



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MARIBAVIRUM

INDICAȚIE: pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS)

Data depunerii dosarului

16.04.2024

Numărul dosarului

12617

PUNTAJ: 80



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MARIBAVIRUM

1.2. DC: LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: J05AX10

1.4 Data eliberării APP: 09 noiembrie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou (orfan)

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat	comprimat filmat
Concentrație	200 mg	200 mg
Calea de administrare	orală	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 28 compr. film.	Cutie cu 1 flac. din PEID x 56 compr. film.

1.8. Preț conform avizului de preț aprobat de Ministerul Sănătății nr. PCUe nr. PISEG 333594/333598/15.05.2023, MS-DFDM 333594/333598/13.09.2023:

Mărimea ambalajului	Cutie cu 1 flac. din PEID x 28 compr. film.	Cutie cu 1 flac. din PEID x 56 compr. film.
Concentrație	200 mg	200 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	34.094,85	68.118,86
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	1.217,67	1.216,40

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicație terapeutică:

LIVTENCITY este indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS).



Doze și mod de administrare

Administrarea medicamentului LIVTENCITY trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratamentul pacienților care au fost supuși unui transplant de organe solide sau unui transplant de celule stem hematopoietice.

Doze

Doza recomandată de LIVTENCITY este de 400 mg (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi, rezultând o doză zilnică de 800 mg, timp de 8 săptămâni. Durata tratamentului poate să fie adaptată în funcție de caracteristicile clinice ale fiecărui pacient.

Administrarea concomitentă cu inductorii CYP3A

Nu se recomandă administrarea concomitentă a LIVTENCITY cu inductorii puternici ai citocromului P450 3A (CYP3A) rifampicină, rifabutină sau sunătoare, din cauza potențialului de scădere a eficacității maribavir. În cazul în care administrarea concomitentă a LIVTENCITY cu alți inductori puternici sau moderați ai CYP3A (de exemplu, carbamazepină, efavirenz, fenobarbital și fenitoină) nu poate fi evitată, doza de LIVTENCITY trebuie crescută la 1.200 mg de două ori pe zi.

Doza omisă

Pacienții trebuie să primească instrucțiuni ca, în cazul în care au uitat să ia o doză de LIVTENCITY și următoarea doză ar trebui luată în următoarele 3 ore, să renunțe să mai ia doza uitată și să continue tratamentul după programul stabilit. Pacienții nu trebuie să dubleze următoarea doză sau să ia mai mult decât doza prescrisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de LIVTENCITY la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Nu a fost studiată administrarea LIVTENCITY în cazul pacienților cu boală renală în stadiu terminal (BRST), inclusiv al pacienților care necesită dializă. Nu sunt preconizate ajustări ale dozei la pacienții care necesită dializă, ca urmare a faptului că maribavir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de LIVTENCITY la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B). Nu a fost studiată administrarea LIVTENCITY la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C). Nu se știe dacă expunerea la maribavir va crește semnificativ la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când LIVTENCITY este administrat la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea LIVTENCITY la pacienții cu vârsta de sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

LIVTENCITY este destinat exclusiv administrării pe cale orală și poate fi administrat cu sau fără alimente. Comprimatul filmat poate fi administrat sub formă de comprimat întreg, comprimat zdrobit sau comprimat zdrobit administrat printr-o sondă nazogastrică sau orogastrică.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: antivirale pentru uz sistemic, antivirale cu acțiune direct.

Maribavir este un inhibitor competitiv al proteinkinazei UL97. Inhibarea UL97 are loc în faza de replicare a ADN-ului viral, inhibând serin-treonin-kinaza UL97 prin inhibarea competitivă a legării ATP la locul de legare la ATP al kinazei, fără a afecta procesul de maturare a concatemerului, abolind fosfotransferaza care inhibă replicarea și maturarea ADN-ului CMV, încapsularea ADN-ului CMV și ieșirea din nucleu a ADN-ului CMV.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologie de Sănătate)

Reprezentantul legal al autorizației de punere pe piață, Takeda Pharmaceuticals SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM), pentru indicația terapeutică: „LIVTENCITY este indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS)”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 5, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată”.

Infecție cu citomegalovirus (CMV) - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Infecția cu citomegalovirus (CMV) este o infecție virală care rareori provoacă o boală evidentă. Virusul care cauzează CMV face parte din familia virusurilor herpetice și, la fel ca alte virusuri herpetice, poate deveni latent pentru o perioadă de timp și apoi se poate reactiva. CMV afectează în principal copiii mici, dar se estimează că, până la vârsta de 30 de ani, jumătate dintre adulții din populație sunt, sau au fost, infectați. Virusul poate fi transmis de la o mamă însărcinată infectată la copilul ei prin intermediul fluxului sanguin comun (cordonul ombilical).

Citomegalovirusul uman (CMV), cunoscut și sub numele de virusul herpetic uman tip 5, este un virus ADN bicatenar din familia herpesvirusurilor. Infecția cu citomegalovirus uman (CMV) este frecventă, cu dovezi serologice

de infecție anterioară la 40%-100% dintre diversele populații adulte, fiind dobândită, în majoritatea cazurilor, devreme în viață. Infecția primară cu CMV poate fi asimptomatică sau se poate manifesta ca o boală febrilă autolimitată la persoanele imunocompetente. Totuși, bolile grave cauzate de HCMV apar aproape exclusiv la persoanele cu sisteme imunitare compromise sau imature, inclusiv la receptorii de transplant, pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), pacienții cu cancer imunodeprimați și nou-născuții. Manifestările bolii includ retinită, colită, esofagită, pneumonie, hepatită și meningoencefalită.

