

Letermovir

en profilaxis de enfermedad por citomegalovirus

▼Prevymis® (MSD)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fernández Moriano C. Letermovir (Prevymis®) en profilaxis de enfermedad por citomegalovirus. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(449): 1341-1348

Letermovir es un nuevo antiviral que se dirige específicamente frente a citomegalovirus (CMV). Actúa a través de la inhibición del complejo ADN terminasa viral: por su mecanismo –interferencia con la formación de unidades monoméricas de genoma de longitud adecuada y con la maduración y ensamblado de los viriones– se diferencia del resto de antivirales anti-CMV disponibles (ganciclovir, valganciclovir, cidofovir y foscarnet), que son inhibidores de la ADN polimerasa, con una posible mejor barrera genética y sin esperarse resistencias cruzadas. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para la profilaxis por vía oral e intravenosa de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TPH).

Dicha indicación se ha sustentado en los datos de un ensayo pivotal de fase 3 (N= 565), bien diseñado, en que una profilaxis diaria –iniciada una mediana de 9 días desde el TPH– ha demostrado que letermovir es significativamente superior a placebo: reduce en 23,5 puntos porcentuales la tasa de fracaso a la semana 24 (37,5% vs. 60,6%; $p < 0,0001$), disminuyendo un 60% la necesidad de inicio de terapia anticipada por infección clínicamente significativa por CMV (18% vs. 42%); en cambio, la tasa de desarrollo de enfermedad orgánica por CMV y necesidad de tratamiento específico fue baja y similar en ambos grupos (1,5% vs. 1,8%). Los resultados de las variables secundarias (reducción de 31,3 puntos porcentuales en la tasa de fracaso a la profilaxis en la semana 14) respaldaron la eficacia, que se mostró consistente en todos los subgrupos de pacientes. Sin embargo, persisten incertidumbres respecto a la duración del efecto del tratamiento y sobre su efecto en la supervivencia a largo plazo. Por otra parte, el perfil toxicológico del fármaco, bien definido,

parece aceptable, sin diferencias relevantes respecto a placebo en la frecuencia global de eventos adversos ni en la proporción de pacientes con efectos adversos graves. Con su uso predominan las reacciones adversas relacionadas con el tracto gastrointestinal, tales como diarrea, náuseas y vómitos, y otros menos frecuentes (trastornos cardíacos, disnea, mialgias o desórdenes laberinto/oído); en su mayoría son leves-moderadas, de modo que la tasa de interrupción del tratamiento por problemas de seguridad es baja (4,8% vs. 3,6% con placebo). Además, es preciso destacar que el fármaco no induce mielosupresión, de relevancia en pacientes sometidos a un TPH.

En resumen, se trata del primer fármaco autorizado en la UE para la profilaxis de la reactivación de CMV en adultos seropositivos para dicho virus que reciben un TPH alogénico. Se ha probado que reduce la tasa de fracaso de la profilaxis frente a placebo y a más de la mitad la necesidad de iniciar terapia anticipada con otros antivirales (ganciclovir/valganciclovir), pero sin diferencias en el desarrollo de la enfermedad orgánica por CMV, aspecto que podría considerarse clínicamente más relevante; tampoco se pueden extrapolar los resultados a subgrupos de pacientes no investigados (infección por VIH, hepatitis, uso de alemtuzumab, etc). Puede ser útil para evitar los efectos mielosupresores de la terapia anticipada en la primera fase del trasplante, con especial beneficio en pacientes con mayor riesgo de reactivación de CMV, pero las incertidumbres en los datos de eficacia limitan sustancialmente el grado de innovación terapéutica, a pesar de incorporar un novedoso mecanismo de acción. También se debe tener en cuenta que es un fármaco específico anti-CMV, sin actividad contra otros virus frecuentes en receptores de TPH, por lo que habría que continuar usando otros antivirales si así se requiere.

Aspectos fisiopatológicos

El **citomegalovirus** humano (CMV), también conocido como virus del herpes tipo 5, es un betaherpesvirus ampliamente distribuido en todo el mundo, hasta el punto de que se ha estimado que están infectados por él –es decir, son seropositivos para CMV– un 95% de los individuos adultos en los países en vías de desarrollo y un 60-80% de los habitantes de países desarrollados; en España se calcula que el 70% de la población es seropositiva. Pertenece a la misma familia viral que los otros herpesvirus –como el herpes simple, el varicela zóster o el virus de Epstein Barr (VEB)– y se transmite por contacto directo a través de fluidos corporales infectados, como saliva, orina, leche materna, sangre o lágrimas.

Normalmente adquirido en etapas tempranas de la vida, tras una infección aguda primaria el CMV se establece como una infección permanente o latente durante el resto de la vida en determinadas células del huésped y raramente es eliminado de forma definitiva; no obstante, la inmunidad celular suele proteger de la reactivación del virus y de las enfermedades asociadas a él: en individuos con sistemas inmunitarios “sanos” la reactivación con trascendencia clínica es poco común y generalmente asintomática o subclínica (como también lo es la infección primaria).

Sin embargo, entre pacientes inmunocomprometidos –tales como pacientes con cáncer, los receptores de un trasplante de órganos tratados con inmunosupresores o enfermos con SIDA y recuento sanguíneo de < 50 linfocitos CD4⁺/μl– e incluso en recién nacidos¹ que son infectados *in utero*, tiene una alta morbilidad, siendo capaz de reactivarse periódicamente con una replicación incontrolada y provocar una infección multiorgánica

grave, por invasión de los tejidos, que se puede traducir en un amplio abanico de enfermedades de carácter inflamatorio; destacan, por ejemplo, las siguientes (consideradas efectos directos de la enfermedad por CMV):

- Neumonía o neumonitis intersticial: la manifestación más grave y común en los pacientes trasplantados (aunque con las medidas preventivas ha reducido su incidencia);
- enfermedad ocular en forma de retinitis² (en ocasiones como conjuntivitis), que puede acabar en ceguera completa, y que llega a afectar más del 40% de los pacientes con SIDA;
- hepatitis, generalmente asociada a intensos episodios febriles;
- patologías gastrointestinales, usualmente bajo la forma de colitis (la forma quizá más común, que se suele manifestar como diarrea) y en especial en pacientes infectados por el VIH (afecta a hasta el 10% de los mismos);
- o infiltración de médula ósea produce que produce una intensa mielosupresión y pancitopenia.

Cabe destacar que anualmente se producen en el mundo aproximadamente 27.000 **trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos** (TPH), una mayoría en países europeos (fueron, por ejemplo, 16.000 casos en 2014), y la tendencia de esta práctica es creciente; así, en España se registraron 1.231 TPH alogénicos en el año 2017. Los receptores de TPH alogénicos se ven inmunocomprometidos, esencialmente por los tratamientos farmacológicos que reciben, y constituyen una población con un riesgo aumentado de padecer una infección por CMV como

consecuencia de una reactivación del virus latente. En estos pacientes la manifestación directa más común es una patología multiorgánica que puede cursar con mielosupresión, encefalitis, neumonía, hepatitis, gastroenteritis, retinitis, etc. Además, entre los efectos indirectos se detecta un riesgo aumentado de infecciones oportunistas por bacterias y hongos y un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

Si bien hoy en día la enfermedad por CMV tiene en general una incidencia baja ($< 5\%$) debido al progreso de las medidas profilácticas, diagnósticas y de tratamiento, sigue representando una cuestión de relevancia clínica en el contexto pos-TPH alogénico en pacientes seropositivos, en quienes puede aparecer enfermedad tardía (más allá de los 100 días desde el trasplante) u otras circunstancias concomitantes que pueden provocar una mayor frecuencia tanto de una primera infección como de reactivación viral (infección por VIH, hepatitis, uso de alemtuzumab u otros inmunosupresores potentes, inmunodeficiencias celulares, etc.). Los datos epidemiológicos apuntan a una incidencia durante el primer año postrasplante de un 8-10% en pacientes sometidos a TPH alogénico, que se ha reducido desde un 30-35%, disminuyendo significativamente con ello la morbilidad directa e indirecta por CMV. No obstante, en pacientes muy inmunosuprimidos, en presencia de EICH activa o tratada con corticoides y en caso de discordancia serológica donante-receptor³, la frecuencia de infección por CMV es mayor y sigue representando una necesidad médica no cubierta.

Sin disponer de una vacuna para una prevención primaria, la prevención

1 El CMV constituye la principal causa de infecciones congénitas, con una incidencia de 1-2,4% de nacidos vivos, de los que hasta un 10% puede desarrollar un cuadro grave. La infección congénita por CMV es la principal causa infecciosa de los cuadros que cursan con daño cerebral y sordera en niños.

2 La afección por CMV en el ojo es una de las complicaciones más serias del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Aparece en un 24-44% de los pacientes con recuentos celulares de linfocitos T CD4 de < 50 células/mm³. En caso de no instaurarse un tratamiento efectivo, el 85% acabará desarrollando un cuadro de retinitis que evoluciona a destrucción retiniana y ceguera.

secundaria de la enfermedad por CMV en estos pacientes trasplantados se aborda mediante la **profilaxis antiviral** (con administración durante un tiempo determinado de fármacos precozmente tras el trasplante, aún en ausencia de sospecha clínica o datos microbiológicos de infección) y el **tratamiento anticipado** (uso de antivirales antes del desarrollo de síntomas cuando se detectan marcadores de replicación viral, como el ADN de CMV en sangre) para prevenir el desarrollo y la progresión de la infección/enfermedad orgánica; 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 (puede oscilar entre 100 y 5.000 copias de ADN/ml de plasma).

En ambos supuestos están disponibles y se emplean los fármacos antivirales que inhiben la ADN polimerasa viral: en 1ª línea se usan **ganciclovir** y **valganciclovir**, y en 2ª línea, se emplean **cidofovir** y **foscarnet**. Estos cuatro fármacos son efectivos en niveles similares, pero poseen efectos adversos y existe riesgo de desarrollo de resistencia antiviral, ya que comparten el mismo mecanismo de acción.

Es frecuente la división de los **agentes antivirales** en **derivados de nucleósidos** y no nucleósidos, siendo los primeros análogos de bases púricas o pirimidínicas capaces de sustituir a las naturales e interferir en el proceso de replicación del ADN viral. Ganciclovir es un análogo estructural y farmacológico de 2'-desoxiguanosina y también del aciclovir, menos activo que éste frente a virus del herpes, pero > 30 veces más

activo *in vitro* frente a CMV, razón por la cual tiene aplicación en infecciones oportunistas en pacientes inmunodeprimidos, pese a que no es un fármaco cómodo de usar, por la necesidad de vía intravenosa y por la toxicidad hematológica (mielotoxicidad). Valganciclovir es el éster N-valílico de ganciclovir, que presenta la ventaja de su administración oral: sufre un metabolismo rápido por esterasas intestinales y hepáticas dando lugar a ganciclovir.

Cidofovir es un análogo estructural de la citidina que suprime la replicación del CMV (una vez que penetra en las células donde es fosforilado a difosfonato de cidofovir) mediante la inhibición de la síntesis de ADN viral a través de la inhibición selectiva de las ADN polimerasas de VHS-1, VHS-2 y CMV. Al contrario que ganciclovir, el metabolismo de cidofovir no depende ni es facilitado por las infecciones virales. Su acción prolongada se debe a que la semivida del difosfonato de cidofovir dentro de las células es de 17-65 h, y de 87 h para el conjugado de fosfato con colina; algunas cepas de CMV resistentes a ganciclovir pueden ser susceptibles a cidofovir. Tiene indicación específica en el tratamiento por vía intravenosa de la retinitis por CMV en adultos con SIDA y sin alteración renal.

Foscarnet es un antiviral del grupo de los fosfonatos que actúa inhibiendo selectivamente la replicación del ADN viral, en todos los tipos de virus herpes (incluyendo CMV), así como virus de Epstein-Barr y varicela-zóster; también inhibe la replicación del VIH, así como los de la gripe A y hepatitis B. Se ha descrito para este fármaco una alta

barrera genética al desarrollo de resistencias virales; parece haber resistencia cruzada entre cidofovir y ganciclovir, pero no entre cidofovir y foscarnet ni entre ganciclovir y foscarnet. Presenta una importante toxicidad a nivel renal.

El perfil de seguridad de **ganciclovir** y **valganciclovir** (usados como profilácticos en pacientes con trasplante de órgano sólido), caracterizado por efectos mielosupresores, hace que no se recomiende la profilaxis antiviral con ellos en pacientes receptores de TPH alogénico, por el riesgo de retraso del injerto medular o de la EICH. Pero las guías de práctica clínica (Emery *et al.*, 2013; NCCN, 2018) sí recomiendan su uso en el contexto de **tratamiento anticipado**, que actualmente es el enfoque más común en receptores de TPH alogénico, sobre todo en los primeros 100 días postrasplante. Se debe tener en cuenta, si se opta por valganciclovir, que no exista enfermedad intestinal que dificulte su absorción. En pacientes con neutropenia, se recomienda tratar con foscarnet o cidofovir, que son también opciones en 2ª línea. La duración del tratamiento en estos pacientes dependerá de la evolución de la monitorización del CMV en sangre o plasma, a través de la cuantificación de los niveles de ADN mediante RT-PCR (EMA, 2017).

Por tanto, si se consideran las dificultades para la profilaxis antiviral y las toxicidades asociadas a los actuales agentes anti-citomegalovirus, se comprende que existe una necesidad de antivirales efectivos y bien tolerados para la prevención de reactivación y enfermedad por CMV en receptores de un TPH alogénico.

3 Los pacientes que han tenido una infección previa por CMV y son seropositivos tienen el mayor riesgo de reactivación especialmente en los primeros 100 días postrasplante, y se estima que el 20-35% de los pacientes progresa a enfermedad por CMV en ausencia de medidas preventivas. 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 [R+], y en mayor medida en los que reciben injertos de donantes seronegativos [D-] que carecen de inmunidad frente a CMV.

Acción y mecanismo

Letermovir es un nuevo agente anti-viral específicamente dirigido frente a citomegalovirus (CMV) que actúa mediante la inhibición del complejo ADN terminasa viral, necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para la profilaxis por vía oral e intravenosa de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Desde el punto de vista mecanístico, letermovir se diferencia del resto de antivirales anti-CMV comercializados, que son inhibidores de la ADN polimerasa; los inhibidores de la terminasa interfieren con la formación de unidades monoméricas de genoma de longitud adecuada y con la maduración y ensamblado de los viriones. En consecuencia, no se espera que existan resistencias cruzadas entre el nuevo fármaco y los antivirales previamente disponibles para el abordaje de la infección por CMV: de hecho, letermovir se ha mostrado plenamente activo contra poblaciones virales con sustituciones que confieren resistencia

a los inhibidores de la ADN polimerasa del CMV (ganciclovir, cidofovir y foscarnet). Y, al contrario, un grupo de cepas de CMV recombinante con sustituciones que confieren resistencia a letermovir fue completamente sensible a cidofovir, foscarnet y ganciclovir (salvo una única cepa que fue la mitad de sensible para este último fármaco). Además, de modo interesante, no se ha descrito ningún complejo proteico equivalente al complejo terminasa viral en mamíferos, siendo esperable un mejor perfil de seguridad. El fármaco tiene una biodisponibilidad oral a la dosis recomendada (480 mg/día) del 35%, se une en alto grado (> 98%) a proteínas plasmáticas y se metaboliza mediante glucuronidación.

Ensayos en cultivos celulares derivados de células humanas han revelado que letermovir ejerce una potente actividad frente una colección de cepas de CMV de aislados clínicos, con un nivel de CE_{50} de 2,1 nM (intervalo 0,7-6,1 nM). En cambio, en otras líneas celulares de ratón, rata y humano (incluyendo células epiteliales de riñón e hígado, cardiomiocitos, fibroblastos embrionarios, monocitos, etc.), los niveles necesarios para una citotoxicidad

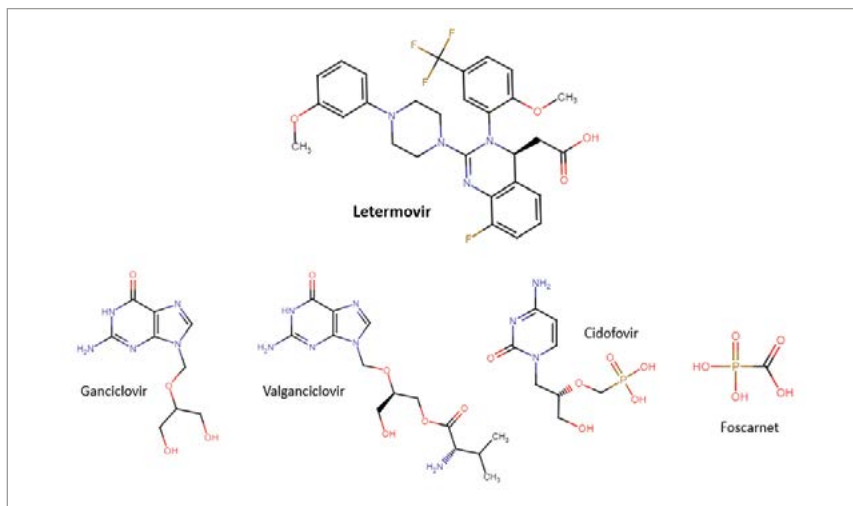
celular significativa (CC_{50}) se mostraron muy superiores, entre 27 y > 30 μ M, que fue la concentración más alta probada. Además, los estudios de unión de radio-ligando *in vitro* demostraron que no se produce una unión *off target* de letermovir con otros receptores o enzimas de mamíferos a concentraciones de 10 μ M. El fármaco tampoco parece inducir efectos cardíacos notables de ningún tipo (EMA, 2017).

Con respecto a las resistencias virales, se han descrito 3 genes en el genoma viral que codifican para las subunidades de la ADN terminasa del CMV (UL51, UL56 y UL89) y que determinan la existencia de cepas mutantes potencialmente implicadas en fallos al tratamiento. Especialmente relevante parece el gen UL56, habiéndose descrito que los valores de CE_{50} de letermovir para variantes genotípicas virales que expresan hasta 17 sustituciones distintas en ese gen son de 10 a 9.300 veces más elevados que los del virus natural; algunas de estas sustituciones (como C325W, E237G, R369T y V236M) se han observado en pacientes que no habían respondido a profilaxis con letermovir en estudios clínicos (AEMPS, 2018).

Aspectos moleculares

El nombre químico de letermovir es el ácido (4S)-2-{8-fluoro-2-[4-(3-metoxifenil)piperazin-1-il]-3-[2-metoxi-5-(trifluorometil)fenil]-3,4-dihidroquinazolin-4-il]-acético, el cual se corresponde con la fórmula $C_{29}H_{28}F_4N_4O_4$ y con un peso molecular relativo de 572,55 g/mol. El principio activo se presenta como un polvo blanco o blanquecino, ligeramente higroscópico, muy escasamente soluble en agua, pero muy soluble en disolventes orgánicos como acetonitrilo, acetona, dimetilacetamida, etanol y 2-propanol. Sin haberse identificado polimorfos ni formas cristalinas o solvatadas, la molécula exhibe

Figura 1. Estructuras químicas de los fármacos antivirales disponibles en España que tienen alguna indicación autorizada frente a citomegalovirus.



estereoisomería (S) debido a la presencia de un centro quiral.

La **Figura 1** muestra cómo la estructura química de letermovir se aleja de

la conocida para los otros antivirales anti-CMV disponibles en España – ganciclovir/vaganciclovir, cidofovir y foscarnet–, que son análogos de nucleósidos. Ello explicaría la diferen-

cia también existente en cuanto a los mecanismos de acción.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad de letermovir por vía oral y por vía intravenosa han sido adecuadamente contrastadas en la indicación autorizada en base a los datos derivados de un único ensayo pivotal de fase 3 (P001), de superioridad, con diseño doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. Aleatorizó (2:1) a un total de 565 pacientes adultos seropositivos para el CMV –con presencia confirmada en sangre de IgG anti-CMV– y receptores de un TPH alogénico el mismo día o en los 28 días previos a recibir durante 14 semanas letermovir (N= 373) 480 mg/día por cualquiera de las vías (240 mg/día si se coadministraba con ciclosporina) o un placebo equivalente (N= 192). Los pacientes debían tener niveles indetectables de ADN viral en sangre en los 5 días previos a la aleatorización. Se excluyó, en cambio, a quienes presentaban infecciones no controladas, seropositividad para el VIH o virus de hepatitis, insuficiencia hepática y renal concomitantes o quienes hubieran tenido enfermedad por CMV en los 6 meses previos.

Estratificados según el riesgo de reactivación del CMV (31% tenía un elevado)⁴, las características demográficas y clínicas basales de los pacientes estuvieron equilibradas en ambos brazos de

tratamiento, destacando las siguientes: la edad media fue de 50,8 años (rango 18-78, con solo un 15% de > 65), un 60% fueron varones, un 82% de raza blanca (y 10% asiáticos), un 63% había recibido el TPH en < 14 días antes de la aleatorización, la mitad (50%) recibió tratamiento mieloablativo en el momento basal, y entre los tratamientos inmunosupresores recibidos destaca ciclosporina (52%) y tacrolimus (42%). Las patologías que habían motivado el trasplante fueron mayoritariamente leucemia mieloide aguda (38%), síndrome mielodisplásico (15%) y linfoma no-Hodgkin (13%).

En la evaluación de la eficacia, que excluyó al 12% de pacientes que tenía carga viral detectable al inicio, se consideró como variable principal la proporción de pacientes en que fracasa la profilaxis en la semana 24 (por infección por CMV clínicamente significativa, discontinuación por toxicidad, muerte por otra causa o no completar el estudio). Como variables secundarias se midieron la proporción de sujetos que fracasan a la semana 14 y el tiempo hasta el desarrollo de infección clínicamente significativa, entre otras. Los principales resultados del tratamiento con letermovir (Marty *et al.*, 2017), cuyo inicio se retrasó una mediana de 9 días

desde el trasplante, se muestran en la **Tabla 1** y evidencian una superioridad del fármaco frente a placebo; el periodo de seguimiento total del estudio fue de 48 semanas desde el TPH. Cabe citar que una amplia proporción (74-77%) de los pacientes que tuvieron que discontinuar el estudio por recibir tratamiento antiviral anticipado (motivado por enfermedad por CMV o viremia que lo requiriera) redujeron notablemente sus niveles de CMV tras el inicio de dicho tratamiento.

El análisis Kaplan-Meier reveló que las tasas de infección con relevancia clínica por CMV a las semanas 14 y 24 fue de 6,8% (IC_{95%} 4,0-9,6) y 18,9% (IC_{95%} 14,4-23,5), respectivamente, en el grupo de letermovir, frente a tasas de 41,3% (IC_{95%} 33,6-49,0) y 44,3% (IC_{95%} 36,4-52,1), respectivamente, en el grupo placebo; la diferencia fue estadísticamente significativa (p< 0,001) en ambos puntos temporales. Se exploró, además, el efecto del fármaco sobre la mortalidad por cualquier causa: los resultados indican que, aunque hubo una cierta tendencia favorable a letermovir en términos de supervivencia a la semana 24 postrasplante (mortalidad del 10,2% vs. 15,9% con placebo; p= 0,03), la significación estadística se perdía a la semana 48 (20,9% vs. 25,5% con placebo; p= 0,12).

4 El alto riesgo de reactivación por CMV se definió por la presencia de alguno de los siguientes factores: donante emparentado (hermano) con al menos una discordancia en uno de los locus HLA (HLA-A, -B o -DR), donante haploide, donante no emparentado con al menos una discordancia en uno de los 4 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 que exige el uso de corticoides sistémicos (≥ 1 mg/kg/día de prednisona o dosis equivalentes de otro fármaco).

Tabla 1. Resultados de eficacia de letermovir en pacientes receptores de un TPH alógeno (estudio P001).

Brazo de tratamiento	Letermovir*	Placebo	Diferencia
N pacientes - población de eficacia# (N= 495)	325	170	
Variable principal Pacientes en que fracasa la profilaxis a la semana 24 – N (%)	122 (37,5%)	103 (60,6%)	-23,5 puntos porcentuales (IC _{95%} -32,5 a -14,6) p < 0,001
Pacientes con infección por CMV clínicamente significativa	57 (17,5%)	71 (41,8%)	
- Pacientes que inician tratamiento anticipado	52 (16,0%)	68 (40,0%)	
- Pacientes con enfermedad orgánica por CMV	5 (1,5%)	3 (1,8%)	
Pacientes que discontinúan por efectos adversos antes de la semana 24	56 (17,2%)	27 (15,9%)	
Pacientes con pérdida de valores (abandono del estudio) antes de la semana 24	9 (2,8%)	5 (2,9%)	
Variable secundaria Pacientes en que fracasa la profilaxis a la semana 14 – N (%)	62 (19,1%)	85 (50,0%)	-31,3 puntos porcentuales (IC _{95%} -39,9 a -22,6) p < 0,001
Pacientes con infección por CMV clínicamente significativa	25 (7,7%)	67 (39,4%)	
- Pacientes que inician tratamiento anticipado	24 (7,4%)	65 (38,2%)	
- Pacientes con enfermedad orgánica por CMV	1 (0,3%)	2 (1,2%)	
Pacientes que discontinúan por efectos adversos antes de la semana 14	33 (10,2%)	16 (9,4%)	
Pacientes con pérdida de valores (abandono del estudio) antes de la semana 14	4 (1,2%)	2 (1,2%)	

* La dosis de letermovir fue la misma (480 mg/día, o 240 mg/día si se ajustaba por coadministración con ciclosporina) con independencia de la vía de administración.

La población de eficacia la conformaban aquellos pacientes con niveles de ADN de citomegalovirus indetectables en la aleatorización.

El análisis de subgrupos reveló que el efecto beneficioso del nuevo fármaco era consistente en la mayoría de los subgrupos analizados, con independencia del riesgo de reactivación de CMV, las características del paciente y el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor. No obstante, se vio que los pacientes con alto riesgo de reactivación se benefician en mayor medida del tratamiento en comparación con los que tienen un riesgo más bajo. No se vieron diferencias en la incidencia o el tiempo de preñimiento del TPH entre los brazos experimental y control.

Con respecto a la **seguridad**, los datos fundamentales proceden también del estudio pivotal, en que todos los pacientes aleatorizados (N= 565) fueron seguidos hasta la semana 24 postrasplante (48 semanas para efectos adversos graves). La frecuencia global de eventos adversos fue similar entre ambos grupos, destacado por su frecuencia la notificación de las siguientes reacciones adversas: EICH (39% vs. 39%), diarrea (26% vs. 25%), náuseas (27% vs. 23%), fiebre (21% vs. 22%), erupción cutánea (20% vs. 21%), vómitos (19% vs. 14%) y edema (15% vs. 9%). Otros efectos adversos con mayor incidencia en el brazo de letermovir fueron: trastornos cardíacos (13% vs.

6%), del oído y el laberinto (5% vs. 1%), mialgia (5% vs. 2%) disnea (8% vs. 3%) e hiperkalemia (7% vs. 2%). No obstante, fueron en su mayoría leves-moderadas en severidad, y la tasa de interrupción por efectos adversos fue baja y similar en ambos grupos (4,8% vs. 3,6% con placebo), destacando como motivos de interrupción del uso de letermovir los efectos adversos gastrointestinales: náuseas (1,6%), vómitos (0,8%) y dolor abdominal (0,5%). No se ha documentado toxicidad hematológica o nefrotoxicidad, ni parece que haya diferencias de seguridad clínicamente importantes en los distintos subgrupos de pacientes según edad, peso, sexo o raza.

Aspectos innovadores

Letermovir es un nuevo agente antiviral activo por diferentes vías de administración que se dirige específicamente frente a citomegalovirus (CMV), actuando mediante la inhibición del

complejo ADN terminasa viral, necesario para la escisión y encapsidación del ADN viral resultante. En base a su mecanismo –interferencia con la formación de unidades monoméricas

de genoma de longitud adecuada y con la maduración y ensamblado de los viriones– se diferencia del resto de antivirales anti-CMV disponibles (ganciclovir, valganciclovir, cidofovir y

foscarnet), que son inhibidores de la ADN polimerasa; aunque los datos son limitados y se debe seguir evaluando, se ha sugerido que tiene una mejor barrera genética frente al desarrollo de resistencias, sin esperarse resistencias cruzadas con otros agentes anti-CMV. El medicamento, designado como **huérfano**, ha sido autorizado para la profilaxis por vía oral e intravenosa de la reactivación del CMV y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

Cabe recordar que, en la infección por CMV, el abordaje terapéutico considera tres opciones: profilaxis, tratamiento anticipado y tratamiento agudo de la enfermedad. El estudio pivotal de fase 3 que ha sustentado la autorización de letermovir, adecuadamente diseñado⁵ y amplio (N= 565), ha considerado solamente la indicación en profilaxis en pacientes seropositivos [R+] receptores de un trasplante progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico con ADN viral de CMV indetectable en el momento basal.

Los resultados de una profilaxis diaria –iniciada el mismo día o en el plazo de 28 días postrasplante (mediana de 9 días de retraso)– durante unos 100 días han demostrado que letermovir es significativamente superior a placebo: reduce en 23,5 puntos porcentuales la tasa de fracaso de la profilaxis a la semana 24 (37,5% vs. 60,6% con placebo; $p < 0,0001$). Tal efecto estuvo condicionado en su mayor parte por una reducción del 60% en la necesidad de inicio de terapia anticipada como consecuencia del desarrollo de infección clínicamente significativa por CMV según niveles de viremia (18% vs. 42%), considerado criterio para la suspensión del fármaco e inicio del tratamiento anticipado; en cambio, la tasa de desarrollo de enfermedad orgánica por CMV y necesidad de tratamiento específico anti-CMV fue baja y similar en ambos grupos (1,5% vs. 1,8%). Los resultados de las variables secundarias (reducción de 31,3 puntos porcentuales en la tasa de fracaso a la profilaxis en la semana 14) apoyaron los

resultados de la variable principal. Sin embargo, la observación de un mayor número de eventos en el brazo de letermovir en la semana 24 con respecto a la semana 14 sugiere que la probabilidad de infección por CMV aumenta cuando los pacientes finalizan el tratamiento, y aporta incertidumbre respecto a la durabilidad del efecto del tratamiento.

Se verificó la eficacia de fármaco en todos los subgrupos de pacientes evaluados, con independencia de factores como el riesgo de reactivación de CMV (aquellos que tienen mayor riesgo se benefician más), las características del paciente y el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor. Pero no se ha confirmado que el fármaco tenga beneficio sobre la supervivencia a largo plazo: si bien los datos sugieren una menor mortalidad por cualquier causa con letermovir que con placebo, la diferencia no alcanzó significación estadística a la semana 48 (21% vs. 25,5%; $p = 0,12$), siendo solamente una variable exploratoria.

Por otra parte, se ha definido un perfil toxicológico relativamente benigno para letermovir: no se vieron diferencias relevantes en la frecuencia global de eventos adversos ni en la proporción de pacientes con efectos adversos graves respecto al grupo de placebo. Por su mayor frecuencia con el uso del fármaco predominan los eventos adversos relacionados con el tracto gastrointestinal, tales como diarrea, náuseas y vómitos, y otros menos incidentes como los trastornos cardíacos, disnea, mialgias o desórdenes laberinto/oído; en todo caso, fueron mayoritariamente leves-moderados, de modo que la tasa de interrupción del tratamiento por problemas de seguridad fue baja (4,8% vs. 3,6% con placebo). Siendo la seguridad consistente en las distintas subpoblaciones, es preciso destacar que el fármaco no induce mielosupresión, a diferencia de otros agentes anti-CMV, de relevancia en pacientes sometidos a un TPH.

En términos prácticos, los datos clínicos apuntan a que con el uso de letermovir en profilaxis se lograría disminuir en torno al 60% el número potencial

de pacientes con indicación de recibir ganciclovir/valganciclovir (respecto a la ausencia de profilaxis), mejorando la seguridad al evitarse los efectos adversos que ello implica, sobre todo, relativos a la mielosupresión y posible rechazo del injerto, especialmente en la fase temprana postrasplante. Aunque es cierto que esa ventaja se ve limitada por que la mayoría de los pacientes que presentan ADN viral en sangre y requieren tratamiento anticipado ya han abandonado el periodo crítico postrasplante, no siendo entonces la mielotoxicidad un factor tan determinante como antes del prendimiento del injerto.

Además, aún se carece de evidencia que respalde el beneficio de letermovir en el éxito del trasplante en pacientes de especial riesgo de fracaso (por ejemplo, con injerto pobre definido como presencia de dos citopenias importantes o en pacientes con coexistencia de células del donante), y no es posible cuantificar el posible beneficio. Es más, la relevancia de los resultados se ve limitada por la escasa incidencia del fármaco en el desarrollo de la enfermedad por CMV (1,5% vs. 1,8%), que es el objetivo final más importante de la estrategia profiláctica. Por todo ello, para asegurar una ventaja con el uso del fármaco según lo hasta ahora conocido puede ser útil identificar precozmente a pacientes receptores del TPH más vulnerables, como aquellos con mayor riesgo de reactivación de CMV y, en especial, aquellos con injerto pobre.

En resumen, se trata del primer fármaco autorizado en la UE para la profilaxis de la reactivación de CMV en adultos seropositivos para dicho virus que reciben un TPH alogénico. Ha demostrado reducir significativamente respecto a placebo la tasa de fracaso de la profilaxis y, más concretamente, a más de la mitad la necesidad de iniciar terapia anticipada con otros antivirales (ganciclovir/valganciclovir), pero sin diferencias en el desarrollo de la enfermedad orgánica por CMV, aspecto que podría considerarse más relevante desde un punto de vista clínico; tampoco se pueden extrapolar los resultados a situaciones clínicas que influirían

en la evolución de la enfermedad o a subgrupos de pacientes no investigados (infección por VIH, hepatitis, uso de alemtuzumab, etc). Puede ser útil para evitar los efectos mielosupresores de la terapia anticipada en la primera fase del trasplante, con especial beneficio en pacientes con mayor riesgo de

reactivación de CMV, pero las limitaciones en los datos de eficacia limitan sustancialmente el grado de innovación terapéutica, incluso a pesar de incorporar un novedoso mecanismo de acción. También se debe tener en cuenta que es un fármaco específico anti-CMV, sin actividad contra otros virus frecuentes

en receptores de TPH, por lo que habría que continuar usando otros fármacos antivirales si así se requiere. Por último, conviene subrayar que el fármaco no ha sido financiado por el Ministerio de Sanidad, lo cual hace previsible que su impacto en la práctica clínica real sea muy reducido (AEMPS, 2019).

Valoración

Letermovir

▼Prevymis® (MSD)

Grupo Terapéutico (ATC): J05AX18. Antivirales de acción directa. Otros antivirales.

Indicaciones autorizadas: profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

INNOVACIÓN MODERADA ()**

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Prevymis® (Letermovir). 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171245001/FT_1171245001.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

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. V1. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-letermovir-Prevymis-citomegalovirus.pdf?x25274>.

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.

European Medicines Agency (EMA). Prevymis®. European Public Assessment Report (EPAR). 2017. EMA/CHMP/490007/2017. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/prevymis-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guidelines®). Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1. 2018. Fort Washington: NCCN; Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdfhttps://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.