

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de letermovir (Prevymis®) en la profilaxis de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH

IPT, 26/2019. V2

Fecha de actualización: 22 de noviembre de 2021[†]

El citomegalovirus (CMV) es un virus perteneciente a la familia de los Herpesvirus, también conocido como virus del herpes tipo 5, que se transmite por contacto directo a través de fluidos corporales infectados como saliva, orina, leche materna, sangre o lágrimas. La infección primaria en individuos con función inmune normal suele ser asintomática. Una vez que infecta a un individuo, el CMV permanece en estado de latencia de por vida en determinadas células huésped, con reactivaciones periódicas que, en individuos inmunocompetentes, cursan de forma subclínica (1). Sin embargo, en individuos inmunocomprometidos (pacientes trasplantados o pacientes con SIDA con recuento de CD4 <50 células/microlitro), a menudo se produce una replicación incontrolada de CMV, que conduce a infección grave con compromiso multiorgánico y cursa con fiebre, supresión de la médula ósea con citopenias y enfermedad invasiva de los tejidos (2). Los pacientes sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alogénicos constituyen una población altamente susceptible de infecciones oportunistas dado el estado inmunológico del paciente.

La infección por CMV es una complicación frecuente posterior al TCMH alogénico, y si no es tratada de forma precoz provoca con frecuencia enfermedad de órganos ocasionando daños directos (mielosupresión, encefalitis, neumonía, hepatitis, gastroenteritis, retinitis, etc), y posiblemente indirectos como el aumento de infecciones oportunistas por bacterias y hongos y un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Uno de los principales factores de riesgo de infección o reactivación de CMV es el estado serológico del donante y el receptor. Las tasas de reactivación más altas se han visto en receptores seropositivos, sobretudo en receptores seropositivos [R+] que reciben injertos de donantes seronegativos [D-] que carecen de inmunidad frente a CMV (3,4).

En el año 2017, se realizaron en España 3.321 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, de los cuales 1.231 (37%) fueron trasplantes alogénicos (5). La tasa de seroprevalencia de CMV oscila entre 60% y 100% dependiendo de la población (en España el 70% de la población es seropositivo).

La incidencia de la enfermedad por CMV es actualmente inferior al 5%, y se debe a las mejoras en la prevención (profilaxis y tratamiento anticipado). No obstante, sigue representando un aspecto de gran importancia en el post TCMH, puesto que puede haber enfermedad tardía (después del día 100 post TCMH), así como efectos

indirectos propios del CMV junto con situaciones clínicas concomitantes que influyen en una mayor frecuencia de reactivaciones (infección por VIH, hepatitis, uso de globulina antitumoral, alemtuzumab u otros inmunosupresores potentes, inmunodeficiencias celulares, etc).

En pacientes seropositivos para CMV, en el curso de la inmunosupresión del TCMH se produce con frecuencia reactivación del CMV latente. La incidencia durante el primer año post-TCMH en pacientes seropositivos ha disminuido de aproximadamente un 30-35% a un 8-10% debido al uso de ganciclovir y a la mejora en diferentes estrategias (diagnóstico, prevención y tratamiento), reduciéndose significativamente la morbimortalidad provocada por CMV tanto de forma directa como indirecta. Sin embargo, en pacientes fuertemente inmunosuprimidos, en presencia de enfermedad injerto contra receptor activa o en tratamiento con esteroides y en casos de discordancia serológica de alto riesgo ([R+]/[D-]) la infección por CMV está incrementada y sigue representando un problema (6).

La infección por CMV afecta al 60-80% de los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS) y TCMH, y en su prevención y tratamiento están disponibles los fármacos que inhiben la ADN polimerasa viral. En primera línea se usa ganciclovir y valganciclovir y en segunda línea se usa cidofovir y foscarnet. Estos medicamentos son efectivos, pero poseen efectos adversos y existe riesgo de desarrollo de resistencia antiviral, ya que comparten el mismo mecanismo de acción.

Como estrategia en la prevención primaria, actualmente no se dispone de vacunación, y en la prevención secundaria de la enfermedad las dos principales estrategias son la profilaxis antiviral y el tratamiento anticipado.

La profilaxis antiviral implica la administración de medicamentos antivirales de forma precoz tras el trasplante y durante un periodo determinado a todos los pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad por CMV, en ausencia de sospecha clínica de enfermedad y de datos microbiológicos de infección.

La terapia anticipada consiste en la detección de marcadores de replicación viral (detección de ADN de CMV en sangre) antes del desarrollo de síntomas, momento en el que se administraría el tratamiento antiviral para prevenir la progresión de la infección y el desarrollo de enfermedad orgánica.