Replicarea necontrolată a CMV duce la diseminarea către mai multe organe și la boli terminale ale organelor, precum pneumonita, retinita sau hepatita. În plus, infecția cu CMV este asociată cu efecte indirecte, inclusiv un risc crescut de infecții bacteriene sau fungice secundare, boala grefă-contra-gazdă (GVHD) la receptorii de transplant hematopoietic (TCSH) sau pierderea alogrefei la receptorii de transplant de organ solid (TOS).

Epidemiologie

CMV este răspândit la nivel global. Infecția cu citomegalovirus uman (CMV) este frecventă, cu dovezi serologice de infecție anterioară la 40%-100% dintre diversele populații adulte. Pentru populația generală, au fost estimate recent o seroprevalență globală a CMV de 83% și, pentru Europa, o seroprevalență a CMV de 66%.

Management și tratament

Infecțiile cu CMV pot fi controlate prin terapie medicamentoasă, dar, până în prezent, nu pot fi vindecate. Două medicamente care împiedică agravarea infecției sunt ganciclovirul și foscarnetul. Acestea sunt administrate intravenos, iar tratamentul trebuie continuat pe o perioadă îndelungată. O formă de tabletă de ganciclovir, aprobată pentru infecțiile cu CMV ale ochiului, este acum disponibilă.

Infecțiile cu CMV care apar în timpul unui transplant de organ sunt tratate acum cu imunoglobulină intravenoasă specifică citomegalovirusului (CMV IGIV). CMV IGIV este o imunoglobulină intravenoasă îmbogățită cu anticorpi împotriva citomegalovirusului (CMV).

Dezvoltarea rezistenței antivirale la agenții anti-CMV disponibili în prezent reprezintă o provocare clinică la receptorii de transplant de organ solid (TOS) și transplant hematopoietic (TCSH), ducând la pierderea grefei și, în unele cazuri, chiar la decesul pacienților.

Rezistența la ganciclovir a fost observată la 7% dintre receptorii de rinichi, ficat și pancreas, cu donatori pozitivi/receptori negativi, care au primit profilaxie timp de aproximativ 3 luni cu ganciclovir (GCV) oral. Infecțiile cu CMV rezistente la ganciclovir au fost asociate cu spitalizări mai lungi, toxicități grave cauzate de alte tratamente și o mortalitate crescută.

Mai mult, infecția refractară cu CMV, definită ca detectarea CMV timp de 2 sau mai multe săptămâni în ciuda tratamentului anti-CMV, s-a dezvoltat la 50% dintre receptorii de TCSH care au primit terapie standard anti-CMV. Infecția refractară cu CMV apărută în primele 100 de zile după TCSH a fost asociată cu un risc crescut de boală CMV a organelor și cu mortalitate legată de tratament.

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu de superioritate de fază 3, multicentric, randomizat, deschis, controlat activ (Studiul SHP620-303) a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu LIVTENCITY în comparație cu tratamentul atribuit de Investigator (TAI) la 352 de pacienți cu TCSH și TOS, cu infecții cu CMV, care au fost refractari la tratamentul cu ganciclovir, valganciclovir, foscarnet sau cidofovir, inclusiv infecții cu CMV cu sau fără rezistență confirmată la 1 sau mai multe medicamente anti-CMV. Infecția CMV refractară a fost definită ca eșecul documentat de a obține o scădere > 1 log₁₀ a nivelului de ADN al CMV în sângele integral sau în plasmă după o perioadă de tratament de 14 zile sau mai mult cu ganciclovir administrat intravenos/valganciclovir administrat oral, foscarnet administrat intravenos sau cidofovir administrat intravenos. Această definiție s-a aplicat infecției CMV actuale și medicamentului anti-CMV administrat cel mai recent.

Pacienții au fost stratificați în funcție de tipul de transplant (TCSH sau TOS) și de nivelurile ADN CMV de screening și apoi au fost randomizați într-un raport de 2:1 pentru a li se administra LIVTENCITY 400 mg de două ori pe zi sau TAI (ganciclovir, valganciclovir, foscarnet sau cidofovir) pentru o perioadă de tratament de 8 săptămâni și o fază de urmărire de 12 săptămâni.

Vârsta medie a pacienților studiului a fost de 53 de ani, iar majoritatea pacienților au fost de sex masculin (61%), aparțineau rasei cauziene (76%) și nu erau hispanici sau latino-americani (83%), cu distribuții similare între cele două brațe de tratament. Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt rezumate în tabelul 1 de mai jos.

Tabelul 1: Rezumat al caracteristicilor bolii la momentul inițial pentru populația studiată în studiul 303.

Caracteristică ^a	TAI (N=117)	LIVTENCITY 400mg de două ori pe zi(N=235)
Tratament TAI prealabil randomizării, n (%)^b		
Ganciclovir/valganciclovir	98 (84)	204 (87)
Foscarnet	18 (15)	27 (12)
Cidofovir	1 (1)	4 (2)
Tratament TAI ulterior randomizării, n (%)		
TCSH	48 (41)	93 (40)
TOS ^c	69 (59)	142 (60)
Rinichi ^d	32 (46)	74 (52)
Plămân ^d	22 (32)	40 (28)
Inimă ^d	9 (13)	14 (10)
Multiplu ^d	5 (7)	5 (4)
Ficat ^d	1 (1)	6 (4)



Pancreas ^d	0	2 (1)
Intestin ^d	0	1 (1)
Categoria de niveluri ADN CMV raportate de laboratorul central, n (%)^e		
Crescută	7 (6)	14 (6)
Intermediară	25 (21)	68 (29)
Redusă	85 (73)	153 (65)
Infecție CMV simptomatică la momentul inițial^f		
Nu	109 (93)	214 (91)
Da ^f	8 (7)	21 (9)
Sindrom CMV (doar TOS), n (%) ^{d,f,g}	7 (88)	10 (48)
Boala tisulară invazivă, n (%) ^{f, d, g}	1 (13)	12 (57)

