
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° 2 Période du **15 mars 2022 au 30 septembre 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 cytomégalo virus (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).

L'AMM européenne de Livtensity (maribavir) a été approuvée le 09 novembre 2022.

2- Données recueillies

Les données analysées dans le 2^e rapport périodique incluent les patients ayant un formulaire de demande d'AAC complété et approuvé entre la date d'approbation de la première demande d'AAC (03 novembre 2021) et la présente extraction (datant du 30 septembre 2022). Sur cette période, 64 demandes d'AAC ont été reçues, dont 50 ont été acceptées, 8 ont été refusées, 3 ont été abandonnées et 3 étaient en cours d'approbation à la date de l'extraction des données (30 septembre 2022). Huit demandes ont été refusées (conformément aux critères de non-inclusion) pour les raisons suivantes :

- 4 patients précédemment traités par maribavir
- 2 patients non transplantés
- 1 patient ne présentant pas un épisode de CMV en cours
- 1 patient séropositif

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

1- Formulaires de suivi

Pour les 50 demandes d'AAC validées au moment de l'extraction des données (datant du 30 septembre 2022), les formulaires d'initiation et de suivi (attendus et complétés) envoyés par les services prescripteurs sont présentés ci-dessous (Tableau 1). Dans l'ensemble des visites, les taux de remplissage étaient élevés (>76%), avec des **taux particulièrement élevés jusqu'à la visite de la semaine 8 (>95%)**.

Tableau 1 : Formulaires d'initiation et de suivi selon les visites

	Initiation	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Semaine 20
Formulaires attendus*	48	43	36	29	23
Formulaires complétés (Taux de complétude)	47 (98%)	41 (95%)	35 (97%)	22 (76%)	18 (78%)

*Nombre de formulaires théoriquement attendus pendant le suivi en fonction de la date d'initiation de maribavir dans le cadre de d'AAC.

Depuis le début du protocole d'AAC et jusqu'au moment de l'extraction des données, 7 décès sont survenus (plus de détails sont fournis dans la section *d. Données nationales de Pharmacovigilance*), dont 1 décès survenu avant l'initiation du maribavir. Un patient a été perdu de vue entre le début du traitement et la visite de la semaine 20.

Aucun décès n'est lié au maribavir. Aucun décès n'est lié à l'infection CMV (cf. à la section *d. sur les Données nationales de pharmacovigilance*).

Compte tenu des changements réalisés sur les critères d'inclusion (en février 2022), les analyses ont été réalisées sur l'ensemble de la population traitée dans le cadre de l'AAC (population AAC totale) et séparément chez les patients ayant les critères d'inclusion originaux de l'AAC, correspondant aux patients ayant les mêmes critères que ceux inclus dans l'étude pivot SOLSTICE¹ (sous-population AAC répondant aux critères d'inclusion originaux).

Les caractéristiques des patients à la demande d'accès au traitement dans la population totale et dans la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux sont rapportées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients à la demande d'accès au traitement

	Population AAC totale n = 47	Sous-population AAC répondant aux critères d'inclusion originaux n = 37
Âge		
moyenne (écart-type)	55,6 (15,1)	54,6 (14,8)
médiane	58,6	57,9
min-max	23,9 – 78,8	23,9 – 78,8
Sexe		
homme	34 (72,3%)	28 (75,7%)
femme	13 (27,7%)	9 (24,3%)
Poids (kg)		
moyenne (écart-type)	71,0 (15,4)	71,0 (16,2)
médiane	70,0	70,0
min-max	33,0 – 115,0	33,0 – 115,0

Caractéristiques de la maladie

i. Bilan biologique à la demande d'accès au traitement

A la demande d'accès au traitement, et conformément aux modifications des critères d'inclusion, la population totale présentait des critères biologiques moins stricts que ceux de la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux. A titre d'exemple, dans la population totale, 15% (N=7) des patients avaient des niveaux de créatinine <30 mL/min/1,73², alors qu'aucun patient de la sous-population n'avait de telles valeurs biologiques. Les bilans biologiques des deux populations sont présentés dans le tableau 3 ci-après.

