

- 1 patient avec transplantation cardiaque traité par letermovir, avec une résistance au valganciclovir et un antécédent de toxicité au foscarnet dans les 5 mois précédents. Les mutations UL97, UL54 et UL56 ont été mises en évidence. Le Centre National de référence a recommandé Cytotect en traitement concomitant à la prescription de Maribavir.

Caractéristiques des prescripteurs

Toutes les prescriptions ont été initiées dans un CHU, la répartition par service est suivant le tableau ci-dessous :

Tableau n°6 : Répartition des prescriptions selon les services

Services	Prescriptions n=21 (%)
Néphrologie / transplantation rénale	12 (57%)
Maladies infectieuses et tropicales	5 (24%)
Hématologie	2 (10%)
Transplantation cardiaque	1 (5%)
Pneumologie	1 (5%)

Les 21 prescriptions sont issues de 17 établissements selon la répartition géographique suivante :

Tableau N°7 : Répartition des prescriptions selon les régions

Région	Prescriptions n=21 (%)
Grand-Est	4 (19%)
Auvergne – Rhône Alpes	3 (14%)
Ile de France	3 (14%)
Bretagne	2 (10%)
Hauts de France	2 (10%)
Pays de la Loire	2 (10%)
Bourgogne – Franche Comté	1 (5%)
Guadeloupe	1 (5%)
Normandie	1 (5%)
Nouvelle Aquitaine	1 (5%)
Provence Alpes Côte d 'Azur	1 (5%)

La population incluse dans l'AAC correspond aux critères d'éligibilités prévus par le PUT, qui étaient similaires à ceux des études pivotales jusqu'à l'amendement, c'est-à-dire l'abaissement de la limite inférieure du DFG à 15 mL/min/1,73m² et la levée des limites inférieures du bilan hématologiques (polynucléaires neutrophiles ($\geq 1000/\text{mm}^3$ [$1.0 \times 10^9/\text{L}$]), plaquettes ($\geq 25000/\text{mm}^3$ [$25 \times 10^9/\text{L}$]) ; hémoglobine ($\geq 8\text{g/dL}$)), en février 2022.

Les 21 patients concernés par cette première extraction des données présentent les critères d'éligibilité de la première version du PUT (V1.0).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Initiation du traitement

Pour l'initiation du traitement, 38% des formulaires attendus ont été complétés. A partir de ces données le délai médian (et moyen) constaté entre la demande d'accès et l'initiation du traitement a été de 9 jours (min 7-max 13) – un des formulaires complétés a été écarté pour une date incohérente.

De nombreux contacts ont été initiés pour tenter de recueillir plus de formulaires d'initiation et de suivi, néanmoins le contexte sanitaire de la période concernée n'a pas été propice à mobiliser les professionnels hospitaliers pour cette tâche.

Suivi à 4 et 8 semaines (S4 et S8)

A S4, les prescripteurs ont complété 6 formulaires sur 13 attendus et 5 formulaires sur 8 attendus à S8. Durant cette période aucune modification de dose, interruption ou arrêt de traitement n'a été déclaré. Le bilan des formulaires complétés a été présenté dans le tableau n°1.

c. Données d'efficacité

A la date de l'extraction des données, la charge virale n'a été renseignée que pour 6 patients dont les formulaires de suivi ont été complétés à S4 (46% des formulaires attendus) et pour 5 patients dont les formulaires ont été complétés à S8 (63%). Les résultats portent sur un nombre trop limité de patients et ne peuvent pas préjuger de l'efficacité du maribavir à ce stade.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Sur la période couverte par ce rapport, cinq cas de pharmacovigilance incluant 7 événements indésirables (EIs) ont été colligés dans la base de données de pharmacovigilance du laboratoire, parmi lesquels 3 cas ont été considérés comme étant graves dont un cas a conduit au décès.

Parmi les 7 EIs collectés :

- Quatre (4) ont été considérés comme graves dont 3 EI inattendus (sepsis pulmonaire, leucopénie, neutropénie) et 1 attendu (diarrhée).
- Trois (3) effets indésirables ont été considérés comme non graves et inattendus (dont 1 cas d'inefficacité médicamenteuse, 1 cas d'effet thérapeutique incomplet et 1 cas codé effet indésirable sans autre précision).

Un cas fatal a été rapporté durant la période du rapport. Il s'agit du patient qui a présenté un sepsis pulmonaire. Le clinicien n'a pas retenu le lien de causalité avec le traitement par maribavir.

Durant la période couverte par ce rapport, 4 EIs ont conduit à un arrêt de traitement et/ou une modification de traitement :

- **Inefficacité thérapeutique** : la dose de maribavir a été augmentée.
- **Effet du produit thérapeutique incomplet** : la dose de maribavir a été augmentée 800 mg deux fois par jour. Evolution inconnue.

- **Neutropénie, leucopénie** : le patient a présenté une neutropénie et une leucopénie sévères d'évolution favorable à l'arrêt des médicaments (maribavir, linezolide, ésoméprazole, fluconazole).

Aucun évènement indésirable pouvant évoquer un nouveau signal n'a été identifié ou réévalué pendant la période couverte par ce rapport.

Aucun cas d'erreur médicamenteuse, d'abus, de surdosage, de mésusage, d'interactions médicamenteuses avec ou sans EI n'a été identifié pour maribavir pendant la période couverte par ce rapport.

3- Conclusion

Les données recueillies pendant toute la période de l'AC, du 3 novembre 2021 au 14 mars 2022 montrent que le traitement par maribavir a été utilisé conformément au Protocole d'Utilisation Thérapeutique

Aucun nouvel effet indésirable ou risque potentiel n'a été identifié pour maribavir durant la période couverte par ce rapport. Le profil bénéfice-risque de maribavir reste inchangé.

Les demandes d'ACC se poursuivent en respectant les critères d'éligibilité du PUT en vigueur.