
Résumé de rapport de synthèse

Autorisation d'accès compassionnel du maribavir

Rapport final : Période du 3 Novembre 2021 au 31 août 2023, intégrant le rapport de synthèse n°3 qui couvrait la période du 1er octobre 2022 au 31 août 2023)

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) a octroyé des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament maribavir, comprimés de 200 mg. Dans le cadre de cette AAC, le maribavir était 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).

La mise à disposition du médicament dans le cadre des autorisations d'accès compassionnel a démarré le 13 octobre 2021. Une version amendée du protocole a été mise en ligne sur le site de l'ANSM le 08 février 2022, permettant d'élargir les critères d'éligibilité de l'accès compassionnel concernant les paramètres hématologiques (suppression des critères suivants : hémoglobine, plaquettes et neutrophiles) et ceux liés à la fonction rénale (DFG >30 ml/min/1.73m²) et qui correspondaient à des critères d'exclusion de l'étude pivot SOLSTICE¹.

Au début de la période couverte par ce rapport de synthèse, ce médicament ne disposait pas encore d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

L'AMM européenne de Livtency (maribavir) a été approuvée le 9 novembre 2022.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Les données analysées dans le présent rapport incluent les patients ayant une demande d'accès au maribavir complète et validée entre la date d'approbation de la première demande d'AAC le 3 novembre 2021 et 11 avril 2023 (date de fin des AAC) ainsi que leurs données de suivi jusqu'au 31 août 2023 (date du dernier gel de base). Sur cette période, 105 demandes d'AAC ont été reçues, 84 ont été acceptées et 21 n'ont pas été approuvées (6 demandes non abouties, 3 demandes sans autorisation et 12 demandes non éligibles aux critères du PUT pour les raisons suivantes :

- 3 patients précédemment traités par maribavir
- 4 patients non transplantés
- 1 patient ne présentant pas un épisode CMV en cours documenté
- 2 patients ne présentant pas une infection réfractaire au CMV en cours
- 2 patients positifs au VIH

Pour les 84 demandes d'AAC validées au moment du gel de base, les formulaires d'initiation et de suivi attendus et ceux complétés et envoyés par les services prescripteurs sont présentés ci-dessous (Tableau 1). Dans l'ensemble, les taux de retour étaient élevés (>96%), avec des taux atteignant les 100% pour l'initiation et la visite à la semaine 4.

Tableau 1: Résumé des formulaires d'initiation et de suivi disponibles selon les visites

	Initiation	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12	Semaine 20
Formulaires attendus*	82	76	71	68	65
Formulaires complétés (taux de retour)	82 (100%)	76 (100%)	70 (98,6%)	66 (97,1%)	63 (96,9%)

*Nombre de formulaires théoriquement attendus pendant le suivi en fonction de la date de demande d'AAC.

Sur l'ensemble de la période de collecte des données, il y a eu 14 décès entre l'initiation du traitement et la semaine S20 (pour plus de détails voir la section Données nationales de pharmacovigilance) et 2 patients ont été perdus de vue.

Une description complète de la durée du traitement et des raisons d'arrêt est présentée dans la section *b.ii : Durée du traitement et raisons d'arrêt du traitement*.

Caractéristiques générales des patients

Compte tenu des changements réalisés sur les critères d'éligibilité en février 2022 (cf introduction), les résultats ont été rapportés (lorsque cela était pertinent) pour l'ensemble de la population traitée dans le cadre de l'AAC (=population AAC totale) et séparément pour les patients répondant aux critères d'inclusion originaux de l'AAC (=sous-population AAC répondant aux critères d'inclusion originaux), et qui correspondent à la population de patients inclus dans l'étude pivot SOLSTICE¹.

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 lors de la demande d'accès au traitement

	Population totale n = 84	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 60
Age		
Moyenne (écart type)	55,7 (14,77)	56,3 (14,54)
Médiane	58,7	60,8
Min – max	12,1 – 78,8	22,3 – 78,8
Sexe		
Homme	58 (69,0%)	44 (73,3%)
Femme	26 (31,0%)	16 (26,7%)
Poids (kg)		
Moyenne (écart type)	70,4 (16,30)	71,1 (16,20)
Médiane	68,5	69,0
Min – max	33,0 – 119,0	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. Dans l'ensemble, 29% (n=24)

des patients ont été inclus sur la base des nouveaux critères (patients plus sévères), et 16% (n=13) avaient un stade d'insuffisance rénale sévère (DFG<30)

Les résultats biologiques au moment de la demande d'accès sont présentés pour les deux populations dans le Tableau 33 ci-dessous.