¹ Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2022;75(4):690-701. doi:10.1093/cid/ciab988

Tableau 3 : Bilan biologique à la demande d'accès au traitement selon les critères d'inclusion

	Population AAC totale n = 47 (%)	Sous-population AAC répondant aux critères d'inclusion originaux n = 37 (%)
Polynucléaires neutrophiles (mm³)		
<1000	3 (6,4)	0 (0)
≥1000	44 (93,6)	37 (100,0)
Plaquettes (mm³)		
<25000	1 (2,1)	0 (0)
≥25000	45 (95,7)	37 (100,0)
Donnée manquante	1 (2,1)	0 (0)
Hémoglobine (g/L)		
<80	2 (4,3)	0 (0)
≥80	45 (95,7)	37 (100,0)
Clairance de la créatinine (mL/min/1,73²)		
<15	1 (2,1)	0 (0)
15-30	6 (12,8)	0 (0)
>30	40 (85,1)	37 (100,0)

1- Transplantation

Au sein de la population totale ayant demandé l'accès au maribavir, 85,1% des patients ont reçu une greffe d'organe solide (GOS), et 14,9% ont reçu une greffe de cellule souche hématopoïétique (GCSH). Les types de transplantation pour la population totale et pour la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux sont présentés dans le Tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4 : Types de transplantation par organe et rejet de la transplantation à la demande d'accès au traitement

Population AAC totale n = 47	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 37
GOS n=40 (85,1%)	GOS n=31 (83,8%)
Organe rein 30 (75,0%) cœur 5 (12,5%) poumon 4 (10,0%) pancréas 1 (2,5%)	Organe rein 23 (74,2%) cœur 5 (16,1%) poumon 2 (6,5%) pancréas 1 (3,2%)
Rejet de greffe non 34 (85,0%) oui 6 (15,0%)	Rejet de greffe non 28 (90,3%) oui 3 (9,7%)
GCSH n=7 (14,9%)	GCSH n=6 (16,2%)
Type autologue 2 (28,6%) allogénique 4 (57,1%) sang de cordon 1 (14,3%)	Type autologue 2 (33,3%) allogénique 3 (50,0%) sang de cordon 1 (16,7%)
Réaction du greffon contre l'hôte aigüe, grade 2 2 (28,6%) chronique, sévère 1 (14,3%) donnée manquante 4 (57,1%)	Réaction du greffon contre l'hôte aigüe, grade 2 2 (33,3%) chronique, sévère 1 (16,7%) donnée manquante 3 (50,0)

Dans la population totale, le délai médian entre la transplantation la plus récente et la demande d'accès au maribavir était de 264 jours (min=26 ; max=6051). Le délai médian entre la transplantation la plus récente et le début du traitement était de 277 jours (min=42 ; max=6066).

Dans la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux, le délai médian entre la transplantation la plus récente et la demande d'accès au maribavir était de 251 jours (min=52 ; max=6051). Le délai médian entre la transplantation la plus récente et le début du traitement était de 262 jours (min=67 ; max=6066).

2- Infection à CMV documentée

A la demande d'accès au traitement, dans la population totale, un épisode antérieur de CMV a été rapporté chez 20 patients (43%). Parmi eux, un patient avait présenté plus de deux épisodes de CMV, tandis que les autres patients n'ont eu qu'un seul épisode antérieur. Parmi les 20 patients pour lesquels un épisode antérieur de CMV a été déclaré, 30% (n=6) avaient été atteints d'une maladie à CMV antérieure. Concernant l'épisode de CMV en cours (à la demande d'accès), le délai médian entre la transplantation la plus récente et le début de

l'épisode en cours était de 181 jours (min=3 ; max=5878). Tandis que le délai médian entre le début de l'épisode CMV en cours et la demande d'accès au traitement était de 85 jours (min=10 ; max=1018). Par ailleurs, à la demande d'accès, 17 patients (36,2%) étaient atteints une maladie à CMV, dont 4 impliquaient deux organes ou plus (tableau 5).

Pour la population répondant aux critères d'inclusion originaux, 15 patients avaient un épisode antérieur de CMV. Parmi eux, un patient avait présenté plus de deux épisodes de CMV, tandis que les autres patients n'ont eu qu'un seul épisode antérieur (n= 14, 93,3%). Parmi les 15 patients pour lesquels un épisode antérieur de CMV a été déclaré, 26,7% (n=4) avaient été atteints une maladie à CMV. Le délai médian entre le début de l'épisode en cours et la demande d'accès au traitement était de 69 jours (min=10 ; max=1018). Concernant l'épisode de CMV en cours, 14 patients (37,8%) étaient atteints d'une maladie à CMV, dont 4 impliquaient deux organes ou plus (tableau 5).

