

TEST COMPAGNON DE LIVTENCITY^{MC}

Infection ou maladie à cytomégalo­virus réfractaire avec ou sans résistance à au moins un traitement antiviral administré antérieurement chez les personnes greffées

Avis transmis au ministre en avril 2023

Ce document d'évaluation du test compa­gnon constitue un rapport complémentaire à l'extrait d'avis du médicament consultable ici : [\[INESSS 2023\]](#)

RECOMMANDATION – TEST COMPAGNON

Advenant l'inscription de Livtency^{MC} pour le traitement de l'infection ou maladie à cytomégalo­virus (CMV) réfractaire avec ou sans résistance à au moins 1 traitement antiviral administré antérieurement chez les personnes greffées, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'assurer l'accès rapide au séquençage des gènes de résistance du CMV aux antiviraux (code 45030) et de modifier le nom dans le Répertoire pour refléter davantage son usage : Cytomégalo­virus (CMV) résistance aux antiviraux (séquençage).

Indication reconnue par l'INESSS pour le remboursement du médicament

L'INESSS recommande d'inscrire Livtency^{MC} sur les listes des médicaments pour le traitement des personnes greffées atteintes d'une infection ou maladie à CMV réfractaire avec ou sans résistance à au moins 1 traitement antiviral administré antérieurement.

Évaluation

Le présent document s'appuie sur l'information fournie par les personnes responsables de l'analyse dans les laboratoires concernés, ainsi que sur une recherche documentaire complémentaire selon les données consultables au moment de l'évaluation de l'analyse par l'INESSS. La méthodologie se trouve à l'annexe A.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le maribavir (Livtency^{MC}) est un agent antiviral qui exerce son activité en se fixant à la kinase encodée par le gène *UL97* sur le site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP). Il interfère ainsi avec la réplication de l'ADN du virus et l'encapsidation de même qu'avec la maturation et la sortie des nouveaux virus. Contrairement à d'autres antiviraux dont le mécanisme d'action exige une phosphorylation par la kinase encodée par le gène *UL97*, le maribavir inhibe directement la kinase *UL97*, ce qui le rend capable de cibler les souches présentant des mutations de résistance dans le gène *UL97* [Chou *et al.*, 2012].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

VOLET CLINIQUE DU TEST

Contexte d'évaluation

Le cytomégalovirus (CMV) est un membre de la famille des *Herpesviridae* et il est très répandu dans la population [Mabilangan *et al.*, 2020]. L'infection à CMV se définit par la détection du virus dans les liquides biologiques. Elle peut être accompagnée ou non de symptômes. En présence de ces symptômes, l'infection est définie comme un syndrome ou une maladie à CMV. La maladie à CMV peut aussi se manifester par l'atteinte d'organes cibles [Ljungman *et al.*, 2002]. Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe, l'infection et la maladie à CMV sont associées à un risque accru de complications ainsi qu'à une morbidité et à une mortalité significatives [Hakimi *et al.*, 2017; Azevedo *et al.*, 2015].

La majorité des patients dont la charge virale est élevée commenceront un traitement antiviral, et ce, même en l'absence de symptômes. L'objectif est de réduire la charge virale, de prévenir la maladie à CMV, d'éviter les complications de l'infection à CMV et de préserver ou d'améliorer la qualité de vie.

Besoin en matière d'analyse

Le génotypage du virus est effectué systématiquement en cas de suspicion de maladie réfractaire ou résistante aux autres traitements, afin de déterminer la présence de résistance.

État actuel du service de laboratoire

Le génotypage du gène de résistance UL97 du CMV est une analyse qui figure dans le [Répertoire québécois et système de mesure des procédures de biologie médicale](#) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), ci-après nommé Répertoire : Code 45030 – Cytomégalovirus (CMV) résistance au ganciclovir et/ou au foscarnet (séquençage), VP¹ 140.

Cette procédure est de hiérarchie suprarégionale² et un seul centre est désigné pour effectuer l'analyse, soit le Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL). Au cours des 3 dernières années, 46 analyses en moyenne ont été produites annuellement.

Modalités d'administration du test

Le test n'est utilisé qu'une seule fois dans la trajectoire diagnostique afin de déterminer la résistance du CMV aux antiviraux. Selon les experts consultés lors de l'évaluation du médicament, il n'est pas prévu que le génotypage du virus soit refait en cas de récurrence de l'infection ou de retraitement, si le patient démontre une réponse clinique aux antiviraux. Par ailleurs, les cas réfractaires ou résistants sont relativement rares.

ENJEUX

Des enjeux concernant les délais ont été mentionnés par les experts. En effet, bien que l'analyse soit effectuée une fois par semaine dans le laboratoire désigné, ils déplorent devoir composer avec des délais d'environ 2 semaines pour obtenir les résultats. Par conséquent, les cliniciens affirment qu'ils doivent souvent commencer les traitements avant de recevoir le résultat du génotypage.

De plus, le fait qu'un seul laboratoire soit désigné pour procéder au génotypage du CMV peut engendrer, de l'avis des experts consultés, des difficultés d'accessibilité au test.

¹ La valeur pondérée est la valeur associée à chacune des procédures du Répertoire qui reflète les ressources nécessaires (humaines et matérielles) à la réalisation de la procédure.

² Le profil suprarégional se caractérise par des services de biologie médicale composés d'un grand nombre d'analyses ultraspécialisées. Le laboratoire de profil suprarégional se situe dans un établissement assumant une mission hospitalière universitaire ou une mission suprarégionale particulière.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

VOLET ÉCONOMIQUE

Nombre d'analyses actuellement réalisées et impact potentiel de l'inscription

Considérant que le géotypage du CMV est déjà effectué chez les patients présentant une infection ou une maladie à CMV et qu'il n'est pas attendu que l'inscription du maribavir augmente significativement le recours au test lorsqu'une infection réfractaire est présumée, la hausse des analyses biomédicales attendue est marginale et, par conséquent, l'impact budgétaire n'a pas été évalué.

L'analyse économique complète fait partie intégrante de l'extrait d'avis du médicament; veuillez le consulter pour l'analyse détaillée [[INESSS 2023](#)].

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, Costa SF, Strabelli TM, Campos SV, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70(7):515-23.
- Chou S, Hakki M, Villano S. Effects on maribavir susceptibility of cytomegalovirus UL97 kinase ATP binding region mutations detected after drug exposure in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2012;95(2):88-92.
- Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, Saliba F. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis* 2017;19(5)
- Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34(8):1094-7.
- Mabilangan C, Burton C, O'Brien S, Plitt S, Eurich D, Preiksaitis J. Using blood donors and solid organ transplant donors and recipients to estimate the seroprevalence of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in Canada: A cross-sectional study. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2020;5(3):158-76.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont pu être consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ANNEXE A

MÉTHODOLOGIE

Source de données

Le repérage des documents pertinents a été réalisé en consultant les bases de données suivantes : PubMed, Embase, EBM Reviews (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews).

D'autres sources d'information, comme les sites de sociétés savantes et d'autorités de santé d'autres pays ou territoires, ont aussi été consultés. Le moteur de recherche Google a également été utilisé.

Contextualisation et consultation des parties prenantes

Les informations contextuelles ont été recueillies à partir des bases de données médico-administratives du MSSS, des données qualitatives issues de consultations d'informateurs clés œuvrant dans les laboratoires des établissements du réseau de la santé et des services sociaux (RSSS) et des documents fournis par le fabricant du médicament faisant l'objet d'une évaluation à des fins d'inscription.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Le document n'a pas fait l'objet d'une lecture externe.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).