

Letermovir – prophylaxie du CMV

Date de l'évaluation: septembre 2023

Le letermovir (commercialisé sous le nom de Prevymis®) inhibe la DNA terminase du cytomégalovirus (CMV), plus particulièrement la sous-unité UL 56 de cette enzyme, qui intègre l'ADN viral dans la capsid virale, ce qui diffère d'autres antiviraux administrés contre le CMV. Il est prétendu être dépourvu de myélotoxicité de par sa spécificité pour l'enzyme virale. Le letermovir est par contre inactif contre les autres herpes virus (VZV, HSV, EBV, HHV6).

Son administration se fait sous forme orale par comprimés pelliculés de 240mg ou 480mg ou en solution pour perfusion. Sa biodisponibilité est de 94%. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques. Le letermovir est éliminé par excrétion biliaire et glucuronidation. Sa demi-vie d'élimination terminale est d'environ 12 heures. Le steady state est atteint après 5 à 10 jours d'administration. Il est substrat des UGT1A1 et 1A3, ainsi que des transporteurs OATP1B1/3, P-gp et BCRP. Il est par exemple inhibiteur modéré des cytochromes CYP3A in vivo. A l'inverse il est inducteur des CYP2C19 et 2C9 et de la P-gp. Le potentiel d'interactions médicamenteuses du letermovir est important et il convient de vérifier au cas par cas l'absence d'interaction et la nécessité d'éventuelles adaptations posologiques (par ex. avec la ciclosporine), en particulier vu le type de patients susceptibles de recevoir ce traitement (polymédiqués).

Depuis 2017, le letermovir est approuvé aux USA, en Europe et en Suisse pour « la prophylaxie de l'infection à cytomégalovirus (CMV) ou de la maladie à CMV chez les adultes séropositifs au CMV receveurs [R+] d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). »

Dans le seul essai clinique de Phase III sur la prévention des infections à CMV dans la transplantation de CSH chez des patients CMV séropositifs (Marty et al 2017), on a comparé letermovir 240 ou 480 mg/jour (n=325) vs placebo (n=170) en prophylaxie sur 100 jours. L'endpoint primaire était la survenue d'infections cliniques à CMV dans les 24 semaines après transplantation. Les infections étaient moins fréquentes dans le bras letermovir (37.5%) que dans le bras placebo (60.6%) (différence p=0.001). La mortalité était également moins élevée (10% vs 16%) dans le groupe traité par letermovir vs placebo. Les vomissements (19% vs 14%), les oedèmes (15% vs 9%), la dyspnée (8% vs 3%), les myalgies (5% vs 2%) et les fibrillations/flutter auriculaires (4.6% vs 1%), l'augmentation de l'ALT (3.5% vs 1.6%) étaient plus fréquents avec le letermovir comparé au placebo. Les événements myélotoxiques et néphrotoxiques étaient de fréquences équivalentes dans les deux bras.

Dans le dossier d'enregistrement du letermovir pour l'indication prophylaxie du CMV dans la transplantation de CSH, il n'y avait pas de différence de toxicité hématologique (érythrocytes, leucocytes, neutrophiles) entre le letermovir et placebo (Prevymis EPAR 2017).

Indication prophylaxie de l'infection à CMV dans la transplantation rénale

Un essai clinique a été effectué chez des patients CMV négatifs transplantés avec un rein de donneurs CMV positifs. Ces patients ont été inclus dans un essai clinique de non-infériorité par rapport au valganciclovir (Limaye et al 2023). Les patients étaient randomisés 1:1 soit sur

du letermovir 480 mg/j (n=289) soit sur du valganciclovir 900 mg/j (n=297). Les patients randomisés sur le letermovir 480 mg/j recevaient en plus de l'acyclovir comme prophylaxie anti-HSV et VZV (vu l'absence d'action du letermovir sur ces virus). La prophylaxie était donnée jusqu'à 200 jours. Le critère d'évaluation principal était l'observation d'une infection à CMV sur une période de 52 semaines. Le critère de non infériorité était accepté si la différence du pourcentage d'infections et son intervalle de confiance à 95% (IC 95%) était inférieure ou égale à 10%.

Les résultats montrent que les cas confirmés d'infections à CMV étaient pour le letermovir de 10.4% vs 11.8% pour le valganciclovir : différence -1.4% [IC 95%, -6.5% à 3.8%]. Tous les autres critères donnaient des valeurs très similaires entre les deux bras avec des IC 95% toujours en dessous des 10%.

On peut conclure que le letermovir associé à l'acyclovir n'est pas inférieur en terme d'efficacité par rapport aux valganciclovir dans cette étude et paraît de même efficacité. Comme la littérature rapporte une efficacité faible de l'acyclovir sur le CMV, on peut extrapoler que l'effet prophylactique observé sur le CMV dans cet essai est principalement dû au letermovir.

En termes de sécurité, les événements indésirables graves avaient une fréquence similaire entre les groupes : 36.3% vs 38% dans le groupe letermovir vs groupe valganciclovir; les arrêts de traitement pour effets indésirables étaient de 4.1% vs 13.5% pour le letermovir et le valganciclovir respectivement. A noter, l'observation de 2 décès dans le bras letermovir + acyclovir vs 1 décès dans le bras valganciclovir. Pour la leucopénie, on avait des incidences de 11.3% vs 37.0%, et pour la neutropénie de 2.7% vs 16.5% pour le letermovir respectivement valganciclovir. Des traitements avec G-CSF en cas d'infection sur leucopénie ont été administrés chez 5 patients vs 21 patients dans les groupes letermovir + acyclovir vs valganciclovir. Le reste du profil d'effets indésirables montre peu de différence entre les deux bras.

En conclusion, l'essai montre une non-infériorité confinant à une équivalence sur les critères d'efficacité de la combinaison letermovir plus acyclovir vs valganciclovir avec une toxicité moindre sur les leucocytes dans le groupe letermovir + acyclovir que dans le groupe valganciclovir.

Basé sur cette étude de Phase III, le letermovir a été approuvé par la FDA en 2023, pour la prophylaxie de l'infection à CMV dans le cas des transplantations rénales à haut risque.

Ainsi, le letermovir a prouvé une efficacité dans la prévention de l'infection à CMV tant dans la transplantation de cellules souches hématopoïétiques que dans la transplantation rénale. Le letermovir n'apparaît pas présenter un risque de toxicité hématologique en particulier sur la lignée blanche, en raison d'un mécanisme d'action antiviral spécifique.

Références :

Alsumali A, Chemaly RF, Graham J, Jiang Y, Merchant S, Miles L, Schelfhout J, Yang J, Tang Y. Cost-effectiveness analysis of cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients from a US payer perspective. *J Med Virol.* 2021 Jun;93(6):3786-3794.

Chan TS, Cheng SS, Chen WT, Hsu DC, Chau RW, Kang SH, Alsumali A, Kwong YL. Cost-effectiveness of letermovir as cytomegalovirus prophylaxis in adult recipients of allogeneic

hematopoietic stem cell transplantation in Hong Kong. *J Med Econ.* 2020 Dec;23(12):1485-1492

Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, Michaels MG, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Boeckh M, Marty FM. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021 Sep;27(9):707-719

Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2017 Dec 21;377(25):2433-2444.

Limaye AP, Budde K, Humar A, Vincenti F, Kuypers D, Carroll RP et al Letermovir vs Valganciclovir for Prophylaxis of Cytomegalovirus in High-Risk Kidney Transplant Recipients: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2023 Jul 3;330(1):33-42.

Prevymis EPAR EMA 2017, ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf

Royston L, Royston E, Masouridi-Levrat S, Vernaz N, Chalandon Y, Van Delden C, Neofytos D. Letermovir Primary Prophylaxis in High-Risk Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Matched Cohort Study. *Vaccines (Basel).* 2021 Apr 12;9(4):372

Sepassi A, Saunders IM, Bounthavong M, Taplitz RA, Logan C, Watanabe JH. Effectiveness of letermovir for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A global systematic review. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2023 Jul-Aug;63(4):1138-1149