Il est important de signaler qu'aucune définition standardisée de la maladie à CMV n'a été proposée dans le cadre du PUT-RD, par conséquent le prescripteur a déclaré la présence ou l'absence de la maladie à CMV selon son propre jugement clinique. Par exemple, pour deux patients trois organes affectés ont été déclarés : pour l'un d'entre eux, les méthodes de diagnostic et les résultats ont été fournis. Dans l'autre cas, aucune méthode de diagnostic n'a été renseignée.

Tableau 5 : Maladie à CMV selon l'organe affecté à la demande d'accès au traitement

Organe affecté	Population AAC totale n=17	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n=14
Tractus gastro-intestinal (TGI)	8 (47,1%)	6 (42,9%)
Moelle osseuse	2 (11,7%)	1 (7,1%)
Rein	1 (5,9%)	1 (7,1%)
Poumon	1 (5,9%)	1 (7,1%)
Œil	1 (5,9%)	1 (7,1%)
TGI + foie	1 (5,9%)	1 (7,1%)
Moelle osseuse + rein	1 (5,9%)	1 (7,1%)
TGI + poumon + moelle osseuse	2 (11,7%)	2 (14,3%)

3- Recherche de résistance

Lors de la demande d'accès au traitement, une recherche de résistance a été effectuée pour la plupart des patients (93,6%, N=44) de la population totale, dont 40 échantillons qui ont été envoyés au centre de référence national du CMV. Parmi les échantillons envoyés, 19 patients (47,5%) présentaient une mutation et 11 (27,5%) en présentaient plusieurs.

Pour la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux, une recherche de résistance a été effectuée chez 35 patients (94,6%), dont 32 échantillons ont été envoyés au centre de référence CMV. Parmi les échantillons envoyés, 12 patients (37,5%) présentaient une mutation unique et 10 (31,3%) plusieurs mutations.

La mutation la plus fréquemment identifiée était celle du gène UL97 (indiquant une résistance au ganciclovir/valganciclovir), tant dans la population totale que dans la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux, comme décrit dans le tableau 6 ci-dessous. *Il est à noter que la résistance au ganciclovir est généralement due à des mutations dans le gène UL97 (codant pour la phosphotransférase virale). En cas d'immunosuppression sévère et de traitement prolongé, la sélection de mutations supplémentaires dans le gène UL54 (codant pour l'ADN polymérase virale) entraîne une résistance accrue au ganciclovir ou une résistance croisée au cidofovir et/ou au foscarnet².*

En outre, un nombre significatif de mutations dans le gène UL54 a été identifié. La mutation UL54, reflète une infection CMV compliquée avec une résistance à plusieurs antiviraux, montrant que les patients ayant sollicité une AAC sont dans un besoin médical non satisfait, sans aucune option thérapeutique avant de demander le maribavir. Aucune mutation UL27 n'a été identifiée.

Tableau 6 : Type de mutations lors de la demande d'accès au traitement

	Population AAC totale	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux
Mutation identifiée	n = 44	n = 35
oui	30 (68,2%)	22 (62,9%)
non	11 (25,0%)	10 (28,6%)
Donnée manquante	3 (6,8%)	3 (8,6%)
Type de mutation identifiée	n = 30	n = 22
UL97	23 (76,7%)	17 (77,3%)
UL54	12 (40,0%)	11 (50,0%)

² Guermouche et al., 2020. Characterization of the dynamics of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs by ultra-deep sequencing. *Antiviral Res.* 2020 Jan;173:104647. doi: 10.1016/j.antiviral.2019.104647.

4- Infection à CMV réfractaire

Lors de la demande d'accès au traitement, selon les critères d'éligibilité, tous les patients ont été déclarés par les prescripteurs comme étant réfractaires avec ou sans résistance identifiée.

