

## Liečivo maribavir (Livtency) na liečbu cytomegalovírusovej (CMV) infekcie u pacientov, ktorí podstúpili transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek alebo solídnych orgánov

### projektový protokol

**Typ projektu:** Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie  
(Číslo žiadosti: 29059; ATC skupina: J05AX10; ŠÚKL kód: 2345E).

**Zadávatel':** Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

**Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia:** do 07.11.2023\*

**Vedúci projektu pre klinickú časť:** Mgr. Nina Kráľovič

**Vedúci projektu pre ekonomickú časť:** Daniel Kozák, M.Sc.

**Autori:** Mgr. Katarína Gáliková

\* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo maribavir (Livtency) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň podania, t.j. 30.06.2023. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 01.07.2023), t.j. termín 07.11.2023. Podľa § 78a ods. 1 písm. g) zákona 363/2011 Z.z. ministerstvo rozhodne o prerušení konania, ak vyzve účastníka konania na opravu podania alebo jeho príloh podľa § 75 ods. 9 zákona. Podľa § 78 a ods. 4 zákona 363/2011 Z.z. ak je konanie prerušené, lehoty podľa tohto zákona neplynú.

### Upozornenie pre pacienta!

Liek Livtency aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Livtency je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Livtency zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 7.11.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu ([www.niho.sk](http://www.niho.sk)). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR).

Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/29059>

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Livtency. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

### Problematika:

Cytomegalovírusová (CMV) infekcia/choroba je jednou z najčastejších komplikácií u pacientov po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT z angl. hematopoietic stem cell transplantation) a transplantácii solídnych orgánov (SOT z angl. solid organ transplantation). Zatiaľ, čo v zdravej populácii je infekcia CMV mierna alebo bez príznakov, u pacientov s oslabenou imunitou, akými sú aj pacienti po transplantácii, môže viesť k závažným stavom.

CMV je bežný patogén vyskytujúci sa v 60 % – 70 % bežnej populácie, patriaci do skupiny herpetických vírusov. Po primárnej infekcii zostáva CMV celoživotne prítomný v organizme a u zdravého jedinca nespôsobuje problémy. Spiaci (latentný) vírus sa však môže v prípade oslabenia imunitného systému (napr. pri imunosupresívnej liečbe pacienta po transplantácii) reaktivovať a spôsobiť závažnú infekciu, ktorá následne prechádza do choroby. Ohrození sú aj séronegatívni pacienti, ktorí sa s CMV pred transplantáciou nestretli. CMV sa môže do ich tela dostať prostredníctvom transplantácie v darovanom orgáne/bunkách. Možná je aj primárna infekcia CMV u pacienta po transplantácii od iného jedinca telesnými tekutinami. Prítomnosť CMV u pacientov po transplantácii zvyšuje riziko mortality po SOT a HSCT. U pacientov vzniká napr. CMV zápal pľúc, CMV ochorenie tráviacej sústavy, CMV zápal sietnice a CMV choroba centrálného nervového systému. Následkom CMV infekcie môže dokonca byť poškodenie tkaniva, nefunkčnosť orgánu, odmietnutie a zlyhanie transplantátu. Niektoré štúdie poukazujú aj na zvýšené riziko iných oportúnnych infekcií a onkogenézy u pacientov s CMV chorobou.

Liečivo maribavir (liek Livtency) je určený na liečbu cytomegalovírusovej (CMV) infekcie a/alebo choroby, ktorá neodpovedá na jednu alebo viacero predchádzajúcich liečob u pacientov po SOT alebo HSCT. EMA<sup>1</sup> schválila použitie lieku Livtency v krajinách Európskej únie 09.11.2022 (marketing authorisation). Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku Livtency do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.06.2023 a žiada o kategorizáciu balenia vo veľkosti 56 tabliet o sile 200mg. Balenie obsahuje filmom obalené tablety na perorálne použitie.

### Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

### Výskumné otázky:

1. Je liečivo maribavir (liek Livtency) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s cytomegalovírusovou (CMV) infekciou a/alebo chorobou po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) alebo solídnych orgánov (SOT), účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Spĺňa liečivo maribavir (liek Livtency) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva maribavir (liek Livtency)?

---

<sup>1</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p><b>Diagnóza:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CMV infekcia a choroba pacientov MKCH-10<sup>2</sup>: B25.-</li> <li>• Stav po transplantácii orgánu a tkaniva MKCH-10: Z94.-</li> <li>• MeSH<sup>3</sup>: Cytomegalovirus Infections, Transplantation</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dospelí pacienti s CMV chorobou po transplantácii SOT alebo HSCT, u ktorých CMV infekcia a/alebo choroba nereaguje na liečbu minimálne jedným predchádzajúcim liečivom vrátane gancikloviru, valgancikloviru, cidofoviru alebo foskarnetu.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradenú liečbu môže indikovať lekár v centrách pre transplantáciu solídnych orgánov (SOT) alebo hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) <ul style="list-style-type: none"> <li>a) na liečbu CMV infekcie alebo choroby u dospelých pacientov, ktorá je refraktérna (s rezistenciou alebo bez nej) voči jednej alebo viacerým predchádzajúcim liečbam gancikloviru alebo valgancikloviru alebo cidofoviru alebo foskarnetu, ak nebol dosiahnutý po <math>\geq 14</math> dňoch adekvátnej antivírusovej liečby pokles CMV DNA virémie o <math>&gt;1 \log_{10}</math>,</li> <li>b) alebo sa vyvinuli skoré alebo časté recidívy CMV infekcie alebo choroby počas adekvátnej antivírusovej liečby alebo po jej vysadení,</li> <li>c) alebo ak je u pacientov liečba ganciklovirom alebo valganciklovirom alebo cidofovirom alebo foskarnetom kontraindikovaná alebo ju pacienti netolerujú.</li> </ul> </li> </ul> <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</p> <p>Preskripčné obmedzenie: INF, NEF, HEP, KAR, TRN, DIA, ONK, HEM</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Maribavir</b> je kompetitívny inhibítor proteínkinázy pUL97, ktorá má dôležitú funkciu v niekoľkých fázach životného cyklu CMV (má narúšať replikáciu, maturáciu, enkapsidáciu a aj uvoľnenie CMV DNA z jadra napadnutej bunky)</li> <li>• Maribavir sa užíva v tabletovej forme perorálne v dávke 400 mg 2 x denne. Trvanie liečby je individuálne podľa potrieb pacienta.</li> </ul> <p>MeSH: maribavir</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Vzhľadom na formuláciu požadovaného indikačného obmedzenia maribaviru a odporúčané postupy liečby CMV, medzi komparátory zaraďujeme:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Foskarnet</b> – antivirotikum, i.v. lieková forma, liečivo 2. voľby v terapii CMV v prípade rezistencie, netolerancie gancikloviru/valgancikloviru</li> <li>• <b>Cidofovir</b> – širokospektrálne antivirotikum, i.v. lieková forma, liečivo voľby pri CMV v prípade rezistencie predchádzajúcich línii</li> </ul> <p>Foskarnet a Cidofovir nie sú registrované v SR, pacienti sú liečení na základe skupinového povolenia MZSR na terapeutické použitie neregistrovaných liekov.</p>

<sup>2</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

<sup>3</sup> [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Slúži na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov na Slovensku bude prehodnotená po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Fosfarnet, Cidofovir</p>
Ukazovatele (z angl. <b>O</b> utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS (overall survival; celkové prežívanie)</li> </ul> <p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klírens CMV virémie</li> <li>• Kontrola symptómov CMV infekcie</li> <li>• Recidíva CMV virémie</li> </ul> <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vinetová štúdia</li> <li>• Dotazník EQ-5D</li> </ul> <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5</li> </ul> <p>Frekvencia výskytu nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2</li> </ul> <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. <b>S</b> tudy design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

## Metodický postup

### Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované BTS<sup>4</sup>, TTS<sup>5</sup> a odporúčania UpToDate
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

### Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL<sup>6</sup>)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC<sup>7</sup>, IQWiG<sup>8</sup>, CADTH<sup>9</sup>, HAS<sup>10</sup>, ZIN<sup>11</sup>)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

### Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

### Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

---

<sup>4</sup> BTS z angl. British Transplantation Society

<sup>5</sup> TTS z angl. The Transplantation Society

<sup>6</sup> [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

<sup>7</sup> [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

<sup>8</sup> [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>9</sup> [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>10</sup> [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

<sup>11</sup> [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

### **Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:**

#### **Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?**

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

#### **Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?**

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

#### **Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?**

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.