En TOS se emplea como terapia profiláctica ganciclovir y valganciclovir. Sin embargo, la profilaxis antiviral con ganciclovir o valganciclovir no está recomendada en los receptores de TCMH porque los efectos mielosupresores del tratamiento pueden retrasar el injerto medular.

Las guías de práctica clínica (7,8) recomiendan en pacientes receptores de TCMH como tratamiento anticipado tratar con ganciclovir o valganciclovir (si no existe enfermedad intestinal que pueda dificultar la absorción). En pacientes con neutropenia o como tratamiento de segunda línea se recomienda tratar con foscarnet o cidofovir.

La duración de la administración de medicamentos antivirales en estos pacientes está guiada por los resultados de la monitorización del CMV en sangre o plasma (en la actualidad casi de forma universal mediante la DNAemia cuantificada mediante RT-PCR). Actualmente la terapia anticipada es el enfoque más común en receptores de TCMH alogénico.

Actualmente no existe ningún fármaco con la indicación de profilaxis de la reactivación de CMV en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH alogénico.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 10 de diciembre de 2018.

LETERMOVIR (PREVYMIS®)

Letermovir está indicado para la profilaxis de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH alogénico (9).

El medicamento se presenta en forma de comprimidos de administración oral y viales de solución para perfusión intravenosa. Ambas presentaciones están disponibles en dosis de 240 y 480 mg (10). La dosis recomendada es de 480 mg/día tanto por vía oral como por vía intravenosa. En caso de tratamiento concomitante con ciclosporina se debe reducir la dosis a 240 mg/día. El comprimido se debe tragar entero y se puede tomar con o sin alimentos. No se debe romper, triturar o masticar el comprimido. Los comprimidos y la formulación intravenosa son intercambiables y pueden utilizarse indistintamente, sin necesidad de ajustar la dosis (excepto ante la ciclosporina). El tratamiento profiláctico se debe iniciar después del TCMH. Puede iniciarse el mismo día o hasta 28 días después del TCMH. La profilaxis se debe mantener durante 100 días después del trasplante.

El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, pimizida, alcaloides del cornezuelo del centeno. Cuando se combina letermovir con ciclosporina está contraindicado el uso concomitante con dabigatrán, atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

Farmacología

Letermovir inhibe el complejo ADN terminasa del CMV (necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante) afectando a la formación de unidades de genoma de longitud adecuada e interfiere con la maduración del virión (8,9).

En receptores de un TCMH, se calculó una biodisponibilidad de letermovir de aproximadamente el 35% con una dosis de letermovir de 480 mg administrada por vía oral una vez al día sin ciclosporina. La administración conjunta de ciclosporina aumentó las concentraciones plasmáticas de letermovir debido a la inhibición de OATP1B. La administración oral junto con una comida estándar no afectó a la exposición global. Letermovir se puede administrar por vía oral con o sin alimentos.

Se une en un 98,2% a las proteínas del plasma humano *in vitro*. La mayor parte de los componentes relacionados con letermovir en el plasma es el compuesto original inalterado (96,6%). No se detectan metabolitos principales en el plasma. Es eliminado en parte mediante glucuronidación mediada por UGT1A1/1A3.

Eficacia

Se evaluó la eficacia y seguridad de letermovir en un ensayo fase III (estudio P001) de superioridad, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH alogénico (11).

Se incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con seropositividad documentada a CMV (presencia en sangre de IgG de CMV) en el año previo al TCMH alogénico y con niveles indetectables de ADN de CMV en plasma en los 5 días previos a la aleatorización. Los pacientes debían ser incluidos en el estudio dentro de los 28 días posteriores al trasplante. Se excluyeron a aquellos pacientes que hubieran recibido previamente un TCMH alogénico y aquellos que hubieran tenido enfermedad invasiva por CMV en los 6 meses previos a la aleatorización o con infección no controlada el día de la aleatorización. También se excluyeron los pacientes con insuficiencia hepática o renal grave o que presentasen al mismo tiempo insuficiencia hepática y renal moderada, aquellos con historial de seropositividad a VIH, VHC o VHB.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:1 para recibir letermovir (480 mg/día por vía oral o vía intravenosa, 240 mg/día en caso de administrarse conjuntamente con ciclosporina) o placebo durante 14 semanas (100 días aproximadamente) después del trasplante.

Se estratificó a los pacientes según al riesgo de reactivación por CMV. Los pacientes con un elevado riesgo de reactivación se definen como: donante emparentado con al menos una discordancia en uno de los locus HLA (HLA-A, -B o -DR), donante haploidéntico, donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los cuatro locus de genes HLA (HLA-A, -B, -C y -DRB1), uso de sangre de cordón umbilical, uso de injerto con depleción de linfocitos T *ex vivo* o EICH de grado 2 o superior que exige el uso de corticoides sistémicos (dosis ≥ 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros corticoides).

El tratamiento se podía iniciar el mismo día del trasplante y no más tarde de 28 días después del trasplante. El periodo de seguimiento del ensayo fue de 48 semanas desde el trasplante.

Se monitorizó la presencia de ADN de CMV en sangre semanalmente durante las primeras 14 semanas después del trasplante, pasadas las 14 semanas se monitorizó la presencia de ADN de CMV cada dos semanas hasta la semana 24 y una vez al mes hasta la semana 48 después del trasplante.

El punto de corte de carga de CMV a partir del cual se inició la terapia anticipada fue 151 copias/ml en los pacientes de alto riesgo y 300 copias/ml en los de bajo riesgo. Los pacientes con niveles de CMV superiores a los definidos iniciaron tratamiento anticipado frente a CMV según la práctica habitual de cada centro.

Se aleatorizaron un total de 570 sujetos a recibir letermovir o placebo, cinco de los cuales no llegaron a recibir ninguna dosis del tratamiento asignado y discontinuaron el ensayo. Entre los 565 pacientes que conformaron la población de seguridad (sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio), 373 pacientes recibieron letermovir y 192 recibieron placebo. Además de los pacientes que ya habían sido excluidos en el proceso de *screening*, el 12% de los sujetos aleatorizados tuvieron carga viral detectable (ADN de CMV) en el momento de la aleatorización (48 pacientes en el grupo de letermovir y 22 en el grupo placebo), por lo que fueron excluidos de la población de eficacia (sujetos aleatorizados que habían recibido al menos una dosis de la medicación del estudio y que no habían presentado carga viral detectable, confirmada por el laboratorio central en el momento de la aleatorización).

Características basales:

La mediana de tiempo de inicio de tratamiento con letermovir fue de 9 días después del trasplante. De forma general, las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas en ambos brazos de tratamiento. La edad media de la población fue de 50,8 años (rango 18 a 78), sólo un 15% fueron mayores de 65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran varones (60%) de raza blanca (82%) y habían recibido el trasplante menos de dos semanas antes de la aleatorización (63%). El 50% de los pacientes recibieron tratamiento mieloablativo previo al trasplante. En cuanto al tratamiento inmunosupresor, el 52% recibieron ciclosporina y el 42% recibieron tacrolimus.

Las enfermedades más frecuentes que motivaron el trasplante fueron leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mielodisplásico (15%) y linfoma no-Hodgkin (13%).

El 31% de los pacientes tenían un elevado riesgo de reactivación de CMV.

Variable principal:

La variable principal de eficacia es la proporción de pacientes en los que fracasa la profilaxis en la semana 24. Los motivos son:

- Infección por CMV clínicamente significativa. Los pacientes que desarrollan enfermedad clínicamente significativa son aquellos:
 - a) con determinados niveles de viremia en sangre que requieren el inicio de tratamiento anticipado.
 - b) desarrollo de la enfermedad por CMV en órgano de destino.

- Discontinuación el tratamiento por efectos adversos, muerte no debida a CMV y otros antes de semana 24.
- Valores perdidos antes de semana 24.

Los resultados del estudio están definidos por el criterio "No completa el estudio = Fracaso (NC = F)" según el cual los pacientes que se retirasen del estudio antes de la semana 24 después del trasplante o en los que se desconociera el resultado en la semana 24, se considerarían fracasos. Por tanto, la variable principal está compuesta por la proporción de pacientes con infección por CMV clínicamente significativa (pacientes que inician terapia anticipada en base a los niveles de viremia y los pacientes que desarrollan enfermedad por CMV), por la proporción de pacientes que abandonaron el estudio y por la proporción de pacientes con valores perdidos.

El porcentaje de pacientes que fracasan al tratamiento profiláctico en la semana 24 después del trasplante fue inferior en el brazo de letermovir (37,5%) respecto al brazo de placebo (60,6%). La diferencia ajustada de -23,5% (IC95% -32,5%, -14,6%), es estadísticamente significativa (valor p unilaterial < 0,0001) (Tabla 1).

El porcentaje de pacientes que iniciaron la terapia anticipada en el brazo de letermovir fue un 16% (52 pacientes) frente a un 40% (68 pacientes) en el brazo placebo.

40 pacientes (76,9%) de los 52 que previamente habían recibido tratamiento con letermovir disminuyeron sus niveles de CMV tras iniciar tratamiento anticipado.

50 pacientes (73,5%) de los 68 pacientes que habían sido expuestos a placebo disminuyeron sus niveles de CMV tras iniciar tratamiento anticipado.

La proporción de pacientes que desarrollaron enfermedad por CMV en órgano de destino en el brazo de letermovir fue de 1,5% frente a un 1,8% en el brazo expuesto a placebo.

Variabes secundarias:

Las variables secundarias de eficacia fueron la proporción de sujetos en los que fracasa la profilaxis en la semana 14 y el tiempo hasta el desarrollo de infección clínicamente significativa evaluado en la semana 14 y la semana 24, entre otras.

Algunas de las variables exploratorias analizadas fueron la mortalidad por cualquier causa y el perfil de resistencias en los pacientes que fracasaron al tratamiento profiláctico con letermovir.

El porcentaje de pacientes que fracasa a la profilaxis en la semana 14, es consistente con los resultados obtenidos en la semana 24. La diferencia ajustada entre ambos tratamientos fue de -31,3% [IC95%, -39,9, -22,6], p<0,001, favorable al brazo de letermovir (Tabla 1).

En el análisis Kaplan-Meier la tasa de infección clínicamente significativa por CMV a la semana 14 fue 6,8% [IC95%, 4,0, 9,6] en el grupo de letermovir y 41,3% [IC95%, 33,6, 49,0] en el grupo placebo.

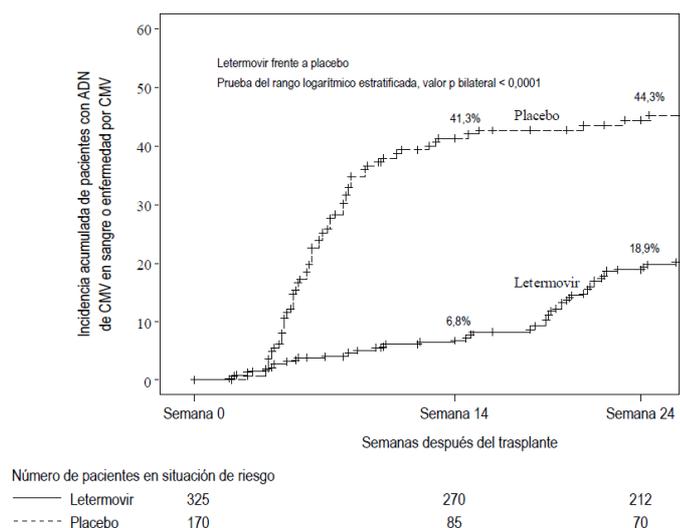
En el análisis Kaplan-Meier la tasa de infección clínicamente significativa por CMV a la semana 24 fue 18,9% en el grupo de letermovir [IC95%, 14,4, 23,5] vs. 44,3% en el grupo placebo [IC95%, 36,4, 52,1), p < 0,001 (figura 1).

Tabla 1. Resultados de eficacia en receptores de un TCMH

	Letermovir (N=325) n (%)	Placebo (n=170) n (%)	Diferencia† (IC95%), p-valor
Variable principal en la semana 24‡ (pacientes en los que fracasa la profilaxis en la semana 24).	122 (37,5)	103 (60,6)	-23,5 (-32,5, -14,6) <0,001
1. Pacientes con infección por CMV clínicamente significativa:	57 (17,5)	71 (41,8)	
a) Pacientes que inician el tratamiento anticipado‡	52 (16,0)	68 (40,0)	
b) Pacientes con enfermedad por CMV en órgano de destino§	5 (1,5)	3 (1,8)	
2. Pacientes que discontinúan antes de la semana 24	56 (17,2)	27 (15,9)	
3. Pacientes con valores perdidos antes de semana 24	9 (2,8)	5 (2,9)	
Variable secundaria en la semana 14: (pacientes en los que fracasa la profilaxis en la semana 14)	62 (19,1)	85 (50,0)	-31,3 (-39,9, -22,6) <0,001
4. Pacientes con Infección por CMV clínicamente significativa:	25 (7,7)	67 (39,4)	
a) Pacientes que inician el tratamiento anticipado‡	24 (7,4)	65 (38,2)	
b) Pacientes con enfermedad por CMV en órgano de destino	1 (0,3)	2 (1,2)	
5. Pacientes que discontinúan antes de semana 14	33 (10,2)	16 (9,4)	
6. Pacientes con valores perdidos antes de semana 14	4 (1,2)	2 (1,2)	

† Los IC95% y el valor de p de las diferencias entre tratamientos se calcularon utilizando el método de Mantel-Haenzel.
‡ Criterio para el manejo de datos faltantes: NC=F.
§ Criterio para el manejo de datos faltantes: datos observados únicamente.

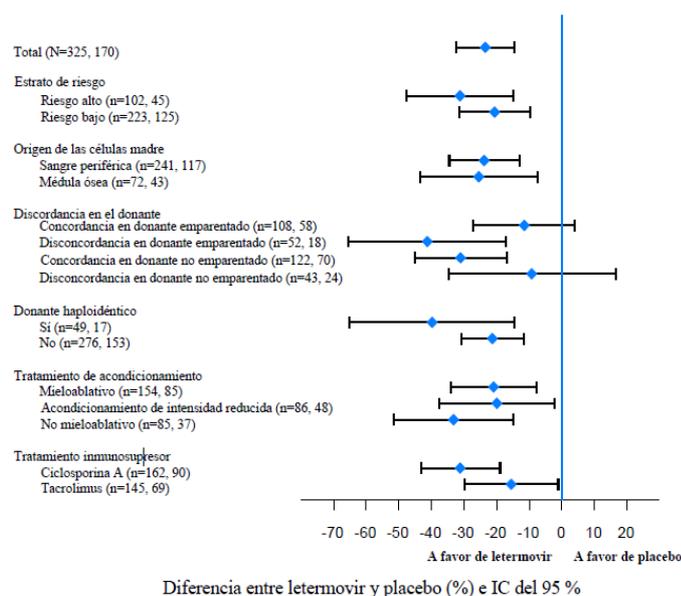
Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el desarrollo de enfermedad clínicamente significativa hasta la semana 24 después TCMH alogénico



En el análisis de Kaplan-Meier para mortalidad por cualquier causa (variable exploratoria) en la semana 24 después del trasplante, mostró el beneficio de letermovir 10,2% ([IC 95%, 6,8, 13,6]: frente a placebo 15,9% [IC 95%, 10,2, 21,6], p= 0,03. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa en la semana 48 20,9% (IC95%, 16,2, 25,6) en el grupo de letermovir frente 25,5% (IC95%, 18,6, 32,5) en el grupo de placebo (p = 0,12).

Se realizó el análisis de subgrupos basado en el riesgo de reactivación de CMV, características del paciente y el uso concomitante de tratamiento inmunosupresivo. El efecto beneficioso de letermovir fue consistente en la mayoría de subgrupos analizados, los pacientes con alto riesgo de reactivación se benefician más del tratamiento (figura 2).

Figura 2. Gráfica de Forest de la proporción de pacientes que desarrolla la enfermedad por CMV o la detección de carga viral de CMV en sangre que condujo al inicio de terapia anticipada hasta la semana 24 después del trasplante en subgrupos específicos (criterio NC=F, población GAC)



Seguridad

Todos los pacientes (N=565) que participaron en el estudio fase III (P001) fueron incluidos en el análisis de seguridad. Se recogieron todos los efectos adversos hasta la semana 16 desde el trasplante. Los efectos adversos graves, que pudieran estar relacionados con el tratamiento según los investigadores, y aquellos que condujeron a la muerte, fueron registrados hasta la semana 48 después del tratamiento.

No se ha documentado toxicidad hematológica o nefrotóxica.

El porcentaje de pacientes que experimentaron efectos adversos y efectos adversos graves en las semanas 14, 24 y 48 fue similar en ambos brazos de tratamiento. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en ambos grupos de tratamiento fueron EICH (39,1% vs. 38,5%), diarrea (26,0% vs. 24,5%), náuseas (26,5% vs. 23,4%), fiebre (20,6% vs. 22,4%), erupción (20,4% vs. 21,4%) y vómitos (18,5% vs. 13,5%).

La interrupción del tratamiento por efectos adversos fue similar en ambos grupos (4,8% en el brazo de letermovir y 3,6% en el de placebo). Las reacciones adversas más frecuentes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con letermovir fueron náuseas (1,6%), vómitos (0,8%) y dolor abdominal (0,5%).

Los efectos adversos que se registraron con más frecuencia en el grupo de letermovir fueron: trastornos cardíacos (12,6% vs. 6,3%), del oído y el laberinto (4,6% vs. 1,0%), mialgia (5,1% vs. 1,6%) disnea (8,0% vs. 3,1%) e hiperkalemia (7,2% vs. 2,1%). Aunque la hiperkalemia fue reportada más frecuentemente en el grupo expuesto a letermovir, los niveles de potasio fueron similares al medirlos en el laboratorio central. Análisis posteriores de las arritmias no mostraron relación con la exposición a letermovir. Ningún paciente discontinuó

letermovir debido a estos eventos y sólo 2 eventos cumplieron los criterios de efectos adversos graves.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con letermovir. Letermovir no fue genotóxico in vitro o in vivo. No se ha establecido la seguridad y eficacia de letermovir en pacientes menores de 18 años.

No se recomienda utilizar durante el embarazo, ni en mujeres de edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos, y durante la lactancia valorar riesgo beneficio. No hay experiencia de sobredosis en humanos, no existe ningún antídoto específico y en caso de sobredosis se debe brindar tratamiento sintomático. Se desconoce si con la diálisis se podría conseguir una eliminación suficiente de letermovir de la circulación sistémica.

La seguridad en poblaciones especiales es de valoración individual, pero en general no hay diferencia clínicamente importante para la edad avanzada, el peso, sexo y raza.

En pacientes con insuficiencia hepática (leve o moderada) o renal (leve) los cambios de letermovir no son clínicamente importantes, pero sí se contraindica en pacientes con insuficiencia renal moderada o hepática graves y en aquellos que presenten insuficiencia renal y hepática simultáneamente.

DISCUSIÓN

Los estudios de letermovir en fase II y III (11) se realizaron para determinar dosis y eficacia/seguridad respectivamente en la profilaxis de infección por CMV en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un TCMH alogénico. En la infección por CMV, el abordaje terapéutico considera tres opciones: profilaxis, tratamiento anticipado y tratamiento de la enfermedad. El estudio de fase III consideró sólo la indicación en profilaxis (ADN-CMV indetectable) en [R+].

Se definió la infección clínicamente significativa como criterio para suspensión de letermovir e inicio del tratamiento anticipado en pacientes en los que se detectaban niveles elevados en sangre de ADN de CMV o inicio del tratamiento específico para CMV (en pacientes que desarrollan enfermedad por CMV).

En la práctica habitual, los pacientes reciben ganciclovir ante la detección de ADN de CMV en sangre y en el estudio se considera motivo de suspensión de profilaxis e inicio de tratamiento anticipado la “infección clínicamente significativa”, la cual consigna el mismo criterio que el uso de ganciclovir como tratamiento anticipado; es decir, con el uso de la profilaxis en términos prácticos se lograría un menor número potencial de pacientes con indicación de recibir ganciclovir y los efectos adversos que ello implica. Sin embargo, este efecto ya está mitigado en cierta medida por el abordaje con la terapia anticipada en lugar de la profilaxis en estos pacientes, en el que muchos de los pacientes que presentan ADN de CMV en sangre ya habrán abandonado el periodo crítico tras el trasplante (antes y durante el prendimiento del injerto) en el que la mielotoxicidad es un factor determinante.

Por otro lado, el valor de carga viral de CMV a partir del cual se considera necesario iniciar la terapia anticipada no está claramente establecido en la práctica clínica (7). Los resultados de una encuesta realizada en 21 hospitales españoles en el año 2015 confirman la amplia variabilidad de criterio en este aspecto, situándose entre las 100 y las 5.000 copias/ml cuando se utilizan muestras de plasma (12).

Los pacientes con trasplante hematopoyético alogénico dada su condición de inmunosuprimidos, son susceptibles de reactivación o de adquirir el virus de CMV y su rápido diagnóstico mejora el pronóstico y la evolución clínica. Actualmente no existen medicamentos con indicación de profilaxis de la infección por CMV en pacientes receptores de un TCMH. Los tratamientos indicados para la profilaxis en TOS (ganciclovir o valganciclovir) no están indicados en el TCMH debido fundamentalmente a la mielosupresión que incrementa el riesgo de desarrollar EICH.

El estudio de fase III, busca demostrar el beneficio que aporta letermovir en la disminución de la incidencia de infección por CMV clínicamente significativa comparado con placebo (dado que no existe medicamento con esa indicación). Se incluyeron pacientes con TCMH y que previamente tenían ADN de CMV indetectable 5 días antes de la aleatorización. En la población estudiada se realizaba seguimiento y determinaciones semanales hasta la semana 14 y posteriormente cada 2 semanas hasta la semana 24; si se detectaban cargas virales positivas del ADN de CMV, se suspendía letermovir o el placebo y se iniciaba terapia anticipada o tratamiento específico de la enfermedad según criterios del centro.

La incidencia de fracasar a la terapia profiláctica en la semana 24 en receptores de TCMH alogénicos disminuye en un 23,5% respecto a placebo (60,6% frente a 37,5%). Esta reducción estuvo condicionada en su mayor parte por la reducción en el inicio de terapia anticipada (17,8 frente a 41,8).

La tasa de enfermedad por CMV fue muy baja en ambos grupos de tratamiento (1,5% frente a 1,8%).

Los resultados de las variables secundarias en la semana 14 e inicio de terapia anticipada en la semana 14 y 24, apoyaron los resultados de la variable principal.

En relación con el análisis de mortalidad evaluada en la semana 24 y 48 parece existir menor mortalidad en el grupo de letermovir, que no es significativa en la semana 48, pero no es concluyente ya que la mortalidad fue una variable exploratoria y no se especificó previamente ningún análisis exploratorio. Se desconocen las causas de la muerte, aunque de forma indirecta se podría asumir pueda estar relacionada con efectos indirectos de la infección, por la reactivación de CMV.

No hubo diferencias relevantes en el porcentaje de pacientes con efectos adversos graves respecto al grupo de placebo. En el grupo de letermovir se encontró mayor frecuencia de desórdenes cardíacos (fibrilación auricular), disnea, mialgias, desórdenes laberinto/oído e hiperkalemia, pero en análisis posteriores las arritmias no mostraron relación con la exposición a letermovir. Se debe destacar que no se reportaron casos de mielosupresión.

Es potencialmente factible que de manera individual se pueda presentar reactivación del CMV posterior a los 100 días, u afectaciones clínicas tardías (especialmente gastrointestinales) con lo cual se debería establecer o valorar prolongar la profilaxis de manera individual. Además, se observa un aumento del número de eventos en el brazo de letermovir en la semana 24 con respecto a la semana 14. Esto sugiere que la probabilidad de infección por CMV aumenta cuando los pacientes finalizan el tratamiento con letermovir, lo que conlleva incertidumbre en cuanto a la durabilidad del efecto del tratamiento.

Los datos virológicos y el análisis de la secuencia de ADN de CMV en los 52 pacientes que habían recibido profilaxis con letermovir y que tenían una infección por CMV clínicamente significativa hasta la semana 24 que motivó el uso de terapia anticipada no son mostrados. Los estudios *in vitro* sugieren que letermovir tiene una mejor barrera genética para el desarrollo de resistencias y es importante monitorizar aislamientos virales obtenidos de pacientes tratados con letermovir debido a que la información disponible de los diferentes estudios clínicos es limitada. Sin embargo, ya se describe en el estudio un paciente con resistencia a letermovir por mutación UL56 V326M, por lo que se debe realizar seguimiento para investigar posibles mecanismos de resistencia.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la reducción del 60% en el porcentaje de pacientes que requiere terapia anticipada con el uso profiláctico de letermovir respecto al grupo control podría suponer un beneficio en términos de seguridad, ya que se evitaría el uso de los fármacos mielosupresores utilizados en terapia anticipada (ganciclovir, valganciclovir), con el posible rechazo del injerto,

especialmente en la fase temprana del trasplante. Este aspecto podría ser particularmente relevante en pacientes con injerto pobre, con presencia de al menos dos citopenias importantes (Hb<100 g/l, plaquetas <30x10⁹/l, neutrófilos <1x10⁹/l) durante más de dos semanas, en pacientes con quimerismo completo del donante que no presentan EICH (13,14). Esta situación se asocia con infecciones y complicaciones hemorrágicas considerablemente elevadas. La neutropenia y trombocitopenia producidas por la terapia antivírica anticipada podrían complicar esta delicada situación, por lo que sería posible considerar la profilaxis con letermovir. Sin embargo, se carece de evidencia que muestre el impacto de letermovir en el éxito del trasplante en estos pacientes, por lo que es no es posible cuantificar el posible beneficio.

Por otra parte, atendiendo a la eficacia de la estrategia profiláctica, el objetivo final sería la reducción del desarrollo de la enfermedad. No obstante, la tasa de enfermedad por CMV fue muy baja en el estudio P001 en ambos grupos de tratamiento (1,5% frente a 1,8%). Estos resultados, junto con el hecho de que el uso profiláctico de letermovir -según la indicación de ficha técnica- implicaría la exposición de todos los pacientes seropositivos para el CMV receptores de un TCMH alogénico a los efectos adversos de este fármaco, hacen necesaria la selección de un grupo de pacientes donde el beneficio de la profilaxis con letermovir pudiera verse maximizado.

En este sentido, puede ser útil la identificación precoz de receptores más vulnerables, como pueden ser los pacientes con mayor riesgo de reactivación de CMV y particularmente, aquellos con injerto pobre.

CONCLUSIÓN

Letermovir (Prevymis®) es el primer fármaco con indicación en la profilaxis de infección por CMV en receptores de TCHM.

El porcentaje de pacientes con niveles de viremia a las 24 semanas que requieren iniciar terapia anticipada o que desarrollan enfermedad por CMV en órgano diana es menor con el uso de letermovir respecto a placebo (17,5% frente a 41,8%). Sin embargo, no hay diferencia (1,5% frente a 1,8%) en el porcentaje de pacientes que desarrollan la enfermedad por CMV entre ambos brazos de tratamiento, aspecto que podría considerarse más relevante desde un punto de vista clínico.

Por otra parte, el uso profiláctico de letermovir podría resultar útil para evitar los efectos mielosupresores de la terapia anticipada, aspecto relevante especialmente en la primera fase del trasplante. Con todo ello, los pacientes que más podrían beneficiarse clínicamente de la profilaxis con letermovir serían aquellos con mayor riesgo de reactivación de CMV, definidos como aquellos que presentan los siguientes factores: donante emparentado con al menos una discordancia en uno de los locus HLA (HLA-A, -B o -DR), donante haploidéntico, donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los cuatro locus de genes HLA (HLA-A, -B, -C y -DRB1), uso de sangre de cordón umbilical, uso de injerto con depleción de linfocitos T *ex vivo* o EICH de grado 2 o superior que exige el uso de corticoides sistémicos (dosis \geq 1mg/kg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros corticoides) así como los pacientes con injerto pobre, con presencia de al menos dos citopenias importantes (Hb<100 g/l, plaquetas <30x10⁹/l, neutrófilos <1x10⁹/l) durante más de dos semanas, en pacientes en quimerismo completo del donante que no presentan EICH.

Letermovir es específico para profilaxis de CMV, y no tiene actividad contra otros virus frecuentes en receptores TCMH, por lo que se debe usar otro tipo de fármacos si así se requiere.

Los resultados de eficacia primaria no se pueden extrapolar a situaciones clínicas o subgrupos de poblaciones que también influyen en la evolución de la enfermedad y que no se incluyeron en los ensayos (infección por VIH, hepatitis, uso de alemtuzumab, etc).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

Tras haberse publicado inicialmente el IPT con resolución de no financiación, en fecha 15/07/2021, la Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para PREVYMIS® (letermovir), en el tratamiento de la profilaxis de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos receptores de un TCMH y de alto riesgo de reactivación, a los siguientes pacientes elegibles:

- pacientes adultos;
- pacientes seropositivos para el CMV [R+];
- que hayan sido receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH);
- con uno o más factores de alto riesgo de reactivación para CMV:
 - o -Donante emparentado con al menos una discordancia en uno de los locus HLA (HLA-A, -B o -DR).
 - o -Donante haploidéntico,
 - o -Donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los cuatro locus de genes HLA (HLA-A, -B, -C y -DRB1).
 - o -Uso de sangre de cordón umbilical.
 - o -Uso de injerto con depleción de linfocitos T ex vivo.
 - o -EICH de grado 2 o superior que exige el uso de corticoides sistémicos (dosis $\geq 1\text{mg/kg/día}$ de prednisona o dosis equivalentes de otros corticoides).
 - o -Pacientes con injerto pobre, con presencia de al menos dos citopenias importantes (Hb $< 100\text{ g/l}$, plaquetas $< 30 \times 10^9/\text{l}$, neutrófilos $< 1 \times 10^9/\text{l}$) durante más de dos semanas.
 - o -Pacientes en quimerismo completo del donante que no presentan EICH.

La elección entre PREVYMIS® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Kim ES. Letermovir: First Global Approval. *Drugs* 2018;78:147–152. Doi: 10.1007/s40265-017-0860-8.
2. National Institute for Health Research (NIHR). Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection in sero-positive patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [Internet]. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Londres: NIHR; 2016 (citado 24/07/2018). 7p. NIHR HSRIC ID: 6485. URL: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/migrated/Letermovir-April-2016.pdf>.
3. George B, Pati N, Gilroy N, Ratnamohan M, Huang G, Kerridge I et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:322-329. Doi: 10.1111/j.1399-3062.2010.00504.x.
4. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):233-238. Doi: 10.1016/j.hemonc.2017.05.001.
5. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Trasplantes de Progenitores Hematopoyéticos 2017. Memoria de actividad ONT 2017. [Internet]. Madrid: ONT. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20TPH%202017v2.pdf><http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20TPH%202017v2.pdf>.
6. Van der Heiden PLJ et al. CMV seronegative donors: effect on clinical severity of CMV infection and reconstitution of CMV specific immunity. *Transpl Immunol*. 2018 Apr 18. pii: S0966-3274(17)30167-3.
7. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Guideline*. *Br J Haematol*. 2013;162: 25–39.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1. 2018. [Internet] Fort Washington: NCCN; 2018. [consultado 25/06/2017]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
9. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR): Prevymis® (letermovir). [Internet]. Londres: EMA; Nov 2017. Procedure number: EMEA/H/C/004536/0000. (Consultado 19/07/18). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/004536/human_med_002200.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
10. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Prevymis® (letermovir). [Internet]. Madrid: AEMPS. [Consultado 04/06/18]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180108139609/anx_139609_es.pdf.
11. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:2433-44.
12. Solano C, de la Cámara R, Vázquez L, López J, Giménez E, Navarro D. Cytomegalovirus infection management in allogeneic stem cell transplant recipients: a national survey in Spain. *J Clin Microbiol*. 2015;53:2741–2744. Doi:10.1128/JCM.01057-15.
13. Alchalby H, Yunus D-R, Ayuk F, Kröger N. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Bone Marrow Transplantation* 51, 1223-1227 (2016).
14. Ozdemir ZN, Civriz Bozdağ S. Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Apher Sci*. 2018 Apr;57(2):163-7. doi:10.1016/j.transci.2018.04.014.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

M^a Aranzazu Bermúdez Rodríguez

FEA Servicio de Hematología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.