Un épisode de CMV réfractaire a été défini comme l'impossibilité d'obtenir une diminution de la charge virale d'au moins 1 log₁₀ (base log commune 10) de l'ADN du CMV dans le sang total ou le plasma après 14 jours ou plus de traitement avec au moins un des traitements suivants : ganciclovir, valganciclovir, foscarnet ou cidofovir. Les prescripteurs devaient documenter les traitements anti-CMV pour l'épisode en cours et pour les épisodes précédents pour lesquels ils étaient déclarés réfractaires.

Pour les épisodes de CMV précédents la demande d'accès, dans la **population totale**, 45 patients (95,7%) ont été déclarés réfractaires au ganciclovir/valganciclovir et 16 (34,0%) réfractaires au foscarnet ou au cidofovir. Dans la sous-**population répondant aux critères d'inclusion originaux**, 37 patients (100%) ont été déclarés réfractaires au ganciclovir/valganciclovir et 11 (29,7%) réfractaires au foscarnet ou au cidofovir.

Pour l'infection en cours à la demande d'accès, plus de la moitié des patients ont reçu ≥ 2 traitements précédents (2 traitements précédents, n=13 [27,7%] ; ≥ 3 traitements précédents, n=11 [23,4%]). Dix-sept patients (36,2%) n'ont reçu qu'un seul traitement antérieur, et 6 patients (12,8 %) n'avaient pas reçu de traitement pour l'épisode de CMV en cours au moment de la demande d'accès.

ii. Niveaux de charge virale

Les niveaux de charge virale au moment de la demande d'accès au maribavir et au moment de l'initiation du traitement sont présentés dans le tableau 7.

Les formulaires d'initiation du traitement présentaient un taux de remplissage élevé de 98% (n=47/48), incluant les données de charge virale au moment de la demande d'accès au traitement. Parmi ces patients, un patient est décédé avant l'initiation du traitement, un patient a été perdu de vue entre la demande d'accès et l'initiation du traitement, et pour un patient les données de charge virale au moment de l'initiation du traitement étaient manquantes (bien que le patient ait continué le traitement). Ces deux derniers patients faisaient partie de la population répondant aux critères d'inclusion originaux

Tableau 7 : Niveaux de charge virale à la demande d'accès et à l'initiation du traitement

Niveaux de charge virale *	Population AAC totale		Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux	
	A la demande d'accès (n=47)	A l'initiation du traitement (n=44)	A la demande d'accès (n=37)	A l'initiation du traitement (n=35)
Élevée (n, %)	4 (8,5)	6 (13,6)	2 (5,4)	4 (11,4)
Intermédiaire (n, %)	9 (19,1)	9 (20,5)	5 (13,5)	6 (17,1)
Faible (n, %)	21 (44,7)	13 (29,5)	18 (48,6)	11 (31,4)
Très faible (n, %)	13 (27,7)	15 (34,1)	12 (32,4)	13 (37,1)
Données manquantes	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,9)

* La définition des catégories est détaillée dans la section 2 du présent rapport.

Caractéristiques des prescripteurs

Toutes les prescriptions ont été établies par des hôpitaux universitaires en France (tableau 8). La majorité des prescriptions (57,5%) provenaient des services de néphrologie / transplantation rénale.

Tableau 8 : Prescriptions effectuées selon les services

Services	Population totale n= 47 (%)	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n=37 (%)
Néphrologie / transplantation rénale	27 (57,5%)	23 (62,2%)
Maladies infectieuses et tropicales	6 (12,8%)	5 (13,5%)
Hématologie	6 (12,8%)	5 (13,5%)
Transplantation cardiaque	1 (2,1%)	1 (2,7%)
Pneumologie	3 (6,4%)	2 (5,4%)
Chirurgie Thoracique	1 (2,1%)	0 (0,0%)
Réanimation	3 (6,4%)	1 (2,7%)

Pour l'ensemble de la population, les prescriptions provenaient de 41 hôpitaux, selon la répartition géographique suivante (tableau 9) :

Tableau 9 : Distribution géographique des patients traités

Région	Population AAC totale n=47 (%)	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n=37 (%)
Île de France	13 (27,7%)	8 (21,3%)
Auvergne – Rhône Alpes	6 (12,8%)	5 (13,5%)
Grand-Est	5 (10,6%)	5 (13,5%)
Hauts de France	5 (10,6%)	4 (10,8%)
Bourgogne – Franche Comté	5 (10,6%)	3 (8,1%)
Nouvelle Aquitaine	3 (6,4%)	3 (8,1%)
Val de Loire	3 (6,4%)	3 (8,1%)
Pays de la Loire	2 (4,3%)	2 (5,4%)
Normandie	2 (4,3%)	2 (5,4%)
Bretagne	1 (2,1%)	1 (2,7%)
Provence Alpes Côte d' 'Azur	1 (2,1%)	1 (2,7%)
Occitanie	1 (2,1%)	0 (0,00%)

Au moment de l'initiation du traitement, les patients étaient hospitalisés dans différents services, principalement dans les services de néphrologie et les unités de transplantation rénale (60%).

Pour la **population totale**, le temps médian entre l'arrivée dans le service d'hospitalisation et le début du traitement était de 5 jours (min=0 ; max=365). Pour la sous-**population répondant aux critères d'inclusion originaux**, le temps médian entre l'arrivée dans le service d'hospitalisation et le début du traitement était de 2 jours (min=0 ; max=365).

b. Conditions d'utilisation du médicament

Initiation du traitement

Les formulaires d'initiation du traitement avaient un taux de remplissage élevé, à savoir jusqu'à 98% à l'initiation et 97% à la semaine 8. Parmi ces patients, un patient est décédé avant l'initiation du traitement, un patient a été perdu de vue entre la demande d'accès et l'initiation du traitement, et pour un patient les données de charge virale au moment de l'initiation du traitement étaient manquantes (bien que le patient ait continué le traitement). Ces deux derniers patients faisaient partie de la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux.

i. Durée de traitement et raisons d'arrêt

La durée de traitement et les raisons déclarées pour l'arrêt ont été recueillies dans des formulaires d'arrêt, remplis pour 33 patients de la population totale, dont 26 faisaient partie de la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux.

En moyenne les patients de la population totale étaient traités pendant 54,9 jours (environ 8 semaines).

Les raisons d'arrêt du traitement sont données dans le tableau 10 ci-dessous,

Tableau 10 : Les raisons d'arrêt du traitement

Raisons d'arrêt du traitement*		
<i>Parmi tous les patients</i> (sans distinction de la durée du traitement)		
	N=33	N=26
Fin de la prescription	22 (66,7%)	19 (73,1%)
Résistance	2 (6,1%)	1 (3,8%)
Effet indésirable*	4 (12,1)	2 (7,7%)
Intolérance/toxicité*	1 (3,0%)	1 (3,8%)
Echec du traitement	1 (3,0%)	0
Succès précoce du traitement	2 (6,1%)	2 (7,7%)
Données manquantes	1 (3,0%)	1 (3,8%)

*Pour les effets indésirables, intolérance/toxicité, échec du traitement ou résistance, cf. à la section d) sur les données de pharmacovigilance.

c. Données d'efficacité

Conformément au protocole de l'AAC, l'efficacité en vie réelle de maribavir, sur l'intégralité du PUT-RD de l'AC sera évaluée aux différentes visites de suivi des patients.

A ce stade, le nombre de patients analysés pour les semaines 4, 8, 12 et 20 était de 44, 40, 29 et 25, respectivement. Dans le cadre de cette extraction, les données sur le taux de remplissage concernant la virémie était élevé, d'au moins 95% pour les différentes visites de suivi.

Les résultats d'efficacité en vie réelle sur la proportion de répondeurs évalués par la clairance virale, sur l'intégralité du PUT-RD de l'AC, sont présentés aux différentes semaines de suivi, séparément pour les patients de la population totale (Tableau 11) et pour la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux (Tableau 12).

Tableau 11 : Résultats d'efficacité en vie réelle selon la clairance virale dans la population AAC totale

<i>Clairance virale, n (%) [IC95%]</i>	S4	S8
	n=44	n=40
Non	20 (45,5) [30,7 ; 60,2]	23 (57,5) [42,2 ; 72,8]
Oui	23 (52,3) [37,5 ; 67,0]	17 (42,5) [27,2 ; 57,8]
Donnée manquante	1 (2,3) [0,0 ; 6,7]	0 (0,0)
	n=41	n=35
Non	17 (41,5) [26,4 ; 56,5]	18 (51,4) [34,9 ; 68,0]
Oui	23 (56,1) [40,9 ; 71,3]	17 (48,6) [32,0 ; 65,1]
Donnée manquante	1 (2,4) [0,0 ; 7,2]	0 (0,0)

Tableau 12: Résultats d'efficacité en vie réelle selon la clairance virale dans la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux

<i>Clairance virale, n (%) [IC95%]</i>	S4	S8
	n=35	n=32
Non	12 (34,3) [18,6 ; 50,0]	17 (53,1) [35,8 ; 70,4]
Oui	22 (62,9) [46,8 ; 78,9]	15 (46,9) [29,6 ; 64,2]
Donnée manquante	1 (2,9)	0 (0,0)

	[0,0 ; 8,4]	
	n=34	n=29
Non	11 (32,4) [16,6 ; 48,1]	14 (48,3) [30,1 ; 66,5]
Oui	22 (64,7) [48,6 ; 80,8]	15 (51,7) [33,5 ; 69,9]
Donnée manquante	1 (2,9) [0,0 ; 8,6]	0 (0,0)

d. Données de qualité de vie

Non applicable, les données de qualité de vie n'ont pas été collectées dans le cadre du PUT-RD.

e. Données nationales de pharmacovigilance

e.1 Sur la période considérée

Pendant la période couverte par ce rapport allant du 15 mars au 30 septembre 2022, **8** cas de pharmacovigilance [rapportant au moins un effet indésirable (EI) pour lequel la causalité du notificateur a été qualifiée de reliée], concernant 8 patients ont été rapportés, dont **5** cas graves incluant **2** cas d'évolution fatale, et **3** cas non graves. Parmi ces 8 cas, 3 rapportent également une situation spéciale.

Concernant ces **8** cas, un total de **22** effets indésirables (EIs) ont été colligés dans la base de données de pharmacovigilance de Takeda.

Parmi les **22** EIs, **19** ont été considérés comme inattendus dans la base de pharmacovigilance de Takeda et **3** EIs considérés comme attendus.

Les **3** EIs attendus rapportés sont non graves.

Parmi les **19** EIs inattendus, **12** sont graves : **2** décès ; **1** Covid-19 ; **1** réactivation d'une infection à herpès virus humaine 6 ; **2** infections à cytomégalovirus ; **1** choc septique ; **1** infection staphylococcique ; **1** hyperbilirubinémie, **1** éruption d'origine médicamenteuse, **1** dermatite exfoliative généralisée, **1** traitement interrompu.

Les **7** autres EIs inattendus sont non graves : **2** surdosages ; **1** réaction cutanée ; **1** rash maculo-papuleux ; **1** résistance aux médicaments ; **2** EIs non spécifiés.

Deux cas avec une évolution fatale ont été rapportés, sans précision sur la cause du décès.

Quatre cas correspondant à **13** EIs ont rapporté une interruption/modification de la dose du traitement :

- Un cas d'arrêt de traitement avec comme Els : infection à cytomégalovirus, choc septique, infection staphylococcique et résistance au médicament ;
- Un cas d'arrêt de traitement avec comme El : exanthème maculo-papuleux ;
- Un cas d'arrêt de traitement avec comme Els : réaction cutanée, érythrodermie et éruption médicamenteuse ;
- Un cas d'arrêt de traitement et de surdosage sans El.

Pendant la période couverte par ce rapport allant du 15-Mar-2022 au 30-Sept-2022, et sur la base des déclarations de pharmacovigilance et/ou des remontées via les fiches de suivi, **11** cas décrivant une situation particulière telle qu'un surdosage, un mésusage intentionnel ou une inefficacité ont été rapportés. Parmi ces 11 cas, 3 rapportent également des Els reliés.

Durant la période considérée de ce rapport, une interaction médicamenteuse ne peut être formellement exclue pour 2 cas dans un contexte d'association à des médicaments immunosuppresseurs (i.e. tacrolimus) dont les concentrations plasmatiques sont augmentées par le maribavir de façon attendue. Cependant, le notificateur n'a pas rapporté l'interaction comme évènement indésirable.

Les données présentées au niveau de ce rapport déclarées au laboratoire Takeda n'ont pas mis en évidence de signal de sécurité.

e.2 En cumulé

Depuis le lancement de l'AC du 13 octobre 2021 au 30 septembre 2022, **13** cas de pharmacovigilance ont été rapportés (27% des patients exposés), dont **8** cas graves, incluant **3** cas d'évolution fatale : **un 1 cas de sepsis pulmonaire** considéré comme évènement non relié par le notificateur et 2 cas dont la cause de décès est inconnue.

Ces **13** cas incluent un total de **29** Els dont **16** El graves. Parmi ces **29** Els, **7** ont conduit à une interruption du traitement par maribavir.

Parmi les **29** Els rapportés depuis le début de l'AC :

- **3** Els ont été évalués comme attendus et rapportés non graves,
- **26** Els ont été évalués comme inattendus dont **16** sont graves incluant: **2 décès** ; **1 covid-19** ; **1 réactivation d'une infection à herpès virus humaine** ; **6** ; **2 infections à cytomégalovirus** ; **1 choc septique** ; **1 infection staphylococcique** ; **1 hyperbilirubinémie** ; **1 éruption d'origine médicamenteuse** ; **1 dermatite exfoliative généralisée** ; **1 traitement interrompu** ; **1 sepsis pulmonaire** ; **1 neutropénie** ; **1 leucopénie** ; **1 diarrhée**.
- Les **10** Els inattendus non graves sont les suivants : **2 surdosages** ; **1 réaction cutanée** ; **1 exanthème maculo-papuleux** ; **1 résistance aux médicaments** ; **3 Els non spécifiés** ; **1 inefficacité médicamenteuse** ; **1 effet thérapeutique incomplet**.

Depuis le début de l'AC et en comptant les cas de pharmacovigilance et les remontées via les fiches de suivi, **13** cas décrivant une situation particulière ont été rapportés (la causalité des situations spéciales sans El est considérée comme non reliée).

Aucun cas de grossesse n'a été signalé.

La revue des Els survenus depuis le début de l'AC n'a pas mis en évidence de nouveau signal de sécurité, ni suggéré de modification du profil de sécurité.

3- Conclusion

Les caractéristiques des patients inclus dans l'AAC au maribavir étaient conformes aux critères d'éligibilité du PUT-RD. Parmi l'ensemble de la population ayant une AAC, 79% des patients ont été inclus dans le programme selon les critères originaux d'éligibilité du PUT-RD, tandis que 21% des patients plus sévères, ont été inclus après la modification des critères d'éligibilité, qui a eu lieu en février 2022.

Les caractéristiques des patients faisant parties de l'AAC étaient cohérentes avec celles des patients inclus dans l'étude pivot Solstice, notamment pour la sous-population de patients répondant aux critères d'inclusion originaux. Néanmoins, certaines caractéristiques étaient légèrement différentes, comme le type de greffe reçu et la présence de résistance à l'initiation du traitement. En effet, 40% des patients avec une mutation à l'initiation avaient un type UL54 identifié, ce qui reflète une population présentant une infection à CMV compliquée, résistante et sans autre alternative thérapeutique.

En ce qui concerne les conditions d'utilisation, une durée moyenne de traitement d'environ 8 semaines a été observée pour les patients ayant des fiches complétées d'arrêt de traitement, ce qui correspond à la durée recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit.

Concernant l'efficacité du traitement, les proportions de patients répondeurs identifiés aux suivis des semaines 4 et 8 (S4 et S8) sont cohérentes entre les 2 approches (à S4: 52,3% de répondeurs en ITT; 56,1% en per protocole et à S8: 42,5% de répondeurs en ITT; 48,6% en per protocole, pour la population totale). De même, les proportions de patients répondeurs identifiés aux suivis S4 et S8 sont cohérentes dans les deux populations analysées, avec des taux globalement plus élevés au sein de la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux (à S4: 62,9% de répondeurs en ITT; 64,7% en per protocole et à S8: 46,9% de répondeurs en ITT; 51,7% en per protocole).

L'analyse des données de pharmacovigilance collectées pendant la période couverte par ce rapport et en cumulé ne met pas en exergue de nouveau signal de sécurité pour maribavir.

Le rapport bénéfice-risque de maribavir demeure positif.

L'AAC se poursuit conformément au PUT-RD en vigueur.