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

	Population totale n = 84	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 60
Polynucléaires neutrophiles (mm³)		
<1000	9 (10.7%)	0 (0,0%)
≥1000	72 (85.7%)	60 (100,0%)
Données manquantes	3 (3.6%)	0 (0.0%)
Plaquettes (mm³)		
<25000	3 (3,6%)	0 (0,0%)
≥25000	79 (94,0%)	60 (100,0%)
Données manquantes	2 (2,4%)	0 (0,0%)
Hémoglobine (g/L)		
<80	5 (6,0%)	0 (0,0%)
≥80	78 (92,9%)	60 (100,0%)
Données manquantes	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Clairance de la créatinine (mL/min/1.73²)		
<15	1 (1,2%)	0 (0,0%)
15-30	12 (14,3%)	0 (0,0%)
>30	69 (82,1%)	60 (100,0%)
Données manquantes	2 (2,4%)	0 (0,0%)

* Une demande d'accès au traitement a été acceptée pour un patient avec une clairance créatinine <15 ml/min/1.73² parce que le patient n'avait pas d'autre alternative thérapeutique.

ii. Transplantation

Dans la population totale au moment de la demande d'accès, la plupart des patients avait une TOS (n=71, 84,5%), et 15,5% (n=13) des patients avaient une GCSH. Le type de

transplantation par organe pour la population totale et pour la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux est présenté dans le Tableau 44.

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

Population totale n = 84	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 60
TOS n = 71 (84,5%)	TOS n = 50 (83,3%)
Organe :	Organe :
Rein 55 (77,5%)	Rein 37 (74,0%)
Cœur 7 (9,9%)	Cœur 7 (14,0%)
Poumon 7 (9,9%)	Poumon 4 (8,0%)
Pancréas 1 (1,4%)	Pancréas 1 (2,0%)
Foie 1 (1,4%)	Foie 1 (2,0%)
Rejet de greffe :	Rejet de greffe :
Non 63 (88,7%)	Non 47 (94,0%)
Oui 8 (11,3%)	Oui 3 (6,0%)
GCSH n = 13 (15,5%)	GCSH n = 10 (16,7%)
Type	Type
Autologue 2 (15,4%)	Autologue 2 (20,0%)
Allogénique 11 (84,6%)	Allogénique 8 (80,0%)
Maladie du greffon contre l'hôte (GvH) (n= 15)	Maladie du greffon contre l'hôte (GvH) (n= 11)
Aigüe 7 (46,7%)	Aigüe 5 (45,5%)
Grade 1 1	Grade 1 0
Grade 2 4	Grade 2 4
Grade 3 1	Grade 3 0
Grade 4 1	Grade 4 1
Chronique 4 (26,7%)	Chronique 3 (27,3%)
Limitée 1	Limitée 1

Grave 3	Grave 2
Données manquantes 4 (26,7%)	Données manquantes 3 (27,3%)

Dans la **population totale**, le délai médian entre la transplantation la plus récente et la demande d'AAC était de 256 jours (min=26 ; max=6051). Le délai médian entre la transplantation la plus récente et l'initiation du traitement était de 273,5 jours (min=37 ; 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'AAC était de 244,5 jours (min=52 ; max=6051). Le délai médian entre la transplantation la plus récente et l'initiation du traitement était de 262 jours (min=67 ; max=6066).

iii. Infection à CMV documentée

Parmi la **population totale**, 36 patients avaient un épisode précédent d'infection à CMV. Parmi eux, un patient avait présenté 2 épisodes précédents, tandis que les 35 autres patients n'ont eu qu'un seul épisode précédent (97,2%). Parmi les 36 patients pour lesquels un épisode antérieur de CMV a été déclaré, 13 (36,1%) avaient été atteints d'une maladie à CMV antérieure.

Concernant l'épisode CMV en cours, le délai médian entre la transplantation la plus récente et le début de l'épisode en cours était de 173 jours (min= -7 jours ; max= 5878 jours). Le délai médian entre le début de l'épisode CMV en cours et la demande d'accès au traitement était de 72 jours (min= 5 jours ; max= 1018 jours). Par ailleurs, 31 patients (36,9%) étaient atteints d'une maladie à CMV, et pour 5 d'entre eux cela impliquait deux organes ou plus (Tableau 55).

Parmi la **sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux**, 26 patients avaient un épisode précédent d'infection à CMV. Parmi eux, un patient avait présenté 2 épisodes précédents, tandis que les 25 autres patients n'ont eu qu'un seul épisode précédent (96,2%). Parmi les 26 patients pour lesquels un épisode antérieur de CMV a été déclaré, 9 (34,6%) avaient été atteints d'une maladie à CMV antérieure.

Concernant l'épisode CMV en cours, le délai médian entre la transplantation la plus récente et le début de l'épisode en cours était de 156,5 jours (min= 19 jours ; max= 5878 jours). Le délai médian entre le début de l'épisode en cours et la demande d'accès au traitement était de 72 jours (min= 10 jours ; max= 1018 jours). Par ailleurs, 22 patients (36,7%) étaient atteints d'une maladie à CMV, et pour 4 d'entre eux cela impliquait deux organes ou plus (Tableau 5).

A noter, aucune définition standardisée de maladie à CMV n'a été proposée dans le PUT, et donc les prescripteurs ont déclaré la présence ou l'absence de la maladie à CMV selon leur propre jugement clinique.

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

Organe	Population totale n = 31	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 22
Tractus gastro-intestinal (TGI)	19 (61,3%)	14 (63,6%)
Poumon + TGI	2 (6,5%)	1 (4,5%)
Poumon	2 (6,5%)	1 (4,5%)
Œil	1 (3,2%)	1 (4,5%)
Rein	1 (3,2%)	1 (4,5%)
TGI + foie	1 (3,2%)	1 (4,5%)
Moelle osseuse + rein	1 (3,2%)	1 (4,5%)
TGI + poumon + moelle osseuse	1 (3,2%)	1 (4,5%)
Données manquantes	3 (9,7%)	1 (4,5%)

iv. Recherche de résistance

Lors de la demande d'accès au traitement, une recherche de résistance a été effectuée pour la plupart des patients de la population totale (95,2%, n=80/84), dont 69 échantillons qui ont été envoyés au centre national de référence CMV. Parmi les échantillons dans lesquels une mutation a été identifiée, 39 patients (66,1%) présentaient une unique mutation et 20 (33,9%) en présentaient plusieurs (Tableau 6).

Pour la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux (n=60), une recherche de résistance a été effectuée au moment de la demande d'accès chez 57 patients (95,0%), dont 52 échantillons qui ont été envoyé au centre national de référence CMV. Parmi les échantillons dans lesquels une mutation a été identifiée, 23 patients (57,5%) avaient une mutation unique et 17 (42,5%) avaient plus d'une mutation (Tableau 6).

La mutation la plus fréquemment identifiée était celle du gène UL97 (indiquant une résistance au ganciclovir/valganciclovir) dans les deux populations, comme décrit dans le Tableau . Il est à noter que la résistance au ganciclovir est généralement due à une mutation du gène UL97 (codant pour 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 foscarnet¹.

Parmi les patients traités dans le cadre du programme d'AAC, un certain nombre de mutations du gène UL54 ont été identifiées. La mutation UL54, reflète une infection à 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 du gène UL27 n'a été identifiée.

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

	Population totale n = 80	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 57
Mutation identifiée		
Oui	59 (73,8%)	40 (70,2%)
Non	16 (20,0%)	14 (24,6%)
Données manquantes	5 (6,3%)	3 (5,3%)
Type de mutation identifiée	n = 59 (%)	n = 40 (%)
UL97	33 (55,9%)	20 (50,0%)
UL54	19 (32,2%)	15 (37,5%)
Autre	7 (11,9%)	5 (12,5%)

v. Infection à CMV réfractaire

Un épisode de CMV réfractaire était défini comme l'impossibilité d'obtenir une diminution de la charge virale d'au moins 1 log₁₀ (base log commune de 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 intraveineux (IV)/ valganciclovir oral, foscarnet IV, ou cidofovir IV.

Dans la population totale, parmi les patients qui ont initié le traitement, 77 patients (93,9%) ont été rapportés comme étant réfractaire au ganciclovir/valganciclovir et 25 patients (30,5%) au foscarnet or au cidofovir. Dans la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux, parmi les patients qui ont initié le traitement, 57 patients (96,6%) ont été rapporté comme étant réfractaire au ganciclovir/valganciclovir et 19 patients (32,2%) au foscarnet or au cidofovir.

¹ Guermouche, H., Burrel, S., Mercier-Darty, M., Kofman, T., Rogier, O., Pawlotsky, J. M., Boutolleau, D., & Rodriguez, C. (2020). Characterization of the dynamics of human cytomegalovirus resistance to antiviral drugs by ultra-deep sequencing. *Antiviral research*, 173, 104647. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104647>

Pour les épisodes en cours, les prescripteurs devaient documenter les traitements anti-CMV pour lesquels les patients étaient déclarés réfractaires (après un minimum de 14 jours de traitement) : parmi les patients qui avaient initié le traitement, plus de la moitié avaient reçu 2 traitements précédents ou plus (2 traitements : n=33 (40,2%) ; ≥3 traitements : n=17 (20,7%)) et 31 patients (37,8%) n'avaient reçu qu'un seul traitement précédent.

i. Niveaux de charge virale

Les niveaux de charge virale au moment de la demande d'accès au maribavir et à l'initiation du traitement sont présentés dans le Tableau 7. La proportion de patients avec une charge virale élevée a diminué entre la demande d'accès et l'initiation du traitement, et la proportion de patients avec une charge virale faible ou intermédiaire a augmentée.

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

	Population totale		Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux	
Niveau de charge virale par catégorie*	Demande d'accès n = 84 (%)	Initiation n = 82 (%)	Demande d'accès n = 60 (%)	Initiation n = 59 (%)
Élevée	20 (23,8%)	15 (18,3%)	13 (21,7%)	9 (15,3%)
Intermédiaire	21 (25,0%)	28 (34,1%)	15 (25,0%)	21 (35,6%)
Faible ou très faible	43 (51,2%)	39 (47,6%)	32 (53,3%)	29 (49,2%)

*Catégorisation des niveaux de charge virale :

- Élevée : ≥91000 UI/mL pour le taux plasmatique, ≥ 273000 UI/mL pour le taux de sang total
- Intermédiaire : ≥9100 IU/mL et <91000 IU/mL pour le taux plasmatique, ≥27300 IU/mL et <273000 IU/mL pour le taux sur sang total
- Faible : ≥910 UI/mL et <9100 UI/mL pour le taux plasmatique, ≥2730 UI/mL et <27300 UI/mL pour le taux sur sang total

Caractéristiques des prescripteurs

Toutes les prescriptions de maribavir (n=82) ont été établies par des services de transplantations de différents hôpitaux universitaires en France. La majorité des prescriptions (61%) provenaient des services de néphrologie / transplantation rénale (Tableau 8).

Tableau 8 : Prescriptions effectuées selon les services hospitaliers

Service hospitalier	Population totale n =82 (%)	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 59 (%)
Néphrologie / transplantation rénale	50 (61,0%)	37 (62,7%)
Hématologie	11 (13,4%)	9 (15,3%)
Maladies infectieuses et tropicales	10 (12,2%)	6 (10,2%)
Pneumologie	5 (6,1%)	4 (6,8%)
Réanimation	3 (3,7%)	1 (1,7%)
Cardiologie / Transplantation cardiaque	2 (2,4%)	2 (3,4%)
Chirurgie Thoracique	1 (1,2%)	0 (0,0%)

Pour l'ensemble de la population, les 82 prescriptions de maribavir provenaient de 61 hôpitaux dont la distribution géographique est présentée dans le Tableau :

Tableau 9 : Distribution géographique

Région	Population totale n = 82 (%)	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 59 (%)
Île de France	22 (26,8%)	10 (16,9%)
Auvergne Rhône Alpes	10 (12,2%)	7 (11,9%)
Grand Est	9 (11,0%)	7 (11,9%)
Hauts de France	7 (8,5%)	6 (10,2%)
Bourgogne Franche Comté	7 (8,5%)	6 (10,2%)
Nouvelle Aquitaine	5 (6,1%)	5 (8,5%)
Occitanie	5 (6,1%)	3 (5,1%)
Pays de la Loire	4 (4,9%)	4 (6,8%)
Normandie	3 (3,7%)	3 (5,1%)
Centre Val de Loire	3 (3,7%)	3 (5,1%)
Provence Alpes Côte d'Azur	3 (3,7%)	2 (3,4%)
Bretagne	2 (2,4%)	2 (3,4%)
Guadeloupe	1 (1,2%)	1 (1,7%)

La Réunion	1 (1,2%)	0 (0,0%)
------------	----------	----------

b. Conditions d'utilisation du médicament

i. Initiation du traitement

Tous les formulaires d'initiation (100%, n=82) qui étaient attendus ont été reçus. Deux patients qui ont eu une demande d'accès qui a été validée n'ont finalement pas initié le traitement (c'est-à-dire qu'ils n'ont pas de formulaire d'initiation) : un de ces patients par décision du médecin prescripteur (en raison d'une charge virale très faible) et l'autre patient parce qu'il est décédé avant l'initiation du traitement.

ii. Durée du traitement et raisons d'arrêt du traitement

La durée de traitement ainsi que les raisons d'arrêt faisaient partie des informations collectées dans le formulaire d'arrêt et ces données ne sont donc présentées que pour les patients avec un formulaire d'arrêt complétés.

Le formulaire d'arrêt du traitement a été complété pour 79 patients de la population totale, avec 57 d'entre eux répondant aux critères d'inclusion originaux. Deux patients ont été perdus de vue (c'est-à-dire qu'ils n'ont pas eu de formulaire d'arrêt) et un patient était toujours sous maribavir à la fin du programme d'AAC.

Pour la population totale, le délai médian entre la demande d'accès au maribavir et l'initiation du traitement était de 9,5 jours (min=0 ; max=82 jours).

Dans la population totale, en moyenne les patients étaient traités pendant 65,2 jours (9,3 semaines), avec un délai médian de 59,0 jours (8,4 semaines) pour une durée comprise entre 3 et 259 jours (min-max).

Tableau 10 : Durée du traitement

	Population totale N=79	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n=57
<8 semaines (<50 jours)	17 (21,5%)	12 (21,1%)
8 semaines +/- 6 jours (50-62 jours)	32 (40,5%)	26 (45,6%)
>8 semaines (>62 jours)	30 (38,0%)	19 (33,3%)
Moyenne (écart type)	65,2 (39,28)	59,6 (24,65)
Médiane	59,0	58,0
Min – max	3,0 – 259,0	3,0 – 120,0

Les raisons d'arrêt du traitement sont données dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : Raisons d'arrêt du traitement

Raisons d'arrêt du traitement		
Parmi tous les patients (sans distinction de la durée du traitement)		
	Population totale n = 79	Sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux n = 57
Fin de la prescription	53 (67,1%)	43 (75,4%)
Décès	7 (8,9%)	4 (7,0%)
Résistance	5 (6,3%)	2 (3,5%)
Effet indésirable*	4 (5,1%)	3 (5,3%)
Succès précoce du traitement	3 (3,8%)	2 (3,5%)
Arrêt prématuré	3 (3,8%)	1 (1,8%)
Décision du patient	1 (1,3%)	1 (1,8%)
Données manquantes	3 (3,8%)	1 (1,8%)

*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 du maribavir a été évaluée sur la base de la clairance virale mesurée pendant les visites de suivi. Sur toute l'étude, le taux de remplissage des données concernant la clairance virale était élevé, supérieure à 95% pour chaque visite de suivi.

Comme décrit dans la section méthode, 2 approches ont été considérées pour ces analyses : une approche en « intention de traiter » (la plus conservatrice) et une approche « per-protocole ». Les résultats sont présentés aux différentes semaines de suivi, séparément pour les patients de la population totale (Tableau 12) et pour la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux (Tableau).

Dans la **population totale** et suivant l'approche en intention de traiter, il y avait 37,8% et 41,5% de patients répondeurs aux semaines S4 et S8 respectivement. Des taux de réponse plus élevés (40,8% et 47,9%) ont été observés en considérant une approche per-protocole.

Dans la **sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux**, des taux plus élevés ont été observés quelle que soit l'approche. Suivant l'approche en intention de traiter, il y avait 45,8% et 44,1% de patients répondeurs aux semaines S4 et S8 respectivement, et en considérant une approche per-protocole ces taux étaient de 49,1% et 51,0%.

Tableau 12 : Proportion de patients répondeurs (ayant une clairance virale) dans la population AAC totale à chaque visite d'intérêt

<i>Patients ayant une clairance virale</i> <i>n (%) [IC95%]</i>	Semaine 4	Semaine 8
<i>Approche 1, tenant compte des patients perdus de vue et décédés (intention de traiter)</i>		
	n = 82 (%)	n = 82 (%)
Non	51 (62,2%) [52,0 ; 73,0]	48 (58,5%) [48,0 ; 69,0]
Oui	31 (37,8%) [27,0 ; 48,0]	34 (41,5%) [31,0 ; 52,0]
<i>Approche 2, ne tenant pas compte des patients perdus de vue et décédés (per-protocole)</i>		
	n = 76 (%)	n = 71 (%)
Non	43 (56,6%) [45,4 ; 67,7]	37 (52,1%) [40,5 ; 63,7]
Oui	31 (40,8%) [29,7 ; 51,8]	34 (47,9%) [36,3 ; 59,5]
Données manquantes*	2 (2,6)	0

Patients avec des valeurs de charge virale manquantes ; ces patients ont été considérés comme non-répondeurs dans l'approche intention de traiter.

Tableau 13 : Proportion de patients répondeurs (ayant une clairance virale) dans la sous-population répondant aux critères d'inclusion originaux à chaque visite d'intérêt

<i>Patients ayant une clairance virale</i> <i>n (%) [IC95%]</i>	Semaine 4	Semaine 8
<i>Approche 1, tenant compte des patients perdus de vue et décédés (intention de traiter)</i>		
	n = 59 (%)	n = 59 (%)
Non	32 (54,2%) [42,0 ; 67,0]	33 (55,9%) [43,0 ; 69,0]
Oui	27 (45,8%) [33,0 ; 58,0]	26 (44,1%) [31,0 ; 57,0]
<i>Approche 2, ne tenant pas compte des patients perdus de vue et décédés (per-protocole)</i>		
	n = 55 (%)	n = 51 (%)
Non	26 (47,3%) [34,1 ; 60,5]	25 (49,0%) [35,3 ; 62,7]
Oui	27 (49,1%)	26 (51,0%)

	[35,9 ; 62,3]	[37,3 ; 64,7]
Données manquantes*	2 (3,6%)	0 (0,0%)

* *Patients avec des valeurs de charge virale manquantes ; ces patients ont été considérés comme non-répondeurs dans l'approche intention de traiter*

d. Données nationales de pharmacovigilance

d.1 Sur la période considérée

Pendant la période couverte par ce rapport allant du 01 octobre 2022 au 31 août 2023, 41 cas de pharmacovigilance [rapportant au moins un effet indésirable (EI) pour lequel la causalité du notificateur a été qualifiée de reliée], impliquant 40 patients ont été rapportés. Ces 41 cas incluent 31 nouveaux cas et 10 cas mis à jour sur la période.

Parmi ces 41 cas, 24 cas (impliquant 24 patients) ont rapporté au moins un effet indésirable grave (EIG). Trente (30) cas (impliquant 29 patients) ont rapporté au moins un effet indésirable non grave durant la période.

Sur la période, un total de 91 effets indésirables (EIs) a été colligé dans la base de données de pharmacovigilance de Takeda. Parmi les 91 EIs, 80 ont été considérés comme inattendus dans la base de pharmacovigilance de Takeda et 11 EIs considérés comme attendus. Les 11 EIs attendus rapportés sont non graves (notamment dysgueusie, fatigue).

Pour la période considérée, 6 cas d'évolution fatale (incluant 10 EIGs) ont été rapportés ainsi que 1 cas avec mise en jeu du pronostic vital (incluant 4 EIGs).

Parmi les 80 EIs inattendus, 41 sont graves et sont classés selon les SOC ci-dessous :

- *SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : 2 décès,
- *SOC Affections du rein et des voies urinaires* : 2 insuffisances rénales aiguës, 1 insuffisance rénale,
- *SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : 2 syndromes de détresse respiratoire aiguë, 1 hypoxie, 1 détresse respiratoire,
- *SOC Affections hématologiques et du système lymphatique* : 1 thrombopénie, 2 neutropénies, 1 insuffisance de la moelle osseuse,
- *SOC Affections hépatobiliaires* : 1 cholécystite, 1 cholestase, 1 hyperbilirubinémie,
- *SOC Affections du système immunitaire* : 1 rejet de greffe,
- *SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions* : 1 surdosage
- *SOC Infections et infestations* : 2 infections gastro-intestinales à cytomégalovirus, 2 infections bactériennes systémiques, 2 pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*, 1 COVID-19, 1 cystite virale, 1 infection à cytomégalovirus, 1 réactivation d'une infection à cytomégalovirus, 1 encéphalite à cytomégalovirus, 1 infection à *Haemophilus*, 1 infection fongique des voies aériennes inférieures, 1 pneumonie à cytomégalovirus, 1 pneumonie

fongique, 1 pyélonéphrite, 1 sepsis, 1 choc septique, 1 sinobronchite, 1 infection staphylococcique, 1 infection virale,

- *SOC Investigations* : 1 cholestérol sanguin anormal,
- *SOC Lésions, intoxications et complications d'interventions* : 1 échec de la transplantation rénale.

Les 39 autres Els inattendus sont non graves : 9 inefficacités médicamenteuses, 5 mésusages intentionnels du produit, 5 résistances aux médicaments, 2 surdosages, 2 amplifications en chaîne par polymérase positives, 1 infection au virus BK, 1 lithiase biliaire, 1 anémie, 1 effet du médicament inférieur à celui attendu, 1 interaction médicamenteuse, 1 intolérance médicamenteuse, 1 problème de prescription de produit, 1 fièvre, 1 rash maculopapuleux, 1 trouble rénal, 1 subiléus, 1 effet du produit thérapeutique incomplet, 1 sous-dosage, 1 infection bactérienne des voies urinaire, 1 charge virale anormale, 1 charge virale augmentée.

La dose de maribavir a été modifiée dans 28 cas rapportant au moins un effet indésirable (57 Els). Parmi ces 28 cas, la dose de maribavir a été augmentée dans deux cas et maribavir a été arrêté dans 26 cas.

Sur les 26 cas rapportant un arrêt de traitement, les Els ayant conduit à l'arrêt du traitement ou situations les plus fréquemment décrites sont : mésusage intentionnel du produit (dans 11 cas, essentiellement une prolongation de la durée de traitement par maribavir), inefficacité médicamenteuse (7 cas), dysgueusie (5 cas), résistance aux médicaments (4 cas), surdosage (2 cas), fatigue (2 cas).

Cas d'interactions médicamenteuses et d'inefficacité thérapeutique

Durant la période considérée de ce rapport un cas d'interaction médicamenteuse a été rapporté chez une patiente traitée par maribavir, tacrolimus, évérolimus et foscarnet qui a présenté une infection gastro-intestinale, une pneumonie et une encéphalite à cytomégalovirus, une intolérance médicamenteuse digestive sévère, une suspicion d'inefficacité médicamenteuse et une interaction médicamenteuse sur un surdosage par tacrolimus et évérolimus. Le traitement par maribavir n'a pas été arrêté. Takeda a évalué l'interaction médicamenteuse comme étant liée au traitement par maribavir.

Par ailleurs, dans 4 cas incluant 4 hommes (âge : 53, 62, 72 et 75 ans), une interaction médicamenteuse ne peut être formellement exclue alors que le notificateur n'a pas rapporté d'interaction comme effet indésirable. Chez ces patients traités par maribavir, et tacrolimus (2 patients), évérolimus (1 patient) et ciclosporine et mycophénolate mofétil (1 patient) une insuffisance rénale aigüe a été observée.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit stipule que maribavir est susceptible d'augmenter les concentrations de tacrolimus, de ciclosporine et d'évérolimus. Sur la base des informations dont nous disposons, une évaluation médicale adéquate ne peut être effectuée en raison du manque de données (ex : dosages sanguins des médicaments).

Concernant les cas d'inefficacité thérapeutique, des notificateurs ont rapporté chez quelques patients une infection à cytomégalovirus sans la mention de cette inefficacité comme effet indésirable.

Afin d'approfondir ces cas d'interaction et d'inefficacité, un suivi sera effectué auprès des notificateurs.

Vingt-sept (27) cas décrivant une ou plusieurs situations particulières ont été identifiés pendant la période. La typologie des cas sont davantage détaillés dans le paragraphe suivant sur les données en cumulé.

d.2 En cumulé

Depuis le lancement de l'AAC du 13 octobre 2021 jusqu'au 31 août 2023, 44 cas de pharmacovigilance [rapportant au moins un EI pour lequel la causalité du notificateur a été qualifiée de reliée], impliquant 43 patients ont été rapportés.

Parmi ces 44 cas, 25 cas (impliquant 25 patients) ont rapporté au moins un EIG. Trente-trois (33) cas (impliquant 32 patients) ont rapporté au moins un effet indésirable non grave.

En cumulé, un total de 102 EIs ont été colligés dans la base de données de pharmacovigilance de Takeda. Parmi les 102 EIs, 90 ont été considérés comme inattendus dans la base de pharmacovigilance de Takeda et 12 EIs considérés comme attendus (non-graves).

Parmi les 90 EIs inattendus, 49 sont graves et 41 sont non graves (cf. Annexe 1 : tableau 1).

En cumulé, 7 cas d'évolution fatale incluant 12 EIGs ont été rapportés ainsi qu'un cas de mise en jeu du pronostic vital incluant 4 EIGs.

Les 7 cas de décès concernent une femme et six hommes dont l'âge varie de 32 ans à 76 ans. Les causes des décès sont rapportées comme étant :

- COVID-19, réactivation d'une infection à herpes virus humain 6, infection à cytomégalovirus, éruption médicamenteuse et dermatite exfoliative dans un cas ;
- détresse respiratoire, pneumonie à *pneumocystis jirovecii*, infection à *Haemophilus* et sinobronchite dans un cas ;
- COVID-19 (un cas) ;
- sepsis fatal (un cas) ;
- décès sans cause rapportée (un cas) ;
- arrêt cardiaque (un cas)
- détresse respiratoire et infection fongique des voies aériennes inférieures (un cas).

La dose de maribavir a été modifiée dans 32 cas incluant 63 EIs. Parmi ces 32 cas cumulés, la dose de maribavir a été augmentée dans deux cas, maribavir a été arrêté dans 30 cas.

Parmi les 30 cas rapportant un arrêt de traitement, les EIs ayant conduit à l'arrêt du traitement les plus fréquemment rapportés ou les situations décrites sont : mésusage intentionnel du produit (dans 13 cas essentiellement une prolongation de la durée de traitement), inefficacité médicamenteuse (7 cas), dysgueusie (5 cas), résistance aux médicaments (4 cas), surdosage (4 cas), neutropénie (3), insuffisance rénale aiguë (2), fatigue (2 cas). Les autres EIs ayant motivé l'arrêt du maribavir n'ont été rapportés que dans un seul cas chacun.

Cumulativement, 30 cas décrivant une situation particulière ont été identifiés incluant des cas d'inefficacité, de surdosage, de mésusage intentionnel du produit et d'interaction.

Parmi les 10 cas rapportant un manque d'efficacité partielle ou totale (9 cas d'inefficacité et 1 cas d'effet de médicament inférieur à celui attendu), 3 concernent des femmes et 7 des

hommes, dont l'âge est mentionné pour 7 patients (variant de 31 ans à 78 ans). Cinq cas sont signalés graves. Les effets/événements indésirables graves observés chez ces patients incluent : une COVID-19 fatale, un rejet de greffe, un échec de la transplantation rénale, une infection bactérienne systémique, une insuffisance rénale aiguë (événement indésirable), une neutropénie (événement indésirable), une infection à cytomégalovirus, une cystite virale, une infection gastro-intestinale à cytomégalovirus, une pneumonie à cytomégalovirus, une encéphalite à cytomégalovirus.

Dix-huit (18) cas rapportent un mésusage intentionnel du produit consistant dans la très grande majorité des cas à une prolongation du traitement au-delà de 2 mois.

Chez certains patients une interaction médicamenteuse ne peut être formellement exclue alors que le notificateur n'a pas rapporté d'interaction comme effet indésirable. Chez ces patients, les médicaments associés à maribavir : everolimus et tacrolimus. Concernant ces deux médicaments, le Résumé des Caractéristiques du Produit stipule que maribavir est susceptible d'augmenter les concentrations de tacrolimus et l'évérolimus. Par ailleurs, les dosages sanguins de tacrolimus et everolimus ne sont pas mentionnés chez les patients.

Dans un cas ont été rapportés une interaction médicamenteuse avec un surdosage en tacrolimus malgré les adaptations thérapeutiques en diminuant les doses de tacrolimus et d'évérolimus. La dose de maribavir n'a pas été modifiée et les effets sur la diminution de la charge virale ont été observés plus tard, vers la troisième semaine de traitement.

Durant la période considérée aucun signal de sécurité n'a été nouvellement identifié ou réévalué dans le cadre de l'AAC et aucune mesure réglementaire n'a été prise ou proposée pour des raisons de sécurité.

3- Conclusion

Un total de 82 patients ont été traités par maribavir dans le cadre du protocole d'AAC.

Les caractéristiques des patients inclus dans l'AAC du maribavir étaient conformes aux critères d'éligibilité du protocole d'AAC. Parmi la population totale, lors de la demande d'accès au traitement, 71,4% des patients (n=60/84) ont été inclus dans le programme selon les critères originaux d'inclusion du protocole, tandis que 28,6% (n=24/84) étaient des patients plus sévères qui ont été inclus après la modification des critères d'inclusion qui a eu lieu en février 2022.

Dans l'ensemble 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 différentes, comme le type de greffe reçu, le niveau de la charge virale, ainsi que la présence de résistance à l'initiation du traitement. En effet on observe, à l'initiation du traitement, une proportion plus importante de patients ayant une TOS, une charge virale de niveau élevé, ainsi qu'une résistance identifiée (dont 32% de patients ayant une mutation sur

le gène UL54). L'ensemble de ces caractéristiques reflète une population présentant une infection à CMV compliquée, résistante et sans autre alternative thérapeutique et donc qui nécessitent une AAC.

Concernant l'efficacité du traitement et compte tenu de la gravité de cette population de patients, les proportions de répondeurs identifiés (semaine 4 et 8) sont cohérentes entre les approches et populations analysées, et également en accord avec les résultats observés dans l'étude pivot.

Concernant la durée du traitement, les résultats montrent une durée médiane de traitement de 8,4 semaines. Environ 38% des patients ont eu une prolongation de la durée de traitement au-delà de 8 semaines. Pour mémoire, le RCP recommande une durée de traitement de 8 semaines et précise que la durée du traitement peut devoir être individualisée en fonction des caractéristiques cliniques de chaque patient.

L'analyse des données de pharmacovigilance collectées pendant la période couverte par ce rapport n'a pas mis en exergue de nouveau signal de sécurité pour maribavir. Le profil bénéfices-risques du maribavir reste donc inchangé.

L'AAC s'est terminé le 11 avril 2023 et un programme d'Autorisation d'Accès Précoce (AAP) au maribavir est actuellement mené par Takeda (accordé le 23 février 2023).

Annexe 1 :

Tableau 1 : Nombre d'effets indésirables (par PT) présentés par Système Organe Class (SOC) – données cumulées

SOC	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Décès	0	2	0	0	0	2
Effet du médicament inférieur à celui attendu	0	0	0	1	0	1
Inefficacité médicamenteuse	0	0	0	9	0	9
Interaction médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Intolérance médicamenteuse	0	0	0	1	0	1
Résistance aux médicaments	0	0	0	5	0	5
Fatigue	0	0	2	0	2	0
Fièvre	0	0	0	1	0	1
Effet du produit thérapeutique incomplet	0	0	0	1	0	1
Événement non évaluable	0	0	0	1	0	1
Sous total	0	2	2	20	2	22
Infections et infestations						
Infection au virus BK	0	0	0	1	0	1
COVID-19	0	2	0	0	0	2
Cystite virale	0	1	0	0	0	1
Infection gastro-intestinale à cytomégalovirus	0	2	0	0	0	2
Infection à cytomégalovirus	0	2	0	0	0	2
Réactivation d'une infection à cytomégalovirus	0	1	0	0	0	1
Encéphalite à cytomégalovirus	0	1	0	0	0	1
Infection à Haemophilus	0	1	0	0	0	1
Infection à herpès virus humain 6	0	1	0	0	0	1
Infection fongique des voies aériennes inférieures	0	1	0	0	0	1
Pneumonie à Pneumocystis jirovecii	0	2	0	0	0	2
Pneumonie à cytomégalovirus	0	1	0	0	0	1
Pneumonie fongique	0	1	0	0	0	1
Pyélonéphrite	0	1	0	0	0	1
Sepsis	0	1	0	0	0	1
Choc septique	0	1	0	0	0	1
Sinobronchite	0	1	0	0	0	1
Infection staphylococcique	0	1	0	0	0	1
Infection bactérienne systémique	0	2	0	0	0	2
Infection bactérienne des voies urinaire	0	0	0	1	0	1
Infection virale	0	1	0	0	0	1

SOC PT MedDRA PT	Nombre d'effets indésirables graves		Nombre d'effets indésirables non graves		Nombre total d'effets indésirables	
	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
Sous total	0	24	0	2	0	26
Affections gastro-intestinales						
Diarrhée	0	0	1	0	1	0
Subiléus	0	0	0	1	0	1
Vomissement	0	0	1	0	1	0
Sous total	0	0	2	1	2	1
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Anémie	0	0	0	1	0	1
Insuffisance de la moelle osseuse	0	1	0	0	0	1
Leucopénie	0	1	0	0	0	1
Neutropénie	0	3	0	0	0	3
Thrombopénie	0	1	0	0	0	1
Sous total	0	6	0	1	0	7
Affections hépatobiliaires						
Cholécystite	0	1	0	0	0	1
Lithiase biliaire	0	0	0	1	0	1
Cholestase	0	1	0	0	0	1
Hyperbilirubinémie	0	1	0	0	0	1
Sous total	0	3	0	1	0	4
Affections du système immunitaire						
Maladie cutanée du greffon contre l'hôte	0	1	0	0	0	1
Rejet de greffe	0	1	0	0	0	1
Sous total	0	2	0	0	0	2
Lésions, intoxications et complications d'interventions						
Mésusage intentionnel du produit	0	0	0	5	0	5
Surdosage	0	1	0	2	0	3
Sous-dosage	0	0	0	1	0	1
Problème de prescription de produit	0	0	0	1	0	1
Echec de la transplantation rénale	0	1	0	0	0	1
Sous total	0	2	0	9	0	11
Investigations						
Cholestérol sanguin anormal	0	1	0	0	0	1
Amplification en chaîne par polymérase positive	0	0	0	2	0	2
Charge virale anormale	0	0	0	1	0	1
Charge virale augmentée	0	0	0	1	0	1
Sous total	0	1	0	4	0	5
Affections du système nerveux						
Dysgueusie	0	0	8	0	8	0
Sous total	0	0	8	0	8	0

SOC	<u>Nombre d'effets indésirables graves</u>		<u>Nombre d'effets indésirables non graves</u>		<u>Nombre total d'effets indésirables</u>	
PT	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu	Attendu	Inattendu
MedDRA PT						
Affections du rein et des voies urinaires						
Insuffisance rénale aiguë	0	2	0	0	0	2
Trouble rénal	0	0	0	1	0	1
Insuffisance rénale	0	1	0	0	0	1
Sous total	0	3	0	1	0	4
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	0	2	0	0	0	2
Hypoxie	0	1	0	0	0	1
Détresse respiratoire	0	1	0	0	0	1
Sous total	0	4	0	0	0	4
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Dermite exfoliative généralisée	0	1	0	0	0	1
Drug éruption	0	1	0	0	0	1
Rash maculopapuleux	0	0	0	1	0	1
Réaction cutanée	0	0	0	1	0	1
Sous total	0	2	0	2	0	4
Total général	0	49	12	41	12	90