CMV = citomegalovirus, ADN = acid dezoxiribonucleic, TCSH = transplant de celule stem hematopoietice, TAI = tratament anti-CMV atribuit de investigator, max = maximum, min = minimum, N = număr de pacienți, TOS = transplant de organe solide.

a - Valoarea inițială a fost definită ca fiind ultima valoare la sau înainte de data primei doze a tratamentului atribuit în cadrul studiului sau data randomizării pentru pacienții care nu au utilizat tratamentul atribuit în cadrul studiului.

b - Procentajele sunt bazate pe numărul de subiecți din setul randomizat din cadrul fiecărei coloane. Cel mai recent medicament anti-CMV, folosit pentru a confirma criteriile de eligibilitate refractară.

c - Cel mai recent transplant.

d - Procentajele sunt bazate pe numărul de pacienți din cadrul categoriei.

e - Încărcătura virală a fost definită pentru analiză în funcție de rezultatele de la momentul inițial ale qPCR de ADN CMV din plasmă, oferite de laboratorul central de specialitate, ca fiind crescută (≥ 91.000 UI/ml), intermediară (≥ 9.100 și < 91.000 UI/ml) și redusă (< 91.000 UI/ml).

f - Confirmat de Comitetul de evaluare a rezultatelor finale (EAC).

g - Pacienții ar putea avea sindrom CMV și boală tisulară invazivă.

Principalul criteriu de evaluare a eficacității a fost clearance-ul confirmat al viremiei CMV (concentrația plasmatică de ADN CMV sub limita inferioară de cuantificare (<LLOQ; adică < 137 UI/ml)) în săptămâna 8, indiferent dacă oricare dintre tratamentele atribuite în cadrul studiului a fost întrerupt înainte de sfârșitul celor 8 săptămâni de tratament stipulate. Criteriul-cheie secundar de evaluare a fost clearance-ul viremiei CMV și controlul simptomelor infecției CMV în săptămâna 8, cu menținerea acestui efect al tratamentului până în săptămâna 16 a studiului. Controlul simptomelor infecției cu CMV a fost definit ca fiind remisiunea sau ameliorarea bolii tisulare invazive sau a sindromului CMV la pacienții simptomatici la momentul inițial sau absența unor noi simptome pentru pacienții care erau asimptomatici la momentul inițial. Pentru criteriul principal de evaluare, LIVTENCITY a fost superior TAI (56% comparativ cu 24%, respectiv, $p < 0,001$).

Pentru criteriul-cheie secundar de evaluare, 19% dintre pacienți, comparativ cu 10% au obținut atât clearance-ul viremiei CMV, cât și controlul simptomelor infecției cu CMV în grupul de tratament cu LIVTENCITY și, respectiv, TAI ($p = 0,013$).

Tabelul 2: Analiza criteriilor-cheie principale și secundare de evaluare a eficacității (set randomizat) în studiul 303

	TAI (N=117) n (%)	LIVTENCITY 400 mg de două ori pe zi (N=235) n (%)
Criteriu principal de evaluare: răspuns cu privire la clearance-ul viremiei CMV în săptămâna 8		
Per total		
Respondenți	28 (24)	131 (56)
Diferența ajustată în proporția de respondenți (interval de încredere de 95%) ^a		32,8 (22,8, 42,7)
valoare p: ajustată ^a		< 0,001
Criteriu-cheie secundar de evaluare: obținerea clearance-ului viremiei CMV și controlul simptomelor infecției cu CMVb în săptămâna 8, cu menținere până în săptămâna 16^b		
Per total		
Respondenți	12 (10)	44 (19)
Diferența ajustată în proporția de respondenți (interval de încredere de 95%) ^a		9,45 (2,0, 16,9)
valoare p: ajustată ^a		0,013

ÎI= interval de încredere; CMV = citomegalovirus; TCSH = transplant de celule stem hematopoietice; TAI = tratament anti-CMV atribuit de investigator; N = număr de pacienți; TOS = transplant de organe solide.

a - Abordarea mediei ponderate Cochran-Mantel-Haenszel a fost utilizată pentru diferența ajustată în proporție (maribavir-TAI), intervalul de încredere de 95% corespunzător și valoarea p după ajustarea pentru tipul de transplant și nivelul plasmatic de ADN CMV la momentul inițial.

b - Controlul simptomelor infecției cu CMV a fost definit ca fiind remisiunea sau ameliorarea bolii tisulare invazive sau a sindromului CMV pentru pacienții simptomatici la momentul inițial sau absența unor noi simptome pentru pacienții care erau asimptomatici la momentul inițial.

Efectul tratamentului a fost consecvent pentru subgrupurile diferențiate în funcție de tipul de transplant, grupa de vârstă și prezența sindromului/infecției cu CMV la momentul inițial. Cu toate acestea, LIVTENCITY a fost mai puțin eficient la pacienții cu niveluri crescute de ADN CMV (≥ 50.000 UI/ml) și la pacienții cu absență a rezistenței genotipice.

Tabelul 3: Procentul de respondenți în cadrul Studiului 303 în funcție de subgroup

	TAI (N=117)		LIVTENCITY 400mg de două ori pe zi (N=235)	
	n/N	%	n/N	%
Tipul transplantului				
TOS	18/69	26	79/142	56
TCSH	10/48	21	52/93	56
Încărcătura virală inițială de ADN CMV				
Redusă	21/85	25	95/153	62
Intermediară/Crescută	7/32	22	36/82	44
Rezistența genotipică la alte medicamente anti CMV				
Da	14/69	20	76/121	63
Nu	11/34	32	42/96	44
Sindromul/infecția CMV la momentul inițial				
Da	1/8	13	10/21	48
Nu	27/109	25	121/214	57
Grupa de vârstă				

18 -44 ani	8/32	25	28/55	51
45 -64 ani	19/69	28	71/126	56
≥65 ani	1/16	6	32/54	59

CMV=citomegalovirus, ADN=acid dezoxiribonucleic, TCSH=transplant de celule stem hematopoietice, TOS=transplant de organe solide

Recurență

Criteriul secundar de evaluare a recurenței viremiei CMV a fost raportat la 57% dintre pacienții tratați cu maribavir și la 34% dintre pacienții tratați cu TAI. Dintre aceștia, 18% din grupul de tratament cu maribavir au prezentat recurență a viremiei CMV în timpul tratamentului, comparativ cu 12% din grupul cu TAI. Recurența viremiei CMV în timpul urmării a fost observată la 39% dintre pacienții din grupul de tratament cu maribavir și la 22% dintre pacienții din grupul TAI.

Mortalitatea generală: mortalitatea de toate cauzele a fost evaluată pentru întreaga perioadă de studiu. Un procentaj asemănător de subiecți din fiecare grup de tratament a decedat în timpul studiului (LIVTENCITY 11% [27/235]; IAT 11% [13/117]).

Profilul de siguranță

În studiul de fază 3, evenimentele adverse au fost colectate în timpul fazei de tratament și al fazei de monitorizare până în săptămâna 20 a studiului. Expunerile medii (DS) pentru LIVTENCITY au fost de 48,6 (13,82) de zile din maximum 60 de zile. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent, care au apărut la cel puțin 10% dintre pacienții din grupul de tratament cu LIVTENCITY au fost: tulburări de gust (46%), greață (21%), diaree (19%), vărsături (14%) și oboseală (12%). Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent au fost diareea (2%) și greața, scăderea în greutate, oboseala, creșterea concentrațiilor plasmatiche ale medicamentului imunosupresor administrat concomitent și vărsăturile (toate acestea au apărut la > 1%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) sau foarte rare ($< 1/10.000$).

Tabelul 4: Reacții adverse identificate la LIVTENCITY

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Disgeuzie*
	Frecvente	Cefalee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, vărsături
	Frecvente	Durere abdominală superioară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate
	Frecvente	Apetit alimentar scăzut
Investigații diagnostice	Frecvente	Concentrații plasmatiche crescute ale medicamentului imunosupresor administrat concomitent*, greutate scăzută

Descrierea reacțiilor adverse selectate*

Tulburări de gust

Tulburările de gust (alcătuite din termenii preferați raportați ageuzie, disgeuzie, hipogeuzie și tulburare de gust) au apărut la 46% dintre pacienții tratați cu LIVTENCITY. Aceste evenimente au dus rareori la întreruperea tratamentului cu LIVTENCITY (0,9%) și, pentru majoritatea pacienților, s-au remis în timp ce pacienții au continuat terapia (37%) sau într-o perioadă mediană de 7 zile (estimare Kaplan- Meier, interval de încredere de 95%: 4-8 zile) după întreruperea tratamentului.

Creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent

Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale medicamentului imunosupresor administrat concomitent (alcătuit din termenii preferați concentrații plasmaticice ale medicamentului imunosupresor administrat concomitent crescute și concentrații plasmaticice ale medicamentului administrat concomitent crescute) a apărut la 9% dintre pacienții tratați cu LIVTENCITY. LIVTENCITY are potențialul de a crește concentrațiile plasmaticice ale imunosupresoarelor care sunt substraturi ale CYP3A și/sau P-gp, cu intervale terapeutice înguste (incluzând tacrolimus, ciclosporină, sirolimus și everolimus).

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTELOR REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN AL DC LIVTENCITY - DCI MARIBAVIRUM

Avizul inițial al Comitetului pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) care a *stat la baza desemnării inițiale a medicamentului orfan în 2013* s-a bazat pe următoarele considerente:

- Intenția de a trata afecțiunea cu produsul medicamentos care conține maribavir a fost considerată justificată pe baza datelor preclinice care au demonstrat activitate anti-citomegalovirus in vitro și a datelor clinice timpurii care au arătat rezoluția serologică și clinică a infecției cu citomegalovirus la pacienți care nu răspundeau la tratamentul antiviral anterior;
- Afecțiunea este amenințătoare de viață din cauza complicațiilor precum pneumonita, hepatita, inflamația tractului gastrointestinal și respingerea acută a grefei la pacienții transplantați. Este principala cauză virală de morbiditate și mortalitate la pacienții cu transplant de celule stem umane sau de organe solide, provocând daune directe prin invazia virală a diferitelor organe și efecte indirecte asupra sistemului imunitar care cresc riscul apariției altor infecții și favorizează respingerea acută a grefei. Afecțiunea poate deveni cronic debilitantă în caz de dezvoltare a sechelelor pe termen lung în organele afectate și în caz de supraviețuire redusă a grefei;

- Afecțiunea a fost estimată a afecta aproximativ 2 din 10.000 de persoane pe an în Uniunea Europeană, la momentul depunerii cererii;
- În plus, deși metode satisfăcătoare de tratament pentru afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, solicitantul a furnizat justificări suficiente pentru ipoteza că produsul medicamentos care conține maribavir poate aduce un beneficiu semnificativ celor afectați. Compania a prezentat date clinice timpurii sub formă de rapoarte de caz, în care produsul a fost utilizat în tratament de ultimă instanță la pacienți care nu răspundeau la tratamentele antivirale anterioare. În acest context, maribavirul a condus la rezoluția serologică și clinică a infecției cu citomegalovirus la mai mult de jumătate dintre pacienții studiați, indicând potențialul său de a fi utilizat în formele afecțiunii care sunt rezistente la tratamentele antivirale autorizate în prezent. O dată confirmate aceste rezultate în studiile clinice, comisia a considerat că acest lucru constituie un avantaj clinic relevant pentru pacienții imunocompromiși afectați de boala citomegalovirusului.

După examinarea cererii la data de 16 septembrie 2022, Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane (COMP) a concluzionat că:

- Indicația terapeutică propusă se încadrează integral în aria afecțiunii orfane a produsului medicamentos orfan desemnat;
- Prevalența infecției cu citomegalovirus la pacienții cu imunitate celulară compromisă (denumită în continuare „afecțiunea”) a fost estimată la mai puțin de 5 la 10.000 de persoane, fiind concluzionată la 1 la 10.000 de persoane în Uniunea Europeană, la momentul revizuirii criteriilor de desemnare;
- Afecțiunea este amenințătoare de viață, din cauza dezvoltării frecvente a unor complicații acute severe, precum hepatită, pneumonită, colită, cistită hemoragică și encefalită. Boala diseminată poate fi rapid fatală, cu rate de mortalitate raportate de până la 80%;
- În prezent, nu există o metodă satisfăcătoare pentru tratarea întregii categorii de pacienți acoperiți de indicația terapeutică a medicamentului cu DC Livtency.

COMP, analizând informațiile prezentate de companie și pe baza articolului 5(12)(b) din Regulamentul (CE) nr. 141/2000, consideră următoarele:

- Criteriile de desemnare prevăzute în primul paragraf al articolului 3(1)(a) sunt îndeplinite;
- Criteriile de desemnare prevăzute în articolul 3(1)(b) sunt îndeplinite.

Comitetul pentru Produse Medicamentoase Orfane a recomandat ca medicamentul cu DC Livtency (maribavir), utilizat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus la pacienții cu imunitate celulară compromisă (EU/3/13/1133), să nu fie eliminat din Registrul Comunitar al Produselor Medicamentoase Orfane.



Evaluări HTA internaționale – prezentate în scop informativ

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, la data de 15 februarie 2023, ca urmare a evaluării medicamentului DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM) pentru indicația terapeutică: „*Livtency este indicat în tratamentul infecției și/sau bolii cu citomegalovirus (CMV) refractar (cu sau fără rezistență) la unul sau mai multe tratamente anterioare, inclusiv ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet, la pacienții adulți care au primit un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau un transplant de organ solid (TOS)*”, a emis aviz favorabil pentru rambursarea medicamentului. Comisia de Transparență, prin avizul favorabil de rambursare aprobat, a considerat că **beneficiul terapeutic** al tratamentului cu medicamentul cu DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM), pentru indicația de mai sus, este **important**.

Având în vedere:

- Nevoia medicală nesatisfăcută la pacienții adulți care au primit un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau un transplant de organ solid (TOS) și care suferă de o infecție și/sau boală cu CMV refractar (cu sau fără rezistență) la unul sau mai multe tratamente anterioare, inclusiv ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet;
- Eficacitatea LIVTENCITY (maribavir), demonstrată printr-o eliminare confirmată a viremiei cu CMV în săptămâna 8 la 33% dintre cazuri și menținerea răspunsului în săptămâna 16 la 10% dintre cazuri (studiul SOLSTICE);
- Efectul maribavirului ca tratament de ultimă instanță la pacienții tratați inițial cu terapii anti-CMV convenționale, dintre care 50% (N=11) au obținut eliminarea confirmată a viremiei cu CMV după 8 săptămâni de tratament;
- Profilul de tolerabilitate acceptabil, dar marcat de evenimente adverse precum disgeuzie de intensitate ușoară până la moderată, în general rezolvate spontan, și riscul de creștere a concentrației plasmatice a unor imunosupresoare în cazul co-administrării;
- Beneficiul aparent limitat în ceea ce privește îmbunătățirea virologică la populația refractară fără rezistență la tratamentele anterioare;
- Procentul redus de pacienți, cu menținerea răspunsului în săptămâna 16 după un tratament complet de 8 săptămâni și lipsa datelor privind durata tratamentului peste 8 săptămâni;
- Faptul că majoritatea pacienților incluși în studiu aveau o infecție asimptomatică cu CMV (91,8%), ceea ce limitează aplicabilitatea în tratamentul curativ al bolii cu CMV (doar 3,7% dintre pacienți în studiu);
- Riscul de apariție a rezistenței la maribavir în rândul pacienților refractari cu rezistență la tratamentele anti-CMV anterioare, 20% dintre aceștia dezvoltând rezistență la maribavir după 8 săptămâni de tratament;

Comisia pentru Transparență consideră că LIVTENCITY (maribavir) 200 mg, comprimate filmate, aduce o *îmbunătățire minoră a serviciului medical oferit (ASMR IV)* în strategia terapeutică actuală pentru pacienții care au primit un TCSH sau un TOS și care suferă de o infecție și/sau boală cu CMV refractar (cu sau fără rezistență) la unul sau mai multe tratamente anterioare, inclusiv ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet.

[NICE \(National Institute for Health and Care Excellence\)](#)

Conform ghidului de evaluare, TA860 publicat la data de 18 ianuarie 2023, **maribavir este recomandat**, conform autorizației de punere pe piață, ca *opțiune pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) refractar la tratamente precum cidofovir, foscarnet, ganciclovir sau valganciclovir, la adulții care au primit un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau un transplant de organ solid (TOS)*. Recomandarea este valabilă numai dacă medicamentul este furnizat conform acordului comercial al companiei.

După un transplant, pentru tratamentul infecțiilor cu CMV care nu răspund suficient de bine la terapie, opțiunile standard includ cidofovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir sau combinații ale acestora.

Dovezile clinice sugerează că maribavir elimină infecția cu CMV mai eficient decât tratamentul uzual, deși există incertitudini din cauza modului în care a fost realizat studiul.

Estimările privind raportul cost-eficacitate al maribavirului sunt, de asemenea, incerte. Totuși, acestea se încadrează la limita inferioară a intervalului considerat acceptabil de NICE pentru utilizarea adecvată a resurselor NHS. **Având în vedere opțiunile limitate de tratament disponibile în prezent, maribavir este recomandat.**

[SMC \(Scottish Medical Consortium\)](#)

Avizul SMC 2576 din 8 septembrie 2023 prezintă următoarele concluzii: pentru indicația terapeutică: *„pentru tratamentul infecției și/sau bolii cauzate de citomegalovirus (CMV) refractare (cu sau fără rezistență) la unul sau mai multe tratamente anterioare, inclusiv ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet, la pacienți adulți care au suferit un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau un transplant de organ solid (TOS). Trebuie să se țină cont de ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a agenților antivirali”*, **maribavir (Livtencity®) este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scotland.**

Într-un studiu de fază III, maribavir a îmbunătățit semnificativ eliminarea confirmată a viremiei cu CMV în săptămâna 8, comparativ cu terapia aleasă de investigator, la pacienții cu infecție refractară cu CMV care au suferit un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau un transplant de organ solid (TOS).

Avizul SMC ia în considerare beneficiile Schemelor de Acces pentru Pacienți (PAS) care îmbunătățesc cost-eficacitatea tratamentului cu maribavir. Această recomandare depinde de disponibilitatea continuă a acestor PAS în NHS Scotland sau de prețurile de listă care sunt echivalente sau mai mici.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform raportului de evaluare G22-41, emis la data de 24 februarie 2023, autoritățile de evaluare germane au concluzionat următoarele aspecte:

- Maribavir este un medicament orfan (Orphan Drug), fiind un medicament aprobat pentru tratamentul unei afecțiuni rare.
- Conform secțiunii 35a, alin. 1, teza 11 din Codul Social (SGB) V, beneficiul medical suplimentar al medicamentelor orfane este considerat deja demonstrat odată cu aprobarea lor.
- Comitetul Comun Federal (G-BA) a solicitat Institutului pentru Calitate și Eficiență în Îngrijirea Sănătății (IQWiG), conform secțiunii 35a, alin. 1, teza 11 din SGB V, să evalueze dosarul depus de compania farmaceutică exclusiv în ceea ce privește informațiile despre numărul pacienților din populația-țintă acoperită de asigurarea de sănătate obligatorie și costurile terapiei.
- Extinderea beneficiului suplimentar este evaluată de către G-BA. Din acest motiv, evaluarea beneficiului suplimentar nu este obiectul raportului.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Conform raportul G-BA publicat la data de 1 iunie 2023 s-a evaluat existența unui beneficiu suplimentar al maribavirului pentru indicația terapeutică: *„LIVTENCITY este indicat pentru tratamentul infecției și/sau bolii cauzate de citomegalovirus (CMV) refractar (cu sau fără rezistență) la unul sau mai multe tratamente anterioare, inclusiv ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet, la pacienții adulți care au suferit un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau un transplant de organ solid (TOS)”*, conform autorizației de punere pe piață din 9 noiembrie 2022.

Maribavirul este aprobat ca produs medicamentos pentru tratamentul bolilor rare în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind medicamentele orfane. În conformitate cu articolul 35a, alineatul 1, fraza 11, prima jumătate a frazei din SGB V, beneficiul medical suplimentar este considerat dovedit prin acordarea autorizației de punere pe piață.

Comitetul Federal Comun (G-BA) determină amploarea beneficiului suplimentar pentru numărul de pacienți și grupuri de pacienți pentru care există un beneficiu suplimentar terapeutic semnificativ, în conformitate cu capitolul 5, articolul 12, alineatul 1, punctul 1, fraza 2 din Regulamentul său de procedură (VerfO), în corelație cu articolul 5, alineatul 8 din AM-NutzenV, indicând relevanța dovezilor. Această cuantificare a beneficiului suplimentar se bazează pe criteriile stabilite în capitolul 5, articolul 5, alineatul 7, punctele 1 până la 4 din Regulamentul de procedură (VerfO).

Pentru indicație terapeutică de mai sus, compania farmaceutică a prezentat studiul multicentric, deschis, randomizat și controlat de fază III SHP620-303, care a permis aprobarea indicației. În acest studiu, maribavirul a fost

comparat cu terapia anti-CMV prescrisă medical, ce utilizează substanțele active ganciclovir, valganciclovir, cidofovir și foscarnet.

Pentru criteriul final „mortalitate generală”, nu s-a detectat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic între brațele studiului.

Criteriile finale „controlul infecției în săptămâna 8” și „menținerea controlului infecției în săptămâna 20” au arătat un avantaj semnificativ statistic al maribavirului.

În plus, nu au fost disponibile date utilizabile pentru criteriile finale legate de transplant și pentru cele din categoria calității vieții legate de sănătate.

Criteriul final „EA care a dus la întreruperea tratamentului de studiu” a arătat un avantaj semnificativ statistic al maribavirului. În ceea ce privește ratele totale ale „EA grave” și „EA severe”, nu s-a evidențiat un avantaj al maribavirului în evaluarea generală.

În evaluarea generală, se identifică **un indiciu pentru un beneficiu suplimentar minor al maribavirului.**

3. AVIZ DE DONAȚIE

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Takeda Pharmaceuticals SRL, a solicitat pentru evaluarea documentației din dosarul înregistrat cu numărul 12617/16.04.2024, aplicarea criteriilor de evaluare prevăzute în anexa nr. 1, tabelul nr. 5 din OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare.

Menționăm faptul că solicitantul a inclus în dosar următoarele documente:

- avizul de donație nr. 2328, eliberat de ANMDMR la data de 27.09.2024, și
- dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP, fiind reprezentată de procesele verbale de predare – primire semnate de către spitalele respective.

Conform RCP, doza recomandată de LIVTENCITY este de 400 mg (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi, rezultând o doză zilnică de 800 mg, timp de 8 săptămâni. Durata tratamentului poate să fie adaptată în funcție de caracteristicile clinice ale fiecărui pacient.

Luând în considerare dozele conform RCP, pentru a asigura *necesarul de tratament* cu DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate - cutie cu 1 flac. din PEID x 56 compr. film., pentru indicația terapeutică supusă evaluării, **pentru o perioada de minimum 12 luni, este nevoie de 4 cutii/pacient.**

În vederea evaluării documentației dosarului depus, SETS a solicitat atât Comisiei de Hematologie, prin adresa înregistrată la ANMDMR cu nr. 40425E/23.12.2024 și la MS cu nr. Reg1/30121/24.12.2024, și retrimisă prin poștă electronică în data de 08.01.2025, cât și Comisiei de Boli Infecțioase, prin adresa înregistrată la ANMDMR nr.



39217E/11.12.2024 și la MS cu nr. Reg2/39252/16.12.2024, și retrimisă prin poștă electronică în data de 20.12.2024, un punct de vedere privind populația eligibilă pentru tratamentul cu medicamentul cu DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM), pentru indicația terapeutică: „LIVTENCITY este indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS)”.

În urma solicitărilor, s-a primit răspuns din partea Comisiei de Hematologie, prin adresa înregistrată la ANM cu nr. 5981C/30.01.2025 și la MS cu nr. REG 1/30121/DGAM 8353/29.01.2025, conform căreia numărul de pacienți eligibili pentru tratamentul cu DCI Maribavirum este estimat la 30. De asemenea, Comisia precizează și faptul că aceștia sunt pacienții eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice iar la numărul acestora se adaugă și pacienții cu transplant de organe solide.

Ulterior, s-a primit răspuns și din partea Comisiei de Boli Infecțioase, prin adresa înregistrată la ANM cu nr. 9196/12.02.2025 și la MS cu nr. REG 2/39252/DGAM 8124/11.02.2025, în care se specifică faptul că aceasta nu deține date disponibile privind evaluarea populației eligibile pentru tratamentul cu DCI Maribavirum.

Având în vedere adresa reprezentantului autorizației de punere pe piață, înregistrată la ANM cu nr. 4286C/23.01.2025, privind completarea dosarului nr. 12617/16.04.2024, în care sunt prezentate datele furnizate de către unitățile sanitare referitoare la numărul necesar de pacienți eligibili pentru tratamentul cu DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM), pentru indicația terapeutică supusă evaluării, solicitantul a realizat donațiile, reprezentate de procesele verbale de predare – primire semnate de către spitalele respective, conform tabelului de mai jos:

Oraș	Unitate sanitară	Nr. pacienți solicitați de unitatea sanitară	Nr. pacienți agreeți de companie	Cutii donate LIVTENCITY 200 mg - Cutie cu 1 flac. din PEID x 56 compr. film.
Iași	Spital Clinic "Dr.C.I.Parhon"	5	4	16
Iași	Institutul Regional de Oncologie	3	2	8
București	Spitalul Clinic Colțea	4	3	12
București	Spitalul Clinic Fundeni SOT	3	3	12
București	Spitalul Clinic Fundeni HSCT	10	8	32
București	Spitalul Universitar de Urgență	10	4	16
Timișoara	Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Louis Țurcanu"	1	1	4
Total		36	25	100

Luând în considerare cele prezentate mai sus, populația eligibilă totală este de 36 de pacienți iar *minimum* de 50% din populația eligibilă înseamnă **18 pacienți**. Cu toate acestea, solicitantul a donat **100 de flacoane** pentru a asigura necesarul a **25 de pacienți, pentru o perioadă de minimum 12 luni**.



Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie - prezentat în scop informativ

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Takeda Pharmaceuticals SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM), pentru indicația terapeutică: „LIVTENCITY este indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS)”, este rambursat în 9 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, respectiv: Bulgaria, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Italia, Olanda, Spania și Ungaria.

Calculul costurilor terapiei - prezentat în scop informativ

Administrarea medicamentului LIVTENCITY trebuie inițiată de un medic cu experiență în tratamentul pacienților care au fost supuși unui transplant de organe solide sau unui transplant de celule stem hematopoietice.

Doze

Doza recomandată de LIVTENCITY este de 400 mg (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi, rezultând o doză zilnică de 800 mg, timp de 8 săptămâni. Durata tratamentului poate să fie adaptată în funcție de caracteristicile clinice ale fiecărui pacient.

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asocieră cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”, calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **un an calendaristic**.

Luând în considerare cele de mai sus, costul maxim al terapiei per pacient pentru o perioadă de un an calendaristic este prezentat în tabelul 6.

Tabelul 6: Cost terapie

LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate	Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	Cost terapie/pacient
Cutie cu 1 flac. din PEID x 28 compr. film.	34.094,85	1.217,67	272.758,08
Cutie cu 1 flac. din PEID x 56 compr. film.	68.118,86	1.216,40	272.473,6

Observație:

Menționăm faptul că, în calculul costurilor terapiei nu s-au luat în considerare și situațiile când sunt necesare ajustări ale dozelor întrucât nu deținem date disponibile din practica clinică națională referitoare la procentul de pacienți care ar necesita ajustări ale dozelor, conform precizărilor din RCP. Calculul costurilor terapiei s-a realizat pe baza dozelor recomandate a medicamentului evaluat, conform ordinului amintit anterior.

4. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 5 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi aprobate de către Agenția Europeană a Medicamentului cu statut de medicament orfan sau pentru terapie avansată

Criterii de evaluare	Punctaj
1. Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nicio metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu semnificativ celor care suferă de această acțiune sau DCI-uri noi aprobate pentru medicamentele pentru terapie avansată	70
2. Solicitantul prezintă pentru medicamentul orfan sau pentru medicamentul pentru terapie avansată unul din următoarele documente:	
a) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; b) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; c) autorizarea de folosire în tratamente de ultimă instanță în România pentru medicamentul evaluat pentru indicația depusă; d) avizul de donație eliberat de ANMDMR și dovada asigurării tratamentului cu medicamentul donat pentru o perioadă de minimum 12 luni, pentru indicația depusă, pentru o proporție de minimum 50% din populația eligibilă pentru tratament, conform RCP.	10
TOTAL	80

NOTĂ: DAPP poate să depună la dosarul de evaluare o estimare a populației eligibile corespunzătoare indicației medicamentului orfan sau pentru terapie avansată, cu indicarea surselor datelor depuse.

5. CONCLUZII

- Infecția cu citomegalovirus (CMV) este o infecție virală care rareori provoacă o boală evidentă. Virusul care cauzează CMV face parte din familia virusurilor herpetice și, la fel ca alte virusuri herpetice, poate deveni latent pentru o perioadă de timp și apoi se poate reactiva.
- Infecția primară cu CMV poate fi asimptomatică sau se poate manifesta ca o boală febrilă autolimitată la persoanele imunocompetente. Totuși, bolile grave cauzate de HCMV apar aproape exclusiv la persoanele cu sisteme imunitare compromise sau imature, inclusiv la receptorii de transplant, pacienții cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), pacienții cu cancer imunodeprimați și nou-născuții. Manifestările bolii includ retinită, colită, esofagită, pneumonie, hepatită și meningoencefalită.
- Prevalența infecției cu citomegalovirus la pacienții cu imunitate celulară compromisă a fost estimată la mai puțin de 5 la 10.000 de persoane.
- Deficitul de hormon de creștere (GHD) este o afecțiune rară. Aproximativ 1 din 4.000 până la 10.000 de copii suferă de GHD, iar aproximativ 1 din 10.000 de persoane prezintă GHD cu debut la vârsta adultă.
- Afecțiunea este amenințătoare de viață, din cauza dezvoltării frecvente a unor complicații acute severe, precum hepatită, pneumonită, colită, cistită hemoragică și encefalită. Boala diseminată poate fi rapid fatală, cu rate de mortalitate raportate de până la 80%;
- În plus, deși metode satisfăcătoare de tratament pentru afecțiune au fost autorizate în Uniunea Europeană, solicitantul a furnizat justificări suficiente pentru ipoteza că produsul medicamentos care conține maribavir poate aduce un beneficiu semnificativ celor afectați. Compania a prezentat date clinice timpurii sub formă de rapoarte de caz, în care produsul a fost utilizat în tratament de ultimă instanță la pacienți care nu răspundeau la tratamentele antivirale anterioare. În acest context, maribavirul a condus la rezoluția serologică și clinică a infecției cu citomegalovirus la mai mult de jumătate dintre pacienții studiați, indicând potențialul său de a fi utilizat în formele afecțiunii care sunt rezistente la tratamentele antivirale autorizate în prezent. O dată confirmate aceste rezultate în studiile clinice, comisia a considerat că acest lucru constituie un avantaj clinic relevant pentru pacienții imunocompromiși afectați de boala citomegalovirusului.
- LIVTENCITY (maribavirum) este un medicament orfan indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS).

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM)**, pentru indicația terapeutică: „LIVTENCITY este

indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS)”, întrunește punctajul de **incluere necondiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DC LIVTENCITY 200 mg comprimate filmate (DCI MARIBAVIRUM)**, pentru indicația terapeutică: „LIVTENCITY este indicat pentru tratamentul infecției cu citomegalovirus (CMV) și/sau bolii induse de citomegalovirus (CMV) care sunt refractare (cu sau fără rezistență) la una sau mai multe terapii anterioare, incluzând ganciclovir, valganciclovir, cidofovir sau foscarnet la pacienții adulți care au fost supuși unui transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) sau unui transplant de organe solide (TOS)”.

Referințe bibliografice:

- 1.RCP Livtency (*Livtency, INN-maribavir*)
- 2.EPAR Livtency (*LIVTENCITY - EPAR AR*)
- 3.DECIZIE COMP medicament orfan (*Orphan Maintenance Assessment Report - Livtency (maribavir)*)
- 4.Orphanet (*Orphanet: Livtency*)
- 5.NORD (*Cytomegalovirus Infection - Symptoms, Causes, Treatment | NORD*)
- 6.AVIZ HAS (*Haute Autorité de Santé - LIVTENCITY (maribavir) - Infection à CMV*)
7. NICE GUIDANCE (*Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant*)
- 8.AVIZ SMC (*maribavir-livtency-final-sept-2023-for-website.pdf*)
- 9.AVIZ IQWIG (*G22-41 - Maribavir - Bewertung gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V - Version 1.0*)
10. AVIZ G-BA (*Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Maribavir (Cytomegalievirus-Infektion (therapierefraktär)) - Gemeinsamer Bundesausschuss*)
11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459185/>
12. <https://www.nhs.uk/conditions/cytomegalovirus-cmv/>
13. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cmv/symptoms-causes/syc-20355358>

Raport finalizat în data de: 13.02.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU