



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: IMUNOGLOBULINA UMANA ANTI-CITOMEGALOVIRUS

INDICAȚIE: *Profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor, în special primitori de transplant*

Data depunerii dosarului

02.09.2024

Numărul dosarului

27850

PUNTAJ: 80



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: IMUNOGLOBULINA UMANA ANTI-CITOMEGALOVIRUS
1.2. DC: Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă
1.3 Cod ATC: J06BB09
1.4 Data eliberării APP: Ianuarie 2023
1.5. Deținătorul de APP: Biotest Pharma GmbH, Germania
1.6. Tip DCI: DCI nou
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Soluție perfuzabilă
Concentrație	100 U/ml
Calea de administrare	Administrare intravenoasă
Mărimea ambalajului	Cutie cu un flac. din sticlă cu 10 ml (1000 U) sol. perf.
	Cutie cu un flac. din sticlă cu 50 ml (5000 U) sol. perf.

- 1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr. AR 23048/14.12.2023, AR 23049/14.12.2023:

Mărimea ambalajului	Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă Cutie cu un flac. din sticlă cu 10 ml (1000 U) sol. perf.	Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă Cutie cu un flac. din sticlă cu 50 ml (5000 U) sol. perf.
Concentrație	100U/ml	100U/ml
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	1033.17 lei	4647.79 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	1033.17 lei	4647,79 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică:

Profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor, în special primitori de transplant.

Pentru profilaxia împotriva infecției cu CMV trebuie avută în vedere administrarea concomitentă a medicamentelor virostatice adecvate.



Doze și mod de administrare

Doze

Doza unică este de 1 ml per kg greutate corporală.

Administrarea trebuie începută în ziua transplantului. În caz de transplant de măduvă osoasă se va avea de asemenea în vedere o începere a profilaxiei cu cel mult 10 zile înainte de transplant, în special la pacienții seropozitivi pentru CMV. Trebuie administrat un număr total de cel puțin 6 doze unice la intervale de 2-3 săptămâni.

Copii și adolescenți

Doza la copii și adolescenți (0 – 18 ani) nu este diferită de cea de la adulți, având în vedere faptul că doza pentru fiecare indicație este stabilită în funcție de greutatea corporală și ajustată pe baza rezultatului clinic al bolilor menționate mai sus.

Insuficiență hepatică

Nu sunt disponibile dovezi cu privire la necesitatea ajustării dozei.

Insuficiență renală

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată clinic.

Vârstnici

Nicio ajustare a dozei, cu excepția cazului în care aceasta este justificată clinic.

Mod de administrare

Cytotect CP Biotest trebuie administrat prin perfuzie intravenoasă cu o viteză inițială de 0,08 ml/kg greutate corporală și oră timp de 10 minute. În caz de reacție adversă, trebuie redusă frecvența administrării sau perfuzia trebuie oprită. Dacă este bine tolerată, frecvența administrării poate fi crescută în mod gradual până la cel mult 0,8 ml/kg greutate corporală și oră pentru restul perfuziei.

Mecanism de acțiune

Cytotect CP Biotest este un medicament pe bază de imunoglobuline policlonale CMV-specifice care se leagă de antigenele de suprafață neutralizând astfel potențialul CMV de penetrare în celulele gazdă și prezentând particulele de CMV pentru fagocitoză. De asemenea, anticorpul Cytotect CP Biotest modulează și interacționează cu celulele imunitare (celule dendritice, monocite, celule B și T) exercitând un echilibru imunologic pozitiv pe lângă inhibarea virostatică a replicării CMV.

Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață, Primum Healthcare SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI IMUNOGLOBULINA UMANA ANTI-CITOMEGALOVIRUS și DC Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică: „*Profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor, în special primitori de transplant*”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 8 din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și

completările ulterioare, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi derivate plasmatice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică” .

Infecția cu citomegalovirus la primitorii de transplant

Citomegalovirusul (CMV) este un herpes virus omniprezent, care infectează până la 60-100% dintre oameni la vârsta adultă și este unul dintre principalii agenți implicați în complicațiile infecțioase după transplant. CMV, similar altor virusuri herpetice, produce o infecție latentă după infecția inițială. La gazda imunocompetentă, infecția inițială este în general asimptomatică, dar se poate prezenta ca un sindrom febril nespecific, asemănător gripei sau asemănător mononucleozei. În cazuri rare infecția se prezintă ca un sindrom sistemic care afectează multe organe. În plus, adulții imunocompetenți pot prezenta un sindrom clinic mai târziu în viață din cauza reactivării virusului latent sau din cauza unei noi infecții cu o altă tulpină virală. Boala cauzată de CMV post-transplant apare din cauza transmiterii virusului de la organul transplantat, din cauza reactivării infecției latente, sau după o infecție primară la pacienții cu transplant, seronegativi.

Infecția și boala cu CMV pot fi definite după cum urmează:

- infecție latentă - după răspunsul imun inițial, virusul persistă într-o stare latentă în principal în celulele liniei mieloide și folosește diverse mecanisme pentru a se sustrage sistemului imunitar și pentru a supraviețui.
- infecție activă - prezența replicării virale, diagnosticată prin: creșterea virusului in vitro, prin descoperirea incluziunilor intracitoplasmice și intranucleare, care sunt caracteristici ale virusului, prin identificarea virală prin colorarea țesuturilor materialului de biopsie, prin descoperirea dovezilor replicării virale detectate prin analiza antigenemiei sau prin metode moleculare.
- boala - dovada unei infecții cu simptome atribuite acesteia.
 - sindrom viral - prezența semnelor și simptomelor bolii și confirmarea replicării virale în sângele periferic (detectat prin test de antigenemie sau tehnici moleculare).
 - boală invazivă - prezența unor simptome specifice într-un organ țintă și constatări histologice care demonstrează efectul citopatic al virusului în țesut. În aceste cazuri, pot exista sau nu dovezi de replicare virală în sângele periferic.

Cel mai frecvent tablou clinic la gazda transplantată este un sindrom viral caracterizat de febră și stare generală de rău, precum și leucopenie, trombocitopenie și enzime hepatice crescute. Aceste semne apar din a treia până la a patra săptămână, cu un vârf din a șasea până la a 16-a săptămână și devin rare după a șasea lună. Sunt frecvente simptomele tractului digestiv superior și în principal durerea. Diareea, care conține ocazional sânge, este mai puțin frecventă și sugerează o afectare a colonului. Simptomele respiratorii indică o boală mai gravă și pot necesita internarea în unitatea de terapie intensivă. Hepatita clinică, meningoencefalita, pancreatita și miocardita sunt rare. Spre deosebire de ceea ce prezintă pacienții infectați cu HIV, corioretinita este foarte rară la pacienții transplantați.



Apariția bolii cauzate de CMV la pacienții transplantați fără profilaxie variază în funcție de tipul de transplant, de potrivirea serologică dintre donator și primitor, de medicamentele imunosupresoare utilizate, de factori suplimentari de risc. Factorii de risc suplimentari includ imunosupresia intensă (determinată pe baza protocolului imunosupresor recomandat de centrul de transplant și a medicamentelor și dozelor utilizate), utilizarea anticorpilor care epuizează limfocite (cum ar fi globulina antitimocitară (ATG)), respingerea acută, vârsta înaintată a donatorului și/sau a primitorului, nepotrivire HLA, alte infecții concomitente (cum ar fi cu virusul herpes 6 sau 7) și polimorfisme genetice. În transplantul de celule stem hematopoietice, riscul de îmbolnăvire este de asemenea mai mare atât la primitorii seropozitivi, indiferent de statutul serologic al donatorului, cât și în prezența bolii greșă contra gazdă.

Incidența este mai mare la pacienții supuși transplantului pulmonar sau inimă-plămân (o incidență de 50-75%) și la pacienții supuși transplantului de pancreas sau rinichi-pancreas (o incidență de aproximativ 50%). În cazul transplantului de plămâni, pe lângă morbiditatea și mortalitatea directă, infecția cu CMV a fost asociată cu episoade de respingere acută precum și cu disfuncția cronică a alogrefei, care este principalul factor limitator pentru succesul pe termen lung al transplantului pulmonar. Incidența CMV este între 9 și 23% după transplantul de inimă, între 22 și 29% după transplantul de ficat și între 8 și 32% după transplantul de rinichi. Treizeci la sută dintre pacienții supuși transplantului alogen de celule stem hematopoietice și aproximativ 5% dintre pacienții supuși transplantului autolog de celule stem hematopoietice dezvoltă boala CMV.

În transplantul de organe solide, cel mai mare factor de risc pentru boala CMV este nepotrivirea serologică între donator și primitor (primitorul este CMV seronegativ și donatorul este seropozitiv, CMV D+/R-). În plus, transplantul CMV D+/R+ și transplantul CMV D-/R+ sunt considerate a fi cu risc intermediar pentru dezvoltarea bolii, iar transplantul CMV D-/R- este considerat cu risc scăzut, < 5%.

În cazul transplantului de celule stem hematopoietice, infecția apare de obicei în primele 30 de zile după transplant și în prezența bolii greșă contra gazdă. Mortalitatea la pacienții care dezvoltă pneumonie sau boală diseminată poate ajunge la 90%.

În transplantul de organe solide boala cauzată de CMV apare în principal între 30 și 90 de zile după transplant și este rară după 180 de zile. Debutul poate fi întârziat atunci când se utilizează profilaxia antivirală.

Efectele nocive ale CMV la primitorii de transplant rezultă din efectul citopatic direct al virusului asupra diferitelor organe și sisteme, provocând în principal pneumonie, boli ale tractului gastrointestinal, hepatită, encefalită și retinită.

Boala CMV are un impact major asupra morbidității și mortalității la pacienții cu transplant. Mai mult, boala contribuie foarte mult la utilizarea sporită a resurselor diagnostice și terapeutice și la costul total al transplantului. Infecția cu CMV poate avea de asemenea, efecte indirecte (evocate pentru prima dată în anul 1989 de către Robert H. Rubin) care influențează disfuncția grefei, accelerează ateroscleroza arterei coronare și cresc riscul altor infecții oportuniste.



Prevenirea infecției cu citomegalovirus

În ciuda progreselor în medicina transplantului, infecția cu CMV continuă să fie o provocare pentru pacienții cu transplant, datorită capacității acestui virus de a se reactiva atunci când starea imunitară a gazdei este excesiv de suprimată.

Citomegalovirusul (CMV) este responsabil de o morbiditate semnificativă după transplantul de organe solide și transplantul de celule hematopietice. Deoarece nu este posibilă evitarea infecției cu CMV la primitorii de transplant și utilizarea preferențială a donatorilor seronegativi CMV nu este fezabilă în mod obișnuit, sunt necesare strategii de prevenire pentru a atenua riscul infecției cu CMV. În plus, niciun antiviral actual nu elimină virusul latent, necesitând monitorizare continuă și/sau prevenire pentru pacienții cu risc după transplant.

Există două strategii pentru prevenirea CMV după transplantul de organe solide: profilaxia universală și terapia preventivă. Profilaxia universală se bazează pe administrarea terapiei antivirale tuturor primitorilor de transplant cu risc (cu excepția D-/R-) timp de 3-12 luni, în funcție de tipul de transplant și de statusul serologic. Se recomandă o perioadă de 6 luni de profilaxie pentru pacienții cu transplant renal D+/R- și pentru pacienții cu transplant renal seropozitiv cărora li s-a administrat terapie de inducție cu anticorpi policlonali, în timp ce o perioadă de 3 luni de profilaxie este recomandată pacienților cu transplant de rinichi care nu au primit agenți de depleție a celulelor T. La pacienții cu transplant hepatic se recomandă o perioadă de 3-6 luni de profilaxie. În schimb, pentru pacienții cu transplant pulmonar se recomandă o durată mai lungă a profilaxiei (până la 1 an). Valganciclovirul (VGCV) este de obicei utilizat în această situație. În perioada imediată post-transplant, ganciclovirul intravenos (GCV) poate fi administrat timp de câteva zile înainte de a fi înlocuit cu VGCV oral. Profilaxia este destul de ușor de implementat. Apar cazuri foarte rare de replicare/infecție precoce cu CMV. În schimb, infecția/boala tardivă cu CMV după încheierea profilaxiei este frecventă.

Strategia preventivă se bazează pe monitorizarea săptămânală a Citomegalovirus (CMV) ADN în sânge și inițierea terapiei antivirale atunci când încărcătura virală este peste un prag predeterminat. Terapia preventivă nu are ca scop prevenirea infecției, ci mai degrabă prevenirea bolii. Este nevoie de o logistică mai complicată, ceea ce face ca această strategie să fie mai dificil de implementat în centrele cu un număr mare de transplanturi. Replicarea/infecția precoce cu CMV este frecventă. VGCV este cel mai frecvent antiviral utilizat pentru tratament. Ambele strategii previn boala CMV. Cu toate acestea, efectul terapiei preventive asupra efectelor indirecte ale CMV este incert, inclusiv asupra prevenirii infecțiilor oportuniste. Într-un studiu recent care a evaluat strategiile de prevenire din 224 de centre de transplant, s-a arătat că profilaxia universală este utilizată în 90% din centre la pacienții cu transplant de organe solide D+/R-. Pacienții cu transplant de rinichi și inimă sunt tratați în cea mai mare proporție pe o perioadă de 6 luni, iar pacienților cu transplant pulmonar li se administrează profilaxie timp de 12 luni. Aproximativ 50% dintre pacienții cu transplant hepatic au fost tratați timp de 3 luni și 50% timp de 6 luni. Dintre pacienții CMV seropozitivi, 50% dintre centre folosesc o strategie de profilaxie, în timp ce ceilalți preferă o strategie



preventivă. La pacienții cu transplant hepatic, terapia preventivă este preferată la pacienții seropozitivi. VGCV este cel mai anti-CMV medicament utilizat pentru a preveni CMV după transplantul de organe solide. Principalul efect secundar raportat este mielotoxicitatea indusă de VGCV, care poate duce la întreruperea acestuia la cel puțin 10% dintre pacienți.

Letemovirul s-a dovedit la fel de eficient ca VGCV cu mai puține efecte secundare hematologice, având mielotoxicitate redusă. Letemovir este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice și în tratamentul profilactic al bolii induse de CMV la adulții CMV-seronegativi la care s-a efectuat un transplant de rinichi de la un donator CMV-seropozitiv [D+/R-].

Foscarnet, analog de pirofosfat care se leagă reversibil de ADN polimeraza, poate fi utilizat ca terapie preventivă în transplantul de celule hematopietice sau ca tratament pentru boala CMV în transplantul de celule hematopietice sau transplant de organe solide pentru a evita efectele mielosupresoare ale ganciclovirului/valganciclovirului. Cel mai frecvent eveniment advers este nefrotoxicitatea cauzată atât de toxicitatea tubului renal, cât și de formarea nefropatiei cristaline. Alte evenimente adverse sunt reprezentate de anomalii electrolitice, convulsii, ulcerării genitale, anemie și greață.

Cidofovirul este un analog nucleotidic care inhibă ADN polimeraza CMV, încetinind sinteza ADN-ului și destabilizând ADN-ul viral. Cidofovirul este un agent de linia a doua pentru tratamentul CMV și un agent de linia a treia pentru prevenirea CMV la pacienții cu transplant de celule hematopietice. Este un agent de tratament de linia a treia la primitorii de transplant de organe solide, dar nu este recomandat pentru profilaxie la această populație. Nefrotoxicitatea limitează utilizarea sa în primul rând la pacienții intoleranți la alte medicamente sau cu infecții rezistente sau refractare.

Imunoglobulina umană anti-citomegalovirus (CMV-IG) a fost investigată în diferite contexte, inclusiv profilaxia CMV la pacienții care au primit transplant de organe solide și celule stem. Datele din studiile clinice au demonstrat că prevenirea infecției CMV utilizând CMV-IG în combinație cu antivirale este eficientă și sigură. Utilizarea CMV-IG la pacienții supuși transplantului de organe solide a demonstrat în majoritatea studiilor că oferă o protecție suplimentară în prevenirea infecției cu CMV în comparație cu loturile martor. În transplantul renal, profilaxia infecției CMV cu CMV-IG a redus incidența infecției cu CMV de la 41,7% (grupul de control) la 21,1% (grupul imunoglobulina umană anti-citomegalovirus). În transplantul pulmonar incidența bolii CMV a fost redusă de la 43,3% (grupul martor) la 13,2% (grupul imunoglobulina umană anti-citomegalovirus), iar în transplantul de măduvă osoasă, incidența pneumonitei interstițiale a fost redusă de la 26,1% la 3,8%.

De asemenea, profilaxia CMV cu CMV-IG în comparație cu schemele de profilaxie fără CMV-IG a fost asociată cu o incidență semnificativ redusă a sindromului de bronșiolită obliterantă după transplantul pulmonar, cu rate

foarte scăzute de tulburare limfoproliferativă post-transplant pulmonar, cu reducerea ratei de respingere acută a grefei și reducerea vasculopatiei alogrefei cardiace după transplantul de inimă.

Tratamentul infecției cu CMV

Tratamentul infecției cu CMV la pacienții cu transplant se bazează în principal pe VGCV oral (900 mg de două ori pe zi, cu ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei) sau GCV intravenos (5 mg/kg de două ori pe zi, cu ajustarea dozelor în funcție de clearance-ul creatininei). GCV intravenos este recomandat în caz de boală care pune în pericol vederea sau viața, încărcătură virală foarte mare sau absorbție gastrointestinală inadecvată. CMV-ADN în sânge trebuie monitorizat săptămânal pentru a detecta CMV refractar/rezistent. Tratamentul este recomandat până la rezoluția simptomelor clinice și până la obținerea clearance-ului virusologic (sau a rezultatelor foarte scăzute cu teste ultrasensibile) pe una sau două probe obținute la intervale de 1 săptămână. Durata minimă a terapiei este de 2 săptămâni.

Pentru tratamentul infecției rezistente/refractare a fost aprobat maribavirul 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 sau unui transplant de organe solide.

Eficacitatea și siguranță clinică a Imunoglobulinei umane anti-citomegalovirus

Eficacitatea clinică a Ig anti-CMV a fost investigată în diferite situații, inclusiv la pacienți cărora li s-au administrat transplanturi de organe solide și celule stem. În transplantul renal, Ig anti-CMV au redus incidența infecției cu CMV de la 41,7 % (grupul de control) la 21,1 % (grupul cu Cytotect). Alte exemple includ transplantul pulmonar, în care incidența bolii provocate de CMV a fost redusă de la 43,3 % (grupul de control) la 13,2 % (grupul cu Cytotect) și transplantul de măduvă osoasă, în care incidența pneumonitei interstițiale a fost redusă de la 26,1 % la 3,8 %.

Transplantul renal

Un studiu prospectiv, randomizat, controlat a investigat eficacitatea profilaxiei cu hiperimunoglobuline pentru infecția cu CMV la pacienții cu transplant renal. Au fost înrolați 74 pacienți cărora li s-a administrat un rinichi de la cadavru pentru prima dată. Perioada medie de urmărire a fost de 45 luni. Pacienților li s-a administrat un regim imunosupresor care a constat în administrarea de metilprednisolon și ciclosporină A. În grupul de tratament, 38 de pacienți au primit o doză de Cytotect de 2 ml/kg i.v. imediat înaintea transplantului și apoi în zilele 1, 2, 4, 18, 32, 46, 60, 74 și 88 după transplant. Grupul de control a cuprins 36 pacienți cărora nu li s-a administrat Cytotect. În grupul de tratament, în total 8/38 pacienți (21,1 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 5/38 pacienți (13,2 %) au dezvoltat boală provocată de CMV, în timp ce în grupul de control, 15/36 pacienți (41,7 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 6/36 pacienți (16,7 %) au dezvoltat boală provocată de CMV.



Copii și adolescenți

Un studiu retrospectiv a investigat eficacitatea și siguranța aciclovirului în asociere cu profilaxia cu Cytotect și tratamentul precoce cu ganciclovir la pacienți copii și adolescenți cu transplant renal și risc crescut de infecție cu CMV (79 pacienți cu vârsta medie $14,1 \pm 4,9$ ani, interval 2,5 – 20). Perioada minimă de urmărire a fost de 12 luni. Regimul imunosupresor a inclus ciclosporină A și steroizi, la care s-a adăugat azatioprină la 4 pacienți care au primit un rinichi de la donator viu. Episoadele de rejecție acută au fost tratate prin administrare i.v. intermitentă de metilprednisolon. La 39 pacienți R- s-a administrat Cytotect 150 mg/kg în prima zi după intervenția chirurgicală, 100 mg/kg în zilele 15 și 30 și 50 mg/kg în zilele 45, 60 și 120 după transplant și administrarea orală de aciclovir. Un număr de 40 pacienți R+ au primit numai aciclovir oral în același dozaj ca și pacienții R-. În prezența infecției cu CMV, s-a administrat ganciclovir 10 mg/kg greutate corporală per zi i.v. timp de cel puțin 2 săptămâni, sau până la obținerea antigenemiei negative. În grupul R- la care s-a administrat tratament cu Cytotect, din 33 primitori CMV-seronegativi (R-) cărora li s-a administrat grefa de la un donator CMV-seropozitiv (D+), 18 (54,5 %) au dezvoltat infecție cu CMV iar 6 primitori CMV seronegativi (R-) cărora li s-a administrat grefa de la un donator CMV-negativ, nu au dezvoltat nicio infecție. În grupul R+ care a primit numai aciclovir, din 28 CMV R +, care au primit o grea de la un CMV D+, 11 (39,3 %) au dezvoltat infecție cu CMV iar din 12 R +, care au primit o grea de la un donator CMV D-donor, un primitor a dezvoltat infecție cu CMV (8,3 %).

Transplant cardiac

Un studiu retrospectiv, comparativ, în regim deschis, a investigat profilaxia combinată cu Cytotect și ganciclovir comparativ cu Cytotect în monoterapie la 207 primitori adulți de transplant cardiac cu risc crescut (vârsta medie 52,2 ani) care au primit alogrefă de la donatori seropozitivi (D+/R-). Toți pacienții au primit globulină policlonală antitimocitară de iepure ca tratament de inducție. S-au utilizat ciclosporină A, azatioprină și prednison ca tratament imunosupresor de întreținere. Episoadele de rejecție acută de alogrefă au fost tratate cu un bolus zilnic de prednison timp de 3 zile consecutive. În grupul A 96 de pacienți au primit Cytotect în monoterapie iar în grupul B 111 pacienți au primit Cytotect și ganciclovir. S-a administrat Cytotect 100 mg/kg i.v. înainte de transplant și în zilele postoperatorii 1, 7, 14, 21 și 28. Pacienții cu boală cu CMV au fost tratați cu ganciclovir timp de 21 de zile în asociere cu o reducere a tratamentului imunosupresor. În plus s-a administrat Cytotect la intervale săptămânale. În grupul A 53,1 % au dezvoltat infecție cu CMV și 32,3 % (31/96 pacienți) au dezvoltat boală provocată de CMV. În grupul B 65,8 % au dezvoltat infecție cu CMV și 11,7 % (13/111 pacienți) au dezvoltat boală provocată de CMV. Patru decese asociate cu CMV au fost observate în grupul A; 3 pacienți au decedat de septicemie severă cu CMV și 1 pacient a decedat de encefalită cu CMV. Nu au fost observate decese asociate cu CMV în grupul B, ceea ce reflectă un beneficiu semnificativ statistic al profilaxiei asociate cu Cytotect și ganciclovir comparativ cu Cytotect în monoterapie ($P = 0.0326$).

Un studiu în regim deschis, cu un centru unic, a investigat imunizarea pasivă împotriva CMV la primitorii adulți de alogrefă (146 pacienți cărora li s-a efectuat transplant cardiac între 1984 și 1991, cu vârsta mediană de 47 ani). Perioada de urmărire a fost cuprinsă între 13 și 73 luni (mediană de 43 luni). Imunosupresia de întreținere a constat în ciclosporină A și prednison. Azatioprina a fost adăugată la acest regim terapeutic la 11 pacienți ca urmare a rejecției recurente în cadrul primului an. În grupul de tratament 65 pacienți CMV (R-) au primit Cytotect 150 mg/kg în timpul intervenției chirurgicale și Cytotect 100 mg/kg în zilele 2, 7, 14, 28, 42, 56 și 72 după transplant, în timp ce grupul de control a cuprins 81 pacienți CMV (R+) cărora nu li s-a administrat profilaxie împotriva infecției cu CMV. În grupul de tratament 21/65 (R-) pacienți (32,3 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 11/65 (R-) pacienți (16,9 %) au dezvoltat boală provocată de CMV. În grupul de control 40/81 (R+) pacienți (49,4 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 10/81 (R+) pacienți (12,3 %) au dezvoltat boală provocată de CMV.

Transplant pulmonar

Un studiu retrospectiv cu centru unic, a investigat imunoglobulinele anti-CMV pentru profilaxia și tratamentul infecției cu CMV (au fost analizați 156 pacienți adulți cărora li s-a efectuat un transplant pulmonar între 2007 și 2011 cu vârsta medie de 52 ani (interval 17-67 ani)). Durata mediană de urmărire a fost de 19,2 luni. Toți pacienții au primit tratament de inducție cu basiliximab și imunosupresie triplă (tacrolimus, mofetil de micofenolat, metilprednisolon urmat de prednisolon). Tratamentul cu ganciclovir i.v. a fost început la toți pacienții cu risc (D+/R- sau R+) în timpul primei săptămâni post-transplant. În grupul de tratament la 23 pacienți D+/R- s-a administrat Cytotect 2 ml/kg în zilele 1, 4, 8, 15, și 30 post-transplant, apoi lunar pentru un alt an și valganciclovir timp de 6 luni. În grupul de control, la 133 pacienți R+ s-a administrat valganciclovir timp de 3 luni. În grupul de tratament, 14/23 pacienți (D+/R-) (61 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 4/23 pacienți (D+/R-) (17,4 %) au avut boală provocată de CMV, în timp ce în grupul de control 46/133 pacienți (R+) (35 %) au dezvoltat infecție cu CMV și 6/133 (R+) pacienți (4 %) au dezvoltat boală provocată de CMV. Mortalitatea a apărut la 4/23 pacienți (D+R-) (17,4 %) în grupul de tratament și 40/133 pacienți (R+) (30 %) în grupul de control.

Un studiu comparativ retrospectiv a investigat profilaxia combinată anti-CMV după transplantul pulmonar la 68 pacienți adulți cu transplant pulmonar (vârsta medie 55,8 ani în grupul de tratament și 49,2 ani în grupul de control) cu alogrefă CMV seropozitivă. Perioada de urmărire mediană a fost de 16,5 luni în grupul de control (5,3 – 69,5 luni) și 23,8 luni în grupul de studiu (11,9 – 35 luni). În grupul de control, la 30 pacienți (cu un transplant efectuat între 1994 și 2000) s-a administrat ganciclovir în monoterapie în primele 3 luni post-operatorii, în grupul de tratament la 38 pacienți (cu un transplant efectuat între 2000 și 2004) s-a administrat tratament suplimentar cu Cytotect 1 ml/kg în 7 doze în prima lună post-transplant.

Tabelul 1: rezultatele studiului

	Grupul de tratament (ganciclovir + Cytotect) (N = 38)	Grupul de control (ganciclovir în monoterapie) (N = 30)
Supraviețuirea la 1 an	81,6 %	63,3 %
Supraviețuirea la 3 ani	71,5 %	40 %
Absența simptomelor timp de 1 an până la reactivarea CMV sau o nouă infecție	71,5 %	51,1 %
Absența simptomelor timp de 3 ani până la reactivarea CMV sau o nouă infecție	66,4 %	30 %
Dezvoltarea bolii provocate de CMV în timpul perioadei de urmărire	13,2 %	43,3 %
Dezvoltarea pneumonitei cu CMV	13,2 %	33,3 %
Apariția sindromului CMV	0 %	10 %
Absența sindromului de bronșiolită obliterantă (SBO) timp de 1 an	91,0 %	69,7 %
Absența SBO timp de 3 ani	82 %	54,3 %
Deces corelat cu CMV	0 %	16,7 %

Transplant de măduvă osoasă (TMO)

Un studiu comparativ randomizat a investigat utilizarea intravenoasă a hiperimmunoglobulinei în prevenirea infecției cu CMV la 49 pacienți adulți cu leucemie cărora li s-a administrat TMO alogenic de la frați sau surori HLA-compatibili (vârsta medie 22 ani (Cytotect) și 22,5 ani (control)). Perioada de urmărire a fost de 110 zile. Toți pacienții au fost supuși tratamentului cu ciclofosamidă și iradierii totale a corpului. În grupul de tratament, la 26 pacienți s-a administrat Cytotect 1 ml/kg, în grupul de control la 23 pacienți s-a administrat imunoglobulină normală 2 ml/kg în ziua -7, și în zilele 13, 33, 73 și 93 după TMO. În primele 110 zile după TMO, 1/26 pacienți (4 %) au dezvoltat pneumonită interstițială legată de CMV în grupul de tratament și 6/23 pacienți (26 %) în grupul de control. Doi pacienți în grupul tratat cu Cytotect au dezvoltat pneumonită interstițială legată de CMV după oprirea tratamentului (zilele 143 și 153).

Un studiu în regim deschis, necomparativ a investigat reducerea bolii CMV prin profilaxia cu hiperimmunoglobulină anti-CMV în asociere cu aciclovir pe cale orală la 93 adulți care au primit TMO (vârsta mediană 22 ani, interval 1-49 ani). S-a raportat BGcG (boala grefă contra gazdă) acută la 43 (48,3 %) (gradul < II), 18 (20,2 %) (gradul II) și 28 (34,3 %) (gradul III-IV) pacienți. Iradierea totală a corpului a fost aplicată în schemă fracționată în zilele -3 și -1. Cytotect 100 mg/kg a fost administrat de două ori înainte de TMO și apoi la interval de trei săptămâni până în ziua 100 post TMO. 11/93 pacienți (11,8 %) au prezentat dovezi ale infecției cu CMV; dintre aceștia, 6 pacienți au dezvoltat infecție cu CMV în perioada în care au primit profilaxie cu hiperimmunoglobulină anti-CMV și la 5 pacienți virusul s-a reactivat după oprirea administrării Cytotect. Dintre pacienții care au dezvoltat BGcG severă,

10/38 pacienți (26,2 %) au dezvoltat infecție cu CMV, spre deosebire de numai 1/55 pacienți (1,8 %) care au prezentat BGcG ușoară.

Rezultatele meta-analizelor

Meta-analizele datelor din literatură cu privire la eficacitatea clinică au fost efectuate pentru a analiza toate datele publicate cu Cytotect în profilaxie pentru indicația aprobată, independent de design-ul studiului acestora. Rata infecției cu CMV a fost determinată ca parametru analizat pentru criteriul final de eficacitate principal. O meta-analiză acoperă toate studiile independent de tipul de transplant și una acoperă numai transplantele cu organe solide (transplantul de măduvă osoasă/leucemie nu este inclus); rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2: Rezultatele meta-analizelor:

	Cytotect n/N % Î 95 % Clopper-Pearson	Grup de control: n/N % Î 95 % Clopper-Pearson
Meta-analiză (toate indicațiile)	422/1137 37,1 % 34,3 % – 40,0 %	286/637 44,9 % 41,0 % – 48,9 %
Test chi-pătrat bilateral: valoare p = 0,001		
Meta-analiză (transplanturi renale, cardiace și pulmonare)	390/969 40,2 % 37,1 % – 43,4 %	283/603 46,9 % 42,9 % – 51,0 %
Test chi-pătrat bilateral: valoare p = 0,009		

În ambele analize, s-a observat o reducere semnificativă a infecției cu CMV la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu Cytotect. Incluzând toate indicațiile, rata infecției cu CMV a fost redusă de la 44,9 % la pacienții din grupul de control la 37,1 % la pacienții din grupul cu Cytotect (p = 0,001). Luând în considerare numai transplantele renale, cardiace și pulmonare, reducerea a fost de 46,9 % până la 40,2 % la toți pacienții (p = 0,009).

2. CONSIDERAȚII GENERALE PRIVIND TRATAMENTUL UNEI BOLI RARE CU DERIVATE PLASMATICE

Deși poate fi dificil și complex, transplantul de organe este adesea cel mai bun sau singurul tratament pentru insuficiența de organ în stadiu terminal.

În anul 2022, au existat un total de 157.494 de transplanturi de organe în întreaga lume, rinichiul fiind cel mai transplantat organ, urmat de ficat și inimă. Transplantul de rinichi a reprezentat la nivelul anului 2022 aproximativ 65% din transplanturile de organe. Deși boala renală în stadiu terminal poate fi tratată prin alte mijloace, cum ar fi dializa, transplantul de rinichi este în mare măsură privit ca cea mai bună opțiune de tratament. Majoritatea



transplanturilor de rinichi se fac în America și în Europa unde există un număr mai mare de donatori și un acces mai bun la astfel de proceduri.

În Europa, Spania a avut cea mai mare rată de transplanturi de organe în anul 2022: 112,4 transplanturi la un milion de locuitori. Această rată a crescut cu aproximativ un număr de 13 transplanturi față de anul 2021, reprezentând și cea mai mare creștere a ratei din Europa. Belgia a urmat în anul 2022, cu a doua cea mai mare rată: 81,8 transplanturi la un milion de locuitori.

În România, rata procedurilor de transplant de organe solide a fost de 16.33 la un milion de locuitori în anul 2023. Rata de transplant de rinichi a fost de 11.01 în anul 2023 în scădere față de anul precedent (12.19 la un milion de locuitori). În România transplantul renal a avut cea mai mare rată în anul 2023, fiind urmat de transplantul de ficat cu o rată de 4.72 la un milion de locuitori, transplantul de inimă cu o rată de 0.55 și transplantul de plămâni cu o rată de 0.05 .

O cauză majoră de morbiditate și o cauză (care poate fi prevenită) de mortalitate la primitorii de transplant o reprezintă infecția cu CMV. Pacienții imunocompromiși, cum sunt primitorii de transplant, prezintă un risc ridicat de reactivare necontrolată a CMV, ceea ce duce atât la complicații directe (boală de organ), cât și indirecte (inclusiv afecțiuni inflamatorii cronice, risc crescut de respingere a grefei și infecții oportuniste). Fără o strategie de prevenire, boala CMV apare de obicei în primele 3 luni după transplantul de organe solide; acest debut a fost întârziat la pacienții care au primit profilaxie pentru CMV. Medicamentele antivirale utilizate pentru profilaxia CMV sunt valganciclovirul și ganciclovirul oral sau intravenos. În plus, imunoglobulina CMV (CMV-IG) este autorizată pentru profilaxia infecției cu CMV și a bolii după transplantul de organe solide și celule stem hematopoietice. CMV-IG este de obicei utilizată pentru a completa profilaxia antivirală. CMV-IG este un preparat de imunoglobulină formulat pentru administrare intravenoasă. Este derivat din plasmă umană cu titruri mari de anticorpi anti-CMV, în comparație cu preparatele de imunoglobulină care nu sunt specifice pentru CMV și care prin urmare, conțin titruri scăzute de anticorpi anti-CMV. Funcția principală a CMV-IG este de a oferi imunitate pasivă specifică CMV prin neutralizarea particulelor virale circulante și facilitarea eliminării lor prin opsonizare și fagocitoză. Modul principal de acțiune al CMV-IG este legarea de virusul circulant. Acești anticorpi CMV-specifiți blochează infecția unor tipuri diferite de celule, inclusiv toate genotipurile CMV și variantele de virus rezistente la virostatice. În plus, CMV-IG poate activa celulele imunitare CMV-reactive pentru obținerea unor răspunsuri imunitare CMV-specifice de lungă durată. De asemenea prezintă proprietăți imunomodulatoare suplimentare independente de CMV, care au fost implicate în reducerea rejecției de organ. Astfel CMV-IG exercită funcții care ajută la controlul unora dintre efectele directe și indirecte ale infecției cu CMV post-transplant.



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 a declarat pe proprie răspundere că medicamentul Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor, în special primitori de transplant”, este **rambursat în total în 8 state membre ale Uniunii Europene**, respectiv: Belgia, Grecia, Italia, Portugalia, Slovenia, Spania, Germania, Polonia.

Calculul costurilor terapiei – prezentat în scop informativ

Conform RCP: doza unică de Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă este de 1 ml per kg greutate corporală.

Administrarea trebuie începută în ziua transplantului. În caz de transplant de măduvă osoasă se va avea de asemenea în vedere o începere a profilaxiei cu cel mult 10 zile înainte de transplant, în special la pacienții seropozitivi pentru CMV. Trebuie administrat un număr total de cel puțin 6 doze unice la intervale de 2-3 săptămâni.

Pentru calculul costurilor terapiei, vom lua în considerare un adult cu greutatea corporală de 70 kg. În acest caz pentru o doză de tratament se vor folosi 2 flacoane de Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă de 10 ml și 1 flacon de Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă de 50 ml.

Costul terapiei cu o doză de Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă pentru un adult de 70 kg= 2 x 1033.17 + 4647.79= 6.714,13 lei.

Costul terapiei cu 6 doze de Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă pentru un adult de 70 kg= 6 x 6.714,13= 40.284,78 lei.

3. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 8 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi derivate plasmaticice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică

Criterii de evaluare	Punctaj
<i>DCI noi derivate plasmaticice pentru tratamentul bolilor rare pentru care DCI este singura alternativă terapeutică</i>	80

4. CONCLUZII

- Citomegalovirusul uman (CMV), cunoscut și ca virusul herpetic uman, tipul 5, este un virus ADN dublu catenar din familia herpes-virusurilor. Infecția cu CMV este obișnuită, dobândită de obicei timpuriu în viață, cu dovezi serologice care indică o infecție anterioară la 40% până la 100% din diferitele populații adulte.
- La persoanele imunocompetente, infecția primară cu CMV poate fi asimptomatică sau se poate manifesta ca o boală febrilă autolimitată. Boala CMV gravă apare aproape exclusiv la persoanele cu un sistem imunitar compromis sau imatur, de exemplu la primitorii de transplant, la pacienții cu sindrom de imunodeficiență dobândită (SIDA), la pacienții cu cancer imunodeprimați și la nou-născuți.
- Boala prezintă manifestări precum retinită, colită, esofagită, pneumonie, hepatită și meningoencefalită.
- După infecția primară CMV poate persista ca virus latent. În rândul persoanelor cu sistem imunitar intact, reactivarea infecției cu CMV este mai puțin frecventă și în general asimptomatică. Reactivarea CMV la pacienții imunocompromiși, inclusiv primitorii de transplant de organe solide și primitorii de transplant de celule stem hematopoietice este asociată cu boală gravă și risc crescut de mortalitate.
- Prevenirea infecției cu CMV urmărește reducerea incidenței bolii CMV și a efectelor indirecte asociate cu replicarea virală.
- În transplantul de organe solide, cel mai mare factor de risc pentru boala CMV este nepotrivirea serologică între donator și primitor (primitorul este CMV seronegativ și donatorul este seropozitiv, CMV D+/R-).
- Deoarece nu este posibilă evitarea infecției cu CMV la primitorii de transplant și utilizarea preferențială a donatorilor seronegativi CMV nu este fezabilă în mod obișnuit, sunt necesare strategii de prevenire pentru a atenua riscul infecției cu CMV.
- Imunoglobulina umană anti-citomegalovirus administrată în asociere cu medicamentele virostatice adecvate s-a dovedit eficientă în profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la primitorii de transplant.

În concluzie, conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI IMUNOGLOBULINA UMANA ANTI-CITOMEGALOVIRUS și DC Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică : „*Profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor, în special primitori de transplant*”, întrunește punctajul de **includere 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, Secțiunea C2, P9: Programul național de transplant de organe, țesuturi și celule de origine umană.*



5. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI IMUNOGLOBULINA UMANA ANTI-CITOMEGALOVIRUS și DC Cytotect CP Biotest 100 U/ml soluție perfuzabilă, pentru indicația terapeutică „Profilaxia manifestărilor clinice ale infecției cu citomegalovirus la pacienți cărora li se administrează tratament imunosupresor, în special primitori de transplant”.

Referințe bibliografice:

1. RCP RCP_15130_22.09.23.pdf
2. Cytomegalovirus infection in transplant recipients - PMC
3. Current and Emerging Antiviral Agents in the Prevention and Treatment of Cytomegalovirus in Pediatric Transplant Recipients | Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society | Oxford Academic
4. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease - PMC
5. Number of kidney transplants worldwide by region 2022 | Statista
6. Activitate donare autofill 30.4.2024 ptr anul 2023.pdf

Raport finalizat în data de: 26.11.2024

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu