

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

LIVTENCITY (MARIBAVIR)

Tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

02/04/2025

Livtency (Maribavir)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 28/03/2025

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Maribavir

Nome do medicamento: Livtency

Apresentações:

Livtency - 28 Unidades, comprimido revestido por película, 200 mg, registo n.º 5848973;

Livtency - 56 Unidades, comprimido revestido por película, 200 mg, registo n.º 5849005.

Titular da AIM: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Livtency (Maribavir) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para *tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT).*

Face a ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto, o medicamento foi sugestivo de vantagem terapêutica acrescentada não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica, do medicamento Livtency (Maribavir), procedeu-se à análise de um estudo de custo-efetividade para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica.

Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, tendo sido recomendado pela Comissão de Avaliação de Tecnologias da Saúde (CATS) uma redução substancial do preço.

No seguimento desta recomendação pela CATS, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

Relativamente à epidemiologia de transplantação de órgãos, de acordo com o registo de 2021 do Instituto Português do Sangue e Transplantação sobre Atividade Nacional Anual de Doação e Transplantação de Órgãos, Tecidos e Células, foram realizados 546 transplantes de progenitores hematopoiéticos e 797 transplantes de órgãos sólidos, incluindo 451 rins, 211 fígados, 64 pulmões, 49 corações e 22 pâncreas. A título de exemplo, de acordo com o Registo Anual de 2020 da Sociedade Portuguesa de Nefrologia, encontravam-se vivos e em seguimento 7377 recetores de transplante de rim. Comparativamente aos doentes em hemodiálise ou diálise peritoneal, os doentes transplantados renais são tipicamente mais jovens e mantêm atividade profissional ativa.

O citomegalovírus (CMV) é um herpesvírus que origina infeção latente. Na maioria dos doentes, a infeção latente é benigna e assintomática. No entanto, em doentes imunodeprimidos, pode ocorrer reativação da infeção latente e desenvolver-se doença sintomática. Em recetores de transplante, a reativação do CMV encontra-se também associada a rejeição do aloenxerto. Relativamente ao tipo de manifestação clínica, o CMV pode apresentar-se em recetores de órgão sólido como infeção por CMV ou doença por CMV. A infeção por CMV define-se como deteção da replicação do CMV no sangue, independentemente da presença de sinais ou sintomas. Por outro lado, a doença por CMV define-se como deteção da replicação do CMV numa amostra clínica acompanhada de outras manifestações clínicas (por exemplo, febre, mal-estar, artralgia, leucopenia, trombocitopenia). De destacar que a doença por CMV pode ser síndrome de CMV (viremia sintomática sem evidência de doença invasiva de tecido) ou doença de CMV invasiva de tecido (por exemplo, enterite, colite, hepatite, nefrite, pneumonite, meningite, encefalite, retinite).

Número de doentes estimados:

Apesar de ser difícil de estimar, tendo em conta a raridade da indicação do fármaco, a estimativa para utilização deste medicamento na indicação em avaliação é de 20 a 30 doentes por ano, a nível nacional. De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

O período de tempo mínimo para a avaliação das consequências da terapêutica passíveis de avaliação benefícios e riscos deverá ser de 12 semanas.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Maribavir é um antivírico que atua por inibição competitiva da proteína quinase UL97 do citomegalovírus humano (HCMV) ao local de ligação da adenosina trifosfato (ATP) impedindo a fosfotransferase e conseqüentemente interferindo na replicação, encapsidação e saída nuclear do DNA viral. Maribavir existe disponível na dose de 200mg e forma farmacêutica de comprimido revestido. Para prevenir/reduzir os efeitos da infecção por citomegalovírus (CMV) ou evitar a sua reativação em doentes submetidos a transplante, é administrada terapêutica profilática ou pré-emptiva. A terapêutica antivírica recomendada em 1ª linha consiste na administração de ganciclovir, foscarneto ou valganciclovir de acordo com as características do doente, resistência antivírica e tolerância ao tratamento. Em 2ª linha pode ser administrado foscarneto, cidofovir ou ganciclovir associado a foscarneto e em 3ª linha cidofovir ou ganciclovir associado a foscarneto. Foscarneto e cidofovir apresentam toxicidade renal o que pode comprometer a sua utilização em doentes com comprometimento renal grave. Outras alternativas como linfócitos citotóxicos e associações de antivíricos com globulinas hiperimunes podem ser usadas quando existe falência aos tratamentos habituais.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Foi avaliado o benefício adicional de maribavir na indicação “*para o tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT)*”.

A Tabela 1 mostra a população, a intervenção e os comparadores selecionados para avaliação de maribavir.

Tabela 1: Populações, intervenção e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<ul style="list-style-type: none">Doentes adultos com infeção e/ou doença por citomegalovírus refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto, que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido	<ul style="list-style-type: none">Maribavir	<ul style="list-style-type: none">GanciclovirValganciclovirCidofovirFoscarneto

Termos de comparação

Tabela 2: *Termos de comparação*

	<p>Medicamento em avaliação</p>	<p>A dose recomendada de maribavir é de 400 mg (dois comprimidos de 200 mg), por via oral, duas vezes por dia, o que resulta numa dose diária de 800 mg, durante 8 semanas. Poderá ser necessário individualizar a duração do tratamento com base nas características clínicas de cada doente.</p>
<p>Termos de comparação</p>	<p>Medicamento comparador</p>	<p><u>Foscarneto</u> deve ser administrado apenas por via intravenosa, quer por uma linha venosa central (cateter), quer por uma veia periférica. Como terapêutica de indução, o foscarneto sódico deve ser administrado numa dose de 120 mg/kg/dia, como 2 perfusões a intervalos de 12 horas, durante pelo menos 2 semanas., durante pelo menos 2 semanas. Cada perfusão deve durar pelo menos uma hora, e deve ser administrada em combinação com uma terapêutica de hidratação. Como terapêutica de manutenção, seguindo uma terapêutica de indução para a viremia CMV, o foscarneto sódico deve ser administrado como perfusão diária durante aproximadamente duas horas, numa dose de 90 a 120 mg/kg, 7 dias por semana, combinada com uma terapêutica de hidratação.</p> <p><u>Ganciclovir</u>: tratamento de doença por CMV Adultos e População Pediátrica ≥ 12 anos de idade com função renal normal: - Tratamento de indução: 5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, a cada 12 horas durante 14 - 21 dias, - Tratamento de manutenção: para doentes imunocomprometidos em risco de recaída, pode ser administrado terapêutica de manutenção. 5 mg/kg administrados por perfusão intravenosa ao longo de uma hora, uma vez ao dia durante 7 dias por semana ou 6 mg/kg, uma vez ao dia durante 5 dias por semana. A duração do tratamento de manutenção deve ser determinada com base no indivíduo, devendo ser consultadas a normas orientadoras de tratamento locais.</p> <p><u>Valganciclovir</u>: no caso de doentes submetidos a transplante de rim, a dose recomendada é de 900 mg (2 comprimidos de 450 mg de valganciclovir) uma vez por dia, com início nos primeiros 10 dias após a transplantação e continuando até 100 dias pós-transplante. A profilaxia pode ser continuada até 200 dias pós-transplante. No caso de doentes submetidos a outro transplante de órgão que não o rim, a dose recomendada é de 900 mg (2 comprimidos de 450 mg de valganciclovir) uma vez por dia, com início da terapêutica nos primeiros 10 dias após o transplante e até 100 dias pós-transplante.</p> <p>Para tratamento de infeção <u>grave</u> a CMV, a dose habitual é 900 mg 12/12h. No entanto, e dado que habitualmente a carga viral do CMV começa a reduzir rapidamente após esta dose inicial, apenas se usa esta dose durante 1 a 3 semanas (reduzindo-se de seguida para 2 x 450 mg uma vez por dia). De salientar ainda que, nos doentes transplantados renais, é frequente usar-se uma dose mais reduzida dado, por um lado, o fármaco necessitar de ajuste à função renal (redução de dose em doentes com TFG_e <60 ml/min) e, por outro, o valganciclovir poder originar leucopenia com necessidade de redução de dose.</p> <p><u>Cidofovir</u>: tratamento de indução: A dose recomendada de cidofovir é 5 mg/kg de peso corporal (em perfusão intravenosa a débito constante, durante 1 hora), administrada uma vez por semana, durante duas semanas consecutivas. Tratamento de manutenção: inicia-se duas semanas após completar o tratamento de indução, sendo a dose de cidofovir de manutenção recomendada 5 mg/kg de peso corporal (em perfusão intravenosa a débito constante, durante 1 hora), administrada de duas em duas semanas.</p>

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*medidas de resultado*) definidas encontram-se na Tabela 3. Estas *medidas de resultado* foram classificadas por grau de importância em “críticas” e “importantes, mas não críticas”.

Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância

Medidas de resultado	Pontuação	Classificação da importância
Controlo da doença	8	crítica
Função do enxerto	8	crítica
Hospitalização	6	importante
<i>Clearance</i> da viremia	6	importante
Qualidade de vida	8	crítica
Mortalidade	9	crítica
Taxa de eventos adversos	6	importante
Taxa de eventos adversos grau 3-4	7	crítica
Descontinuação da terapêutica por eventos adversos	8	crítica
Mortalidade por eventos adversos	9	crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Estudos submetidos, incluídos e excluídos

A empresa submeteu o CSR do estudo SHP620-303 (SOLSTICE)². O estudo SHP620-303 (SOLSTICE) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 94 centros, de 12 países (América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 352 doentes com mais de 12 anos, com infeção e/ou doença por citomegalovírus refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, que tinham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem maribavir, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235) ou terapêutica à escolha do investigador, que incluía ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, ou foscarneto (n= 117), e avaliou a eliminação confirmada do citomegalovírus na semana 8.

Considerou-se este estudo relevante para a presente avaliação.

Descrição dos estudos avaliados

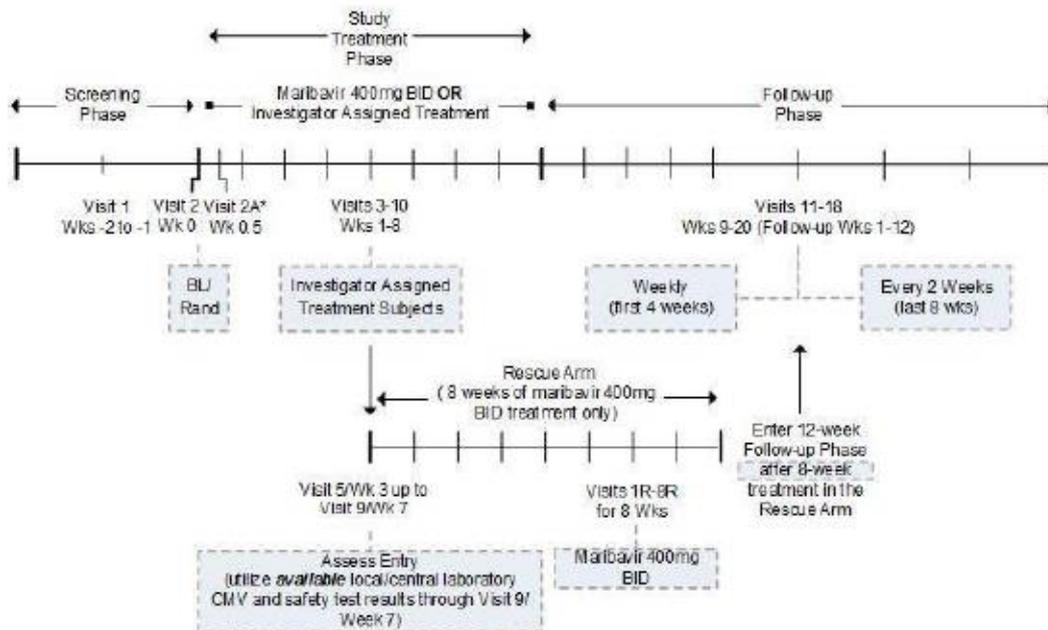
Estudo SHP620-303 (SOLSTICE)²

Desenho de estudo

O estudo SHP620-303 (SOLSTICE)² foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 94 centros, de 12 países (América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 352 doentes com mais de 12 anos, com infeção e/ou doença por citomegalovírus refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, que tinham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT), que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem maribavir, por via oral, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235), ou terapêutica à escolha do investigador, que incluía ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, ou foscarneto (n= 117), e avaliou a eliminação confirmada do citomegalovírus na semana 8.

O desenho do estudo SHP620-303 (SOLSTICE) está representado na Figura 1.

Figura 1: *Desenho do estudo SHP620-303 (SOLSTICE)*



Fonte: Extraído de referência 2

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com pelo menos 12 anos, com um transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido, com infecção a citomegalovírus (CMV) documentada no sangue ou no plasma, com um valor de CMV-ADN no sangue total igual ou superior a 2730 UI/ml, ou superior ou igual a 910 UI/ml no plasma, em duas determinações consecutivas com pelo menos um dia de intervalo. Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar uma infecção a CMV refratária ao tratamento mais recente (com ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto). Doença refratária foi definida como uma redução no CMV-ADN inferior a $1\log_{10}$ no sangue total ou plasma após pelo menos 14 dias de tratamento com ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto. Os doentes com uma ou mais mutação genética no CMV associada a resistência a ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, ou foscarneto, podiam ser incluídos se cumprissem o critério de doença refratária.

Para serem incluídos, os doentes tinham de ter pelo menos 12 anos, e um peso de 35 quilos, e apresentar função hematológica e renal apropriada, e apresentar uma expectativa de vida superior a 8 semanas.

Foram excluídos os doentes que apresentavam doença a CMV invasiva com envolvimento do sistema nervoso central, que apresentassem vômitos, diarreia, ou outras alterações gastrointestinais nas últimas 24 horas que impedissem a administração de medicação oral/entérica, ou que estivessem medicados com leflunomida, letermovir ou artesunato.

Aleatorização, alocação aos braços de tratamento, e ocultação

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1, para receberem maribavir, por via oral, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235), ou terapêutica à escolha do investigador, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização.

A aleatorização foi estratificada por tipo de transplante (HSCT vs. SOT), e níveis sanguíneos de CMV-ADN no plasma (≥ 91.000 vs. $9.100-91.000$ vs. ≥ 910 e < 9.100). O braço a que os doentes estavam alocados era do conhecimento do promotor, doentes, investigadores e monitores.

O estudo teve um desenho aberto, pelo que doentes, investigadores e outros elementos da equipa de investigação, e promotor, tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. O estudo incluiu uma comissão independente de adjudicação de *endpoints* (EAC), mas o EAC apenas reviu os processos dos doentes identificados pelos investigadores como tendo infeção sintomática por CMV.

Procedimentos

Os doentes potencialmente elegíveis que aceitaram participar entraram num período de avaliação (*screening*) de 2 semanas. Após aleatorização, os doentes receberam maribavir, por via oral, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235), ou terapêutica à escolha do investigador, que incluía ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto. O investigador tinha a opção de, no braço controlo, mudar o tratamento para o CMV a que o doente era refratário, à data de início do estudo, ou manter esse tratamento. O período de tratamento teve a duração de 8 semanas. Os doentes foram depois seguidos durante 12 semanas adicionais, até à semana 20. A partir da semana 3 (visita 5) os doentes no grupo controlo podiam receber tratamento de resgate com maribavir, desde que cumprissem um dos

seguintes critérios: 1. Os doentes apresentassem um aumento, em relação ao basal, do CMV-ADN superior ou igual a 1 log₁₀; 2. Os doentes apresentassem doença CMV invasiva após estar em tratamento há pelo menos 3 semanas, e cumprissem um dos seguintes critérios: uma diminuição do CMV-ADN do plasma ou sangue inferior a 1 log₁₀ ou sem melhoria dos sintomas da doença CMV invasiva ou aparecimento de sintomas no doente assintomático; 3. Ausência de eliminação do vírus CMV, necessitando continuar tratamento anti-CMV e apresentando um dos seguintes critérios: aumento agudo na creatinina de pelo menos 50% atribuído à toxicidade do cidofovir ou do foscarneto, ou desenvolvimento de cistite hemorrágica atribuída à toxicidade do cidofovir ou do foscarneto, ou desenvolvimento de neutropenia inferior a 500/mm³ com ganciclovir ou valganciclovir.

Os procedimentos realizados durante o estudo estão descritos na Tabela 4.

Tabela 4: Procedimentos ao longo do estudo

Phase	Screening Phase	Study Treatment Phase ^a									
		1/NA	2/2R	2A/2AR ^w	3/3R	4/4R	5/5R	6/6R	7/7R	8/8R	9/9R
Study Visit/Rescue Arm Visit	1/NA	2/2R	2A/2AR ^w	3/3R	4/4R	5/5R	6/6R	7/7R	8/8R	9/9R	10/10R (EoT)
Study Week ^b /Rescue Arm Week	-2 to 0	0/0R	0.5/0.5R	1/1R	2/2R	3/3R	4/4R	5/5R	6/6R	7/7R	8/8R
Study Day/Rescue Arm Day	-14 to 0	0/0R	4/4R	7/7R	14/14R	21/21R	28/28R	35/35R	42/42R	49/49R	56/56R
Informed consent ^b	X										
Inclusion/exclusion criteria ^c	X	X									
Randomization		X									
Physical examination (including weight) ^d		X					X				X
Height	X										
Weight	X				X				X		
Vital signs	X	X			X		X		X		X
Medical history	X	X ^e									
Prior medications, therapies, and procedures	X	X ^e									
12-lead ECG ^f		X									X
Hematology/chemistry ^g	X	X	X		X		X		X		X
Urinalysis ^g		X			X		X		X		X
Pregnancy test ^h	X	X					X				X
HIV status ⁱ	X										
HBV and HCV tests ^j		X ^e									
CMV DNA test ^k	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Symptomatic CMV infection assessment ^l		X		X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Extraído de referência 2

Phase	Screening Phase	Study Treatment Phase ^a									
		1/NA	2/2R	2A/2AR ^b	3/3R	4/4R	5/5R	6/6R	7/7R	8/8R	9/9R
Study Visit/Rescue Arm Visit	-2 to 0	0/0R	0.5/0.5R	1/1R	2/2R	3/3R	4/4R	5/5R	6/6R	7/7R	8/8R
Study Week ^c /Rescue Arm Week	-14 to 0	0 ^d /0R	4/4R	7/7R	14/14R	21/21R	28/28R	35/35R	42/42R	49/49R	56/56R
Study Day/Rescue Arm Day		X									X
CMV-specific T cell immune response monitoring ^{em}		X ^a	X ^a	X ^a							X
Immunosuppressant drug concentration levels				X ^o			X ^o				X
PK samples ^e						X ^p	X	X	X	X	
Rescue arm eligibility ^q	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X
Interactive response technology ^g		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Study treatment dispensed ^r		X		X	X	X	X	X	X	X	
Study diary ^s		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Invasive bacterial, viral and fungal infection/transplant relevant infections assessment		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Transplant status		X		X	X	X	X	X	X	X	X
GVHD assessment (for HSCT subjects only)		X		X	X	X	X	X	X	X	X
Liver function assessment by Child-Pugh classification		X ^v									
Comorbidity status evaluation		X					X				X
EQ-5D-5L ¹		X					X				X
SF-36v2 ²		X			X		X		X		X
Health resource utilization		X		X	X	X	X	X	X	X	X

Fonte: Extraído de referência 2

Medidas de resultado

A medida de eficácia primária foi a eliminação confirmada do CMV-ADN plasmático (‘eliminação confirmada da viremia’), avaliada na semana 8, definida como uma concentração plasmática de CMV-ADN inferior a 1371 UI/ml (limite de deteção), em duas amostras consecutivas separadas por, pelo menos, 5 dias. Os doentes que receberam terapêutica de resgate (maribavir ou outra), foram considerados não respondedores.

A medida de eficácia secundária principal foi uma medida composta de eliminação confirmada da viremia, e resolução ou melhoria de doença invasiva de CMV ou de síndrome CMV nos doentes sintomáticos; ou eliminação confirmada da viremia, e ausência de sintomas de doença invasiva de CMV ou de síndrome CMV nos doentes assintomáticos, avaliada na semana 8, e confirmada na semana 16. A designação ‘síndrome CMV’ inclui a presença de febre (temperatura >38°C), neutropenia ou trombocitopenia, e a deteção de CMV no sangue.

Análise estatística

A análise de eficácia primária foi realizada na população intenção de tratar (que incluiu todos os doentes aleatorizados, avaliados pelo tratamento ao qual foram alocados). As análises de segurança foram realizadas na população de segurança que incluiu todos os doentes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose da medicação de estudo.

Estimou-se que seria necessário incluir 351 doentes (maribavir 234; IAT 117), para detetar uma diferença de 20% entre grupos de tratamento (razão de riscos 0,80), com um poder de 90%, a um nível de significância bilateral de 0,05, assumindo uma taxa de saídas de 10%.

Para controlar o erro global de tipo I para 0,05, foi utilizado um procedimento de testes múltiplos (MTP) hierarquizados, para a medida de resultado primária e medida de resultado secundária principal. Se a análise da primeira medida de efeito mostrasse significado estatístico, seria testada a segunda medida.

Resultados

O estudo teve lugar em 94 centros, de 12 países (América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, Portugal não participou), tendo-se iniciado a 22 de Dezembro de 2016, e terminado a 17 de Agosto de 2020.

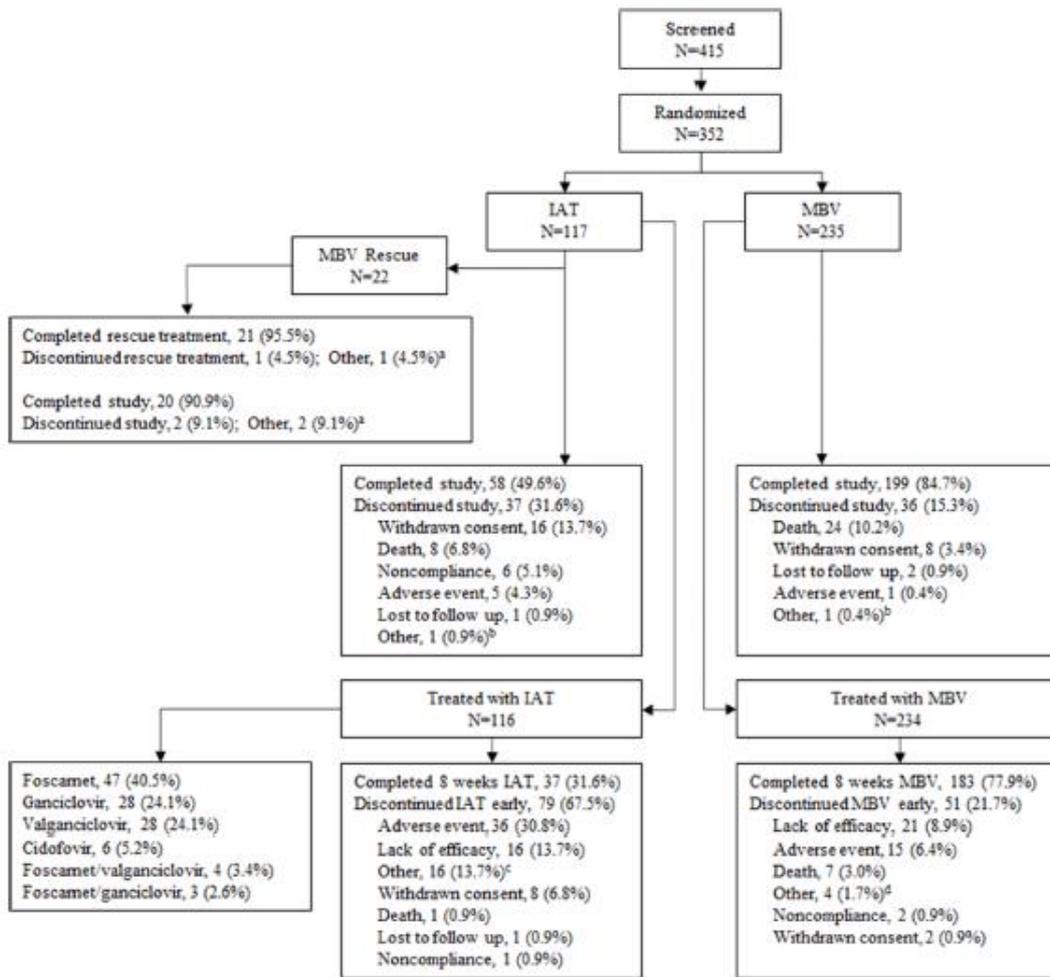
Fluxo de doentes

O estudo SHP620-303 (SOLSTICE) incluiu 352 doentes com mais de 12 anos, dos quais 235 alocados a maribavir e 117 alocados ao grupo controlo.

Completaram o estudo, 199/235 doentes (84,7%) no grupo maribavir, e 58/117 doentes (49,6%) no grupo IAT (22/117 doentes [18,8%] receberam terapêutica de resgate com maribavir). Os motivos de descontinuação foram diferentes nos dois grupos de tratamento, sendo as principais causas no grupo maribavir, morte (10,2%), e retirada de consentimento (3,4%), e no grupo IAT, retirada de consentimento (13,7%), morte (6,8%), e não adesão (5,1%).

Estes dados são apresentados na Figura 2.

Figura 2: Fluxo de doentes



Fonte: Extraído de referência 2

Características basais dos doentes

A idade média era de 53,0 anos, e 19,9% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (75,6%) ou negra (13,4 %). Do total, 59,9% dos doentes tinha um transplante de órgão sólido, e 40,1% transplantação de medula, sem assimetrias entre grupos de tratamento. Apresentavam síndrome CMV (transplantação de órgãos sólidos), 47,6% dos doentes no grupo maribavir, e 87,5% dos doentes no grupo IAT; apresentavam doença invasiva, 57,1% dos doentes no grupo maribavir, e 12,5% dos doentes no grupo IAT.

As características demográficas e clínicas das populações incluídas no estudo SHP620-303 (SOLSTICE), por grupo de tratamento encontram-se nas Tabelas 5 e 6.

Tabela 5: Características demográficas das populações

Characteristic ^a	IAT (N=117)	Maribavir 400 mg BID (N=235)	Total (N=352)
Age (years) ^b			
n	117	235	352
Mean (SD)	51.5 (12.80)	53.8 (13.39)	53.0 (13.22)
Median	54.0	57.0	55.0
Q1, Q3	44.0, 61.0	45.0, 64.0	45.0, 63.0
Min, max	19, 77	19, 79	19, 79
Age Category (years), n (%)			
12-17	0	0	0
18-44	32 (27.4)	55 (23.4)	87 (24.7)
45-64	69 (59.0)	126 (53.6)	195 (55.4)
≥65	16 (13.7)	54 (23.0)	70 (19.9)
Sex, n (%)			
Male	65 (55.6)	148 (63.0)	213 (60.5)
Female	52 (44.4)	87 (37.0)	139 (39.5)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic or Latino	7 (6.0)	14 (6.0)	21 (6.0)
Not Hispanic or Latino	95 (81.2)	198 (84.3)	293 (83.2)
Not reported	12 (10.3)	19 (8.1)	31 (8.8)
Unknown	3 (2.6)	4 (1.7)	7 (2.0)
Race, n (%)			
White	87 (74.4)	179 (76.2)	266 (75.6)
Black or African American	18 (15.4)	29 (12.3)	47 (13.4)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0
Asian	7 (6.0)	9 (3.8)	16 (4.5)
American Indian or Alaska Native	0	0	0
Multiple	0	0	0
Other	5 (4.3)	16 (6.8)	21 (6.0)
Missing	0	2 (0.9)	2 (0.6)

Fonte: Extraído de referência 2

Tabela 6: *Características clínicas das populações*

Characteristic	IAT (N=117) n (%)	Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)	Total (N=352) n (%)
Current transplant type			
Solid organ transplant	69 (59.0)	142 (60.4)	211 (59.9)
Heart	9 (13.0)	14 (9.9)	23 (10.9)
Lung	22 (31.9)	40 (28.2)	62 (29.4)
Liver	1 (1.4)	6 (4.2)	7 (3.3)
Pancreas	0	2 (1.4)	2 (0.9)
Intestine	0	1 (0.7)	1 (0.5)
Kidney	32 (46.4)	74 (52.1)	106 (50.2)
Multiple	5 (7.2)	5 (3.5)	10 (4.7)
Hematopoietic stem cell transplant	48 (41.0)	93 (39.6)	141 (40.1)
Autologous	0	1 (1.1)	1 (0.7)
Allogeneic	48 (100.0)	92 (98.9)	140 (99.3)
Underlying disease			
Leukemia (acute myeloid)	18 (37.5)	36 (38.7)	54 (38.3)
Leukemia (chronic myeloid)	0	2 (2.2)	2 (1.4)
Leukemia (acute lymphocytic)	7 (14.6)	12 (12.9)	19 (13.5)
Lymphoma (non-Hodgkin's)	4 (8.3)	9 (9.7)	13 (9.2)
Myelodysplastic syndrome	8 (16.7)	11 (11.8)	19 (13.5)
Other myeloid malignancy	1 (2.1)	2 (2.2)	3 (2.1)
Other	10 (20.8)	21 (22.6)	31 (22.0)
Current graft status at baseline			
Solid organ transplant			
Functioning with complications	8 (11.6)	12 (8.5)	20 (9.5)
Functioning	61 (88.4)	127 (89.4)	188 (89.1)
Other ^a	0	3 (2.1)	3 (1.4)
Hematopoietic stem cell transplant			
Partially engrafted	1 (2.1)	4 (4.3)	5 (3.5)
Functioning with complications	5 (10.4)	11 (11.8)	16 (11.3)
Functioning	42 (87.5)	78 (83.9)	120 (85.1)
Acute GVHD confirmed			
No	109 (93.2)	212 (90.2)	321 (91.2)

Characteristic	IAT (N=117) n (%)	Maribavir 400 mg BID (N=235) n (%)	Total (N=352) n (%)
Yes	8 (6.8)	23 (9.8)	31 (8.8)
Chronic GVHD confirmed			
No	112 (95.7)	229 (97.4)	341 (96.9)
Yes	5 (4.3)	6 (2.6)	11 (3.1)
Type of preparative conditioning regimen			
Myeloablative	16 (33.3)	47 (51.1)	63 (45.0)
Non-myeloablative	12 (25.0)	17 (18.5)	29 (20.7)
Reduced intensity conditioning regimen	17 (35.4)	28 (30.4)	45 (32.1)
NA	1 (2.1)	0	1 (0.7)
Missing	2 (4.2)	0	2 (1.4)
Net immunosuppression use changed prior to the study			
No	80 (68.4)	181 (77.0)	261 (74.1)
Yes	36 (30.8)	54 (23.0)	90 (25.6)
Missing	1 (0.9)	0	1 (0.3)
Antilymphocyte use			
No	68 (58.1)	135 (57.4)	203 (57.7)
Yes	49 (41.9)	100 (42.6)	149 (42.3)
Renal impairment			
No impairment	39 (33.3)	81 (34.5)	120 (34.1)
Mild	42 (35.9)	71 (30.2)	113 (32.1)
Moderate	22 (18.8)	60 (25.5)	82 (23.3)
Severe	3 (2.6)	8 (3.4)	11 (3.1)
Missing	11 (9.4)	15 (6.4)	26 (7.4)
Hepatic impairment			
No impairment	107 (91.5)	218 (92.8)	325 (92.3)
Grade 1	3 (2.6)	9 (3.8)	12 (3.4)
Grade 2	3 (2.6)	4 (1.7)	7 (2.0)
Grade 3 or 4	0	0	0
Missing	4 (3.4)	4 (1.7)	8 (2.3)
Karnofsky Scale Performance Status, n	108	213	321
100	22 (18.8)	37 (15.7)	59 (16.8)
90	20 (17.1)	65 (27.7)	85 (24.1)
80	29 (24.8)	39 (16.6)	68 (19.3)
70	26 (22.2)	43 (18.3)	69 (19.6)
60	5 (4.3)	15 (6.4)	20 (5.7)
50	1 (0.9)	5 (2.1)	6 (1.7)
40	3 (2.6)	6 (2.6)	9 (2.6)
30	2 (1.7)	1 (0.4)	3 (0.9)
20	0	2 (0.9)	2 (0.6)
10	0	0	0
0	0	0	0

Fonte: Extraído de referência 2

Basalmente, apresentavam uma substituição de aminoácido associado a perfil de resistência (CMV-RAS) a ganciclovir, foscarneto, e/ou cidofovir, 51,7% dos doentes no grupo maribavir, e 59,5% dos doentes no grupo IAT; apresentavam uma CMV-RAS a maribavir, 0,4% dos doentes no grupo maribavir, e 2,6% dos doentes no grupo IAT.

Na alocação a um tratamento específico no grupo IAT, os investigadores deveriam escolher o tratamento que, na sua perspetiva, era o mais adequado ao doente. Contudo, se assim o entendessem, os investigadores podiam alocar o doente a uma terapêutica à qual o CMV apresentava resistência. Assim, no grupo IAT, 57,1% dos doentes alocados a ganciclovir/valganciclovir apresentavam uma CMV-RAS a estes medicamentos.

Estes dados podem ser observados na Tabela 7.

Tabela 7: Genotipagem por fármaco anti-CMV e fármaco específico selecionado no grupo IAT

Resistant to:	IAT Randomized (N=116)	Maribavir Randomized (N=234)	IAT Type				
			GCV/VGCV (N=56)	Foscarnet (N=47)	Cidofovir (N=6)	GCV/ Foscarnet (N=3)	VGCV/ Foscarnet (N=4)
GCV/VGCV	69 (59.5)	121 (51.7)	32 (57.1)	30 (63.8)	4 (66.7)	2 (66.7)	1 (25.0)
Foscarnet	7 (6.0)	10 (4.3)	5 (8.9)	0	1 (16.7)	1 (33.3)	0
Cidofovir	14 (12.1)	33 (14.1)	11 (19.6)	1 (2.1)	1 (16.7)	1 (33.3)	0

CMV=cytomegalovirus; GCV=ganciclovir; IAT=investigator-assigned anti-CMV treatment; VGCV=valganciclovir

Fonte: Extraído de referência 2

Durante o estudo 22/117 doentes (18,8%) no grupo IAT receberam terapêutica de resgate com maribavir durante 8 semanas.

Eficácia

Eliminação confirmada da viremia avaliada na semana 8

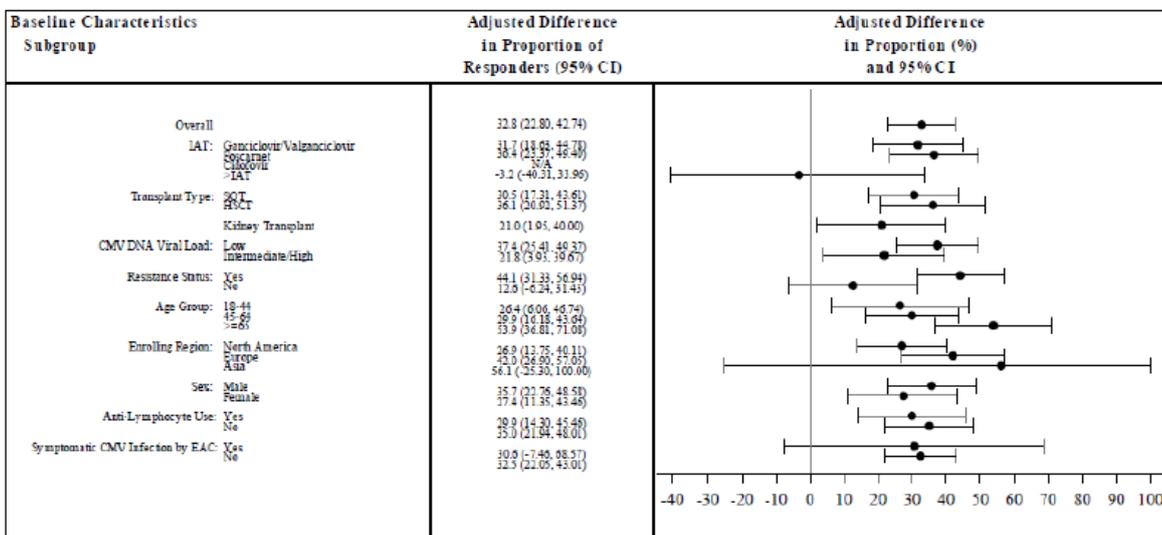
A medida de eficácia primária foi a eliminação confirmada da viremia avaliada na semana 8. Esta foi definida como uma concentração plasmática de CMV-ADN inferior a 1371 UI/ml (limite de deteção), em

duas amostras consecutivas separadas por, pelo menos, 5 dias. Os doentes que receberam terapêutica de resgate (maribavir ou outra), foram considerados não respondedores.

Observou-se uma resposta em 131/235 doentes (55,7%) no grupo maribavir, e em 28/117 doentes (23,9%) no grupo IAT (diferença ajustada 32,8; IC95% 22,8 a 42,74; p<0,001).

O efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos pré-especificados encontra-se na Figura 3. A superioridade maribavir foi observada em quase todos os subgrupos.

Figura 3: Efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos (população global)



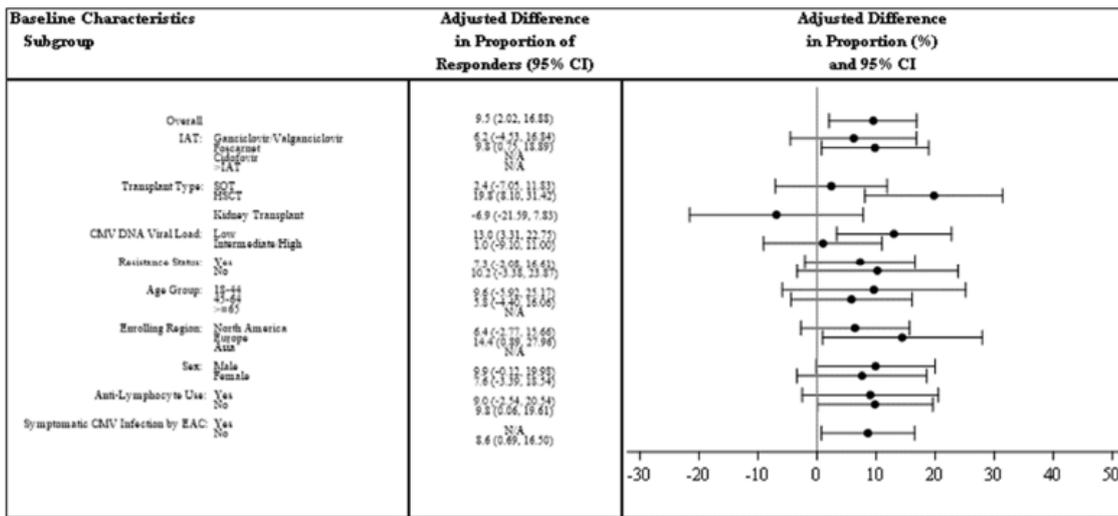
Fonte: Extraído de referência 2

Eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados na semana 16

Em relação à eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados na semana 16, observou-se uma resposta em 44/235 doentes (18,7%) no grupo maribavir, e em 12/117 doentes (10,3%) no grupo IAT (diferença ajustada 9,5%; IC95% 2,02 a 16,88; p= 0,013).

O efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos pré-especificados encontra-se na Figura 4. A superioridade maribavir foi observada em quase todos os subgrupos.

Figura 4: Efeito do tratamento na medida de eficácia primária em subgrupos (população global)



EAC=Endpoint Adjudication Committee; HSCT=hematopoietic stem cell transplant. IAT=investigator-assigned anti-CMV treatment; N/A=not available; SOT=solid organ transplant
 Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) weighted average approach was used for the adjusted difference in proportion (maribavir – IAT) and the corresponding 95% confidence interval adjusting for the transplant type and baseline plasma CMV DNA concentration that remained applicable.
 Kidney transplant included subjects with a most recent SOT type of kidney or kidney and other organ(s).

Fonte: Extraído de referência 2

Eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados nas semanas 12 e 20

Em relação à eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados nas semanas 12 e 20, observou-se uma resposta em 131/235 doentes (55,7%) no grupo maribavir, e em 28/117 doentes (23,9%) no grupo IAT (diferença ajustada 32,8%; IC95% 22,80 a 42,74; p nominal < 0,001). Contudo, esta informação incluída na Tabela 14.2.3.3.1. do CSR não coincide com a informação incluída na página 171 do CSR, em que os dados são que se observou uma resposta em 43/235 doentes (18,3%) no grupo maribavir, e em 11/117 doentes (9,4%) no grupo IAT (diferença ajustada 9,8%; IC95% 2,58 a 17,06; p nominal = 0,008).

Recorrência da viremia durante o seguimento

A recorrência da viremia foi definida como uma concentração plasmática de CMV-ADN acima do limite inferior de detecção (>137 UI/ml) em duas amostras consecutivas de plasma com pelo menos 5 dias de intervalo, após eliminação confirmada da viremia.

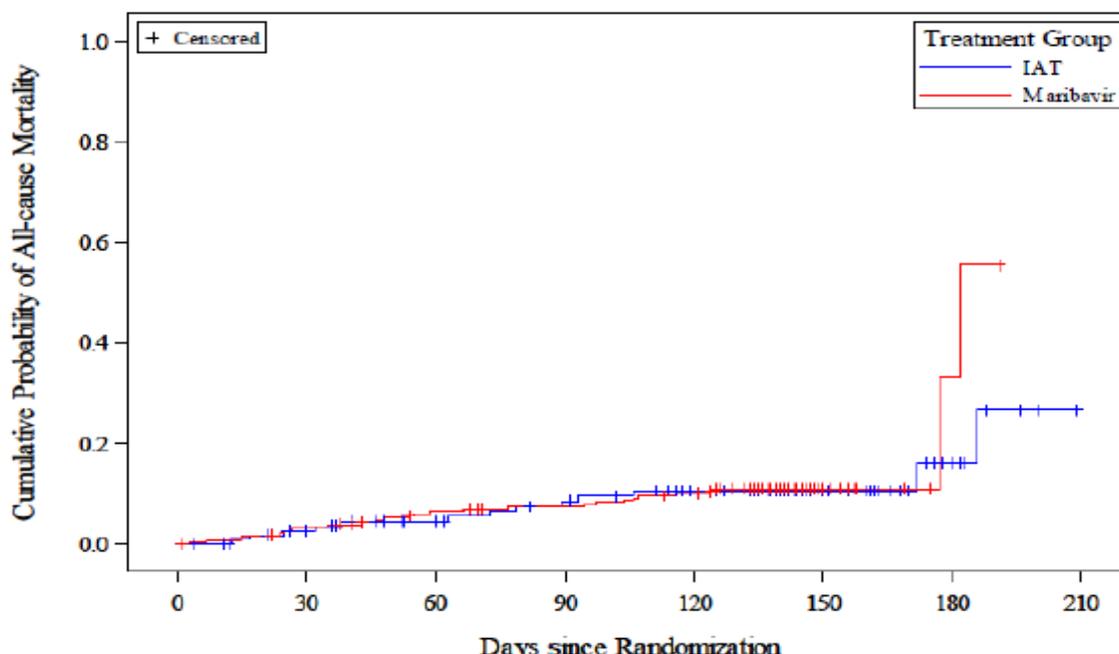
Foi observada recorrência da viremia em 71/184 doentes (38,6%) no grupo maribavir, e em 14/65 doentes (21,5%) no grupo IAT.

Mortalidade global

Durante o estudo, observou-se uma morte de qualquer causa em 27 doentes (11,5%) no grupo maribavir e em 13 doentes (11,1%) no grupo IAT (razão de riscos 1,14; IC95% 0,549 a 2,357). A mediana do tempo até à morte foi de 182 dias no grupo maribavir, e não era estimável no grupo IAT.

As curvas de *Kaplan-Meier* de mortalidade global são apresentadas na Figura 5.

Figura 5: Mortalidade global



Number at Risk

IAT	117	107	97	91	81	31	10	3
Maribavir	235	225	214	209	202	13	3	1

Fonte: Extraído de referência 2

Função do enxerto

Nos doentes com transplantação de órgãos sólidos, observou-se uma rejeição aguda em 9/142 doentes (6,3%) no grupo maribavir, e em 4/69 doentes (5,8%) no grupo IAT. Nenhum doente apresentou perda do enxerto.

Nos doentes com transplantação de medula, observou-se doença de enxerto contra hospedeiro em 25/93 doentes (26,9%) no grupo maribavir, e em 10/48 doentes (20,8%) no grupo IAT.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, e foi avaliada pelos questionários EQ-5D-5L e SF-36.

O desenho aberto do estudo, a natureza exploratória das análises, e a elevada perda para seguimento, tornam os resultados impossíveis de interpretar.

Segurança

Observaram-se eventos adversos em 232/234 doentes (99,1%) no grupo maribavir, e em 112/116 doentes (96,6%) no grupo IAT.

Observaram-se eventos adversos graves em 131/234 doentes (56,0%) no grupo maribavir, e em 63/116 doentes (54,3%) no grupo IAT.

Descontinuaram tratamento por eventos adversos graves 31/234 doentes (13,2%) no grupo maribavir, e em 37/116 doentes (31,9%) no grupo IAT.

Observaram-se mortes por eventos adversos em 26/234 doentes (11,1%) no grupo maribavir, e em 12/116 doentes (10,3%) no grupo IAT.

Os eventos adversos mais frequentes estão descritos na Tabela 8.

Tabela 8: Eventos adversos graves

Category	IAT (N=116) n (%) m	Maribavir 400 mg BID (N=234) n (%) m	IAT Type	
			Ganciclovir/ Valganciclovir (N=56) n (%) m	Foscarnet (N=47) n (%) m
Any TEAE	106 (91.4) 712	228 (97.4) 1648	51 (91.1) 273	43 (91.5) 371
Dysgeusia	4 (3.4) 4	87 (37.2) 92	2 (3.6) 2	0
Nausea	25 (21.6) 28	50 (21.4) 60	8 (14.3) 9	14 (29.8) 16
Diarrhoea	24 (20.7) 31	44 (18.8) 54	13 (23.2) 13	9 (19.1) 13
Vomiting	19 (16.4) 20	33 (14.1) 48	7 (12.5) 7	8 (17.0) 9
Anaemia	14 (12.1) 15	29 (12.4) 32	4 (7.1) 5	9 (19.1) 9
Fatigue	10 (8.6) 10	28 (12.0) 29	7 (12.5) 7	3 (6.4) 3
Pyrexia	17 (14.7) 20	24 (10.3) 28	6 (10.7) 7	9 (19.1) 11
CMV viraemia	6 (5.2) 6	24 (10.3) 26	4 (7.1) 4	1 (2.1) 1
Neutropenia	26 (22.4) 39	22 (9.4) 51	19 (33.9) 23	7 (14.9) 16
Immunosuppressant drug level increased	1 (0.9) 1	21 (9.0) 22	1 (1.8) 1	0
Taste disorder	1 (0.9) 1	21 (9.0) 21	0	1 (2.1) 1
Acute kidney injury	11 (9.5) 13	20 (8.5) 22	1 (1.8) 1	10 (21.3) 12
Headache	15 (12.9) 16	19 (8.1) 21	6 (10.7) 6	8 (17.0) 9
Abdominal pain	3 (2.6) 3	18 (7.7) 21	2 (3.6) 2	1 (2.1) 1
Decreased appetite	9 (7.8) 9	18 (7.7) 20	4 (7.1) 4	4 (8.5) 4
Dizziness	5 (4.3) 5	17 (7.3) 20	1 (1.8) 1	2 (4.3) 2
Oedema peripheral	9 (7.8) 11	17 (7.3) 18	3 (5.4) 4	5 (10.6) 6
Blood creatinine increased	5 (4.3) 5	13 (5.6) 14	1 (1.8) 1	3 (6.4) 3
Dyspnoea	8 (6.9) 8	13 (5.6) 14	5 (8.9) 5	3 (6.4) 3
Arthralgia	3 (2.6) 3	13 (5.6) 13	1 (1.8) 1	2 (4.3) 2
Cough	7 (6.0) 7	13 (5.6) 13	3 (5.4) 3	3 (6.4) 3
CMV infection reactivation	3 (2.6) 3	12 (5.1) 13	3 (5.4) 3	0
Thrombocytopenia	7 (6.0) 8	11 (4.7) 11	5 (8.9) 6	2 (4.3) 2
Hypomagnesaemia	10 (8.6) 10	9 (3.8) 10	2 (3.6) 2	7 (14.9) 7
Constipation	7 (6.0) 8	9 (3.8) 9	4 (7.1) 4	2 (4.3) 3
Hypertension	8 (6.9) 9	9 (3.8) 9	1 (1.8) 1	6 (12.8) 7
Hypokalaemia	11 (9.5) 11	8 (3.4) 10	1 (1.8) 1	9 (19.1) 9
Abdominal pain upper	6 (5.2) 7	8 (3.4) 8	5 (8.9) 6	0
Leukopenia	8 (6.9) 9	7 (3.0) 7	7 (12.5) 8	1 (2.1) 1
Pain in extremity	6 (5.2) 6	5 (2.1) 5	5 (8.9) 5	1 (2.1) 1

Fonte: Extraído de referência 2

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de maribavir foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, mostrou benefício adicional em relação a controlo da doença invasiva, *clearance* da viremia, e descontinuação do tratamento por eventos adversos, e não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, hospitalização, função do enxerto, eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Mortalidade global

Os resultados do efeito do tratamento na mortalidade global são meramente exploratórios.

Durante o estudo, observou-se uma morte de qualquer causa em 27 doentes (11,5%) no grupo maribavir e em 13 doentes (11,1%) no grupo IAT (razão de riscos 1,14; IC95% 0,549 a 2,357). A mediana do tempo até à morte foi de 182 dias no grupo maribavir, e não era estimável no grupo IAT.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a mortalidade global.

Qualidade de vida

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, e foi avaliada pelos questionários EQ-5D-5L e SF-36.

O desenho aberto do estudo, a natureza exploratória das análises, e a elevada perda para seguimento, tornam os resultados impossíveis de interpretar.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a qualidade de vida.

Hospitalização

Não foram reportados dados de hospitalização.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a hospitalização.

Controlo de doença invasiva

Em relação à eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados nas semanas 12 e 20, observou-se uma resposta em 131/235 doentes (55,7%) no grupo maribavir, e em 28/117 doentes (23,9%) no grupo IAT (diferença ajustada 32,8%; IC95% 22,80 a 42,74; p nominal < 0,001). Contudo, esta informação incluída na Tabela 14.2.3.3.1. do CSR não coincide com a informação incluída na página 171 do CSR, em que os dados são que se observou uma resposta em 43/235 doentes (18,3%) no grupo maribavir, e em 11/117 doentes (9,4%) no grupo IAT (diferença ajustada 9,8%; IC95% 2,58 a 17,06; p nominal = 0,008).

Consequentemente, existe sugestão de benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a controlo da doença invasiva.

Função do enxerto

A função do enxerto foi uma medida de resultado exploratória.

Nos doentes com transplantação de órgãos sólidos, observou-se uma rejeição aguda em 9/142 doentes (6,3%) no grupo maribavir, e em 4/69 doentes (5,8%) no grupo IAT. Nenhum doente apresentou perda do enxerto.

Nos doentes com transplantação de medula, observou-se doença de enxerto contra hospedeiro em 25/93 doentes (26,9%) no grupo maribavir, e em 10/48 doentes (20,8%) no grupo IAT.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a função do enxerto.

Eliminação da viremia (Clearance da viremia)

A medida de eficácia primária foi a eliminação confirmada da viremia avaliada na semana 8. Esta foi definida como uma concentração plasmática de CMV-ADN inferior a 1371 UI/ml (limite de deteção), em duas amostras consecutivas separadas por, pelo menos, 5 dias. Os doentes que receberam terapêutica de resgate (maribavir ou outra), foram considerados não respondedores.

Observou-se uma resposta em 131/235 doentes (55,7%) no grupo maribavir, e em 28/117 doentes (23,9%) no grupo IAT (diferença ajustada 32,8; IC95% 22,8 a 42,74; $p < 0,001$).

Deste modo, existe sugestão de benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a *clearance* da viremia.

Eventos adversos

Observaram-se eventos adversos em 232/234 doentes (99,1%) no grupo maribavir, e em 112/116 doentes (96,6%) no grupo IAT.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a eventos adversos.

Eventos adversos graves

Observaram-se eventos adversos graves em 131/234 doentes (56,0%) no grupo maribavir, e em 63/116 doentes (54,3%) no grupo IAT.

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a eventos adversos graves.

Descontinuação de tratamento por eventos adversos

Descontinuaram tratamento por eventos adversos graves 31/234 doentes (13,2%) no grupo maribavir, e em 37/116 doentes (31,9%) no grupo IAT.

Deste modo, existe sugestão de benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com o tratamento

Observaram-se mortes por eventos adversos em 26/234 doentes (11,1%) no grupo maribavir, e em 12/116 doentes (10,3%) no grupo IAT.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, em relação a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito, tendo avaliado a certeza da evidência para cada medida de resultado.

A certeza da evidência foi classificada como moderada para *clearance* da viremia, como muito baixa para qualidade de vida e função do enxerto, e como baixa para todas as outras medidas de resultado (Tabela 9). A certeza global da evidência foi classificada como baixa. Isto significa baixa certeza de resultados: a nossa confiança nas estimativas de efeito é limitada. O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa de efeito.

Tabela 9 - Avaliação da certeza de resultados

	Risco de viés										
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros	Comparação indireta	Imprecisão	Inconsistência	Certeza da evidência	Nº de estudos
Controlo da doença invasiva	Sim	Sim	Não*	Não ²	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Função do enxerto	Sim	Sim	Não*	Não ²	Sim	Não**	Sim	Não***	NA	Muito baixa	1
Hospitalização	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados		0
Clearance da viremia	Sim	Sim	Sim	Não ^{2/β}	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Moderada	1
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não*	Não ²	Sim	Não**	Sim	Não claro	NA	Muito baixa	1
Mortalidade	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não**	Sim	Não**	NA	Baixa	1
Eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Eventos adversos grau 3-4	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Taxa de abandono da terapêutica por eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	1
Mortalidade por eventos adversos	Sim	Sim	Não*	Sim	Sim	Não**	Sim	Sim	NA	Baixa	1

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

* Estudo com desenho aberto. ** No grupo IAT, 57,1% dos doentes alocados a ganciclovir/valganciclovir apresentavam uma CMV-RAS a estes medicamentos. Este facto representa a principal limitação do estudo e pode colocar em causa a validade dos resultados; ***Nº eventos muito pequeno. Sem poder estatístico para avaliar esta medida de resultado; ² Durante o estudo 22/117 doentes (18,8%) no grupo IAT receberam terapêutica de resgate com maribavir durante 8 semanas. Estes doentes foram censurados à data de início da terapêutica de resgate; ^β taxa de resposta a questionários de qualidade de vida com redução progressiva ao longo do estudo

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o benefício adicional de maribavir na indicação *“para o tratamento da infecção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT)”*.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de maribavir numa única população (doentes adultos com infecção e/ou doença por citomegalovírus refratárias - com ou sem resistência - a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto, que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido), em que a intervenção era maribavir, e os comparadores eram ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, e foscarneto.

Para suportar o benefício adicional na população de interesse a empresa submeteu um único estudo (estudo SHP620-303 - SOLSTICE). O estudo SHP620-303 (SOLSTICE) foi um estudo multicêntrico, que teve lugar em 94 centros, de 12 países (América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 352 doentes com mais de 12 anos, com infecção e/ou doença por citomegalovírus refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, que tinham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem maribavir, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235) ou terapêutica à escolha do investigador, que incluía ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto (n= 117), e avaliou a eliminação confirmada do citomegalovírus na semana 8.

O estudo incluiu doentes com pelo menos 12 anos, com um transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido, com infecção a citomegalovírus (CMV) documentada no sangue ou no plasma, com um valor de CMV-ADN no sangue total igual ou superior a 2730 UI/ml, ou superior ou igual a 910 UI/ml no plasma, em duas determinações consecutivas com pelo menos um dia de intervalo. Para serem incluídos, os doentes tinham de apresentar uma infecção a CMV refratária ao tratamento mais recente (com ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto). Doença refratária foi definida como uma redução no CMV-ADN inferior a $1\log_{10}$ no sangue total ou plasma após pelo menos 14 dias de tratamento com ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto. Os doentes com uma ou

mais mutação genética no CMV associada a resistência a ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto, podiam ser incluídos se cumprissem o critério de doença refratária. Foram excluídos os doentes que apresentavam doença a CMV invasiva com envolvimento do sistema nervoso central, que apresentassem vômitos, diarreia, ou outras alterações gastrintestinais nas últimas 24 horas que impedissem a administração de medicação oral/entérica, ou que estivessem medicados com leflunomida, letermovir ou artesunato.

Os doentes foram aleatorizados numa relação de 2:1, para receberem maribavir, por via oral, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235), ou terapêutica à escolha do investigador, através de um sistema de resposta web/voz interativa (IVRS), recebendo cada doente um número de aleatorização único na altura da aleatorização. A aleatorização foi estratificada por tipo de transplante (HSCT vs. SOT), e níveis sanguíneos de CMV-ADN no plasma (≥ 91.000 vs. $9.100-91.000$ vs. ≥ 910 e < 9.100). O estudo teve um desenho aberto, pelo que doentes, investigadores e outros elementos da equipa de investigação, e promotor, tinham conhecimento do braço a que os doentes estavam alocados. O estudo incluiu uma comissão independente de adjudicação de *endpoints* (EAC), mas o EAC apenas reviu os processos dos doentes identificados pelos investigadores como tendo infeção sintomática por CMV. Assim, a empresa não implementou medidas adequadas de mitigação do risco de viés num estudo com um desenho aberto.

A idade média era de 53,0 anos, e 19,9% tinha mais de 65 anos. A maioria dos doentes era de raça branca (75,6%) ou negra (13,4 %). Do total, 59,9% dos doentes tinha um transplante de órgão sólido, e 40,1% transplantação de medula, sem assimetrias entre grupos de tratamento. Apresentavam síndrome CMV (transplantação de órgãos sólidos), 47,6% dos doentes no grupo maribavir, e 87,5% dos doentes no grupo IAT; apresentavam doença invasiva, 57,1% dos doentes no grupo maribavir, e 12,5% dos doentes no grupo IAT. Este desequilíbrio entre grupos de tratamento pode ter enviesado os resultados, sendo incerto o sentido do viés.

Basalmente, apresentavam uma substituição de aminoácido associado a perfil de resistência (CMV-RAS) a ganciclovir, foscarneto, e/ou cidofovir, 51,7% dos doentes no grupo maribavir, e 59,5% dos doentes no grupo IAT; apresentavam uma CMV-RAS a maribavir, 0,4% dos doentes no grupo maribavir, e 2,6% dos doentes no grupo IAT. De salientar, na alocação a um tratamento específico no grupo IAT, os investigadores podiam escolher o tratamento que, na sua perspetiva, era o mais adequado ao doente. Contudo, se assim o entendessem, os investigadores podiam alocar o doente a uma terapêutica à qual o CMV apresentava resistência. Assim, no grupo IAT, 57,1% dos doentes alocados a

ganciclovir/valganciclovir apresentavam uma CMV-RAS a estes medicamentos. Este facto representa a principal limitação do estudo e pode colocar em causa a validade dos resultados.

A partir da semana 3 (visita 5) os doentes no grupo controlo podiam receber tratamento de resgate com maribavir, desde que cumprissem um dos seguintes critérios: 1. Os doentes apresentassem um aumento, em relação ao basal, do CMV-ADN superior ou igual a $1 \log_{10}$; 2. Os doentes apresentassem doença CMV invasiva após estar em tratamento há pelo menos 3 semanas, e cumprissem um dos seguintes critérios: uma diminuição do CMV-ADN do plasma ou sangue inferior a $1 \log_{10}$ ou sem melhoria dos sintomas da doença CMV invasiva ou aparecimento de sintomas no doente assintomático; 3. Ausência de eliminação do vírus CMV, necessitando continuar tratamento anti-CMV e apresentando um dos seguintes critérios: aumento agudo na creatinina de pelo menos 50% atribuído à toxicidade do cidofovir ou do foscarneto, ou desenvolvimento de cistite hemorrágica atribuída à toxicidade do cidofovir ou do foscarneto, ou desenvolvimento de neutropenia inferior a $500/\text{mm}^3$ com ganciclovir ou valganciclovir. Durante o estudo 22/117 doentes (18,8%) no grupo IAT receberam terapêutica de resgate com maribavir durante 8 semanas. Estes doentes foram censurados à data de início da terapêutica de resgate. Embora os critérios para receber terapêutica de resgate pareçam razoáveis, esta possibilidade (resgate), numa fase relativamente precoce, num estudo com um desenho aberto, é problemática, e pode enviesar os resultados. Desde logo, significa que um elevado número de doentes do braço IAT foi perdido para seguimento, comprometendo o efeito do tratamento na taxa da eliminação confirmada do citomegalovírus, e na taxa de episódios de recorrência, neste braço.

Em termos de eficácia comparativa, maribavir, em comparação com tratamento à escolha do investigador, mostrou benefício adicional em relação a controlo da doença invasiva, *clearance* da viremia, e descontinuação do tratamento por eventos adversos, e não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, hospitalização, função do enxerto, eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

A mortalidade global foi uma medida de resultado meramente exploratória. Em termos de mortalidade global, durante o estudo, observou-se uma morte de qualquer causa em 27 doentes (11,5%) no grupo maribavir e em 13 doentes (11,1%) no grupo IAT (razão de riscos 1,14; IC95% 0,549 a 2,357). A mediana do tempo até à morte foi de 182 dias no grupo maribavir, e não era estimável no grupo IAT.

A qualidade de vida foi uma medida de resultado exploratória, e foi avaliada pelos questionários EQ-5D-5L e SF-36. Contudo, o desenho aberto do estudo, a natureza exploratória das análises, e a elevada perda para seguimento, tornam os resultados impossíveis de interpretar.

Em relação ao controlo de doença invasiva, a medida de resultado disponível inclui a eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados nas semanas 12 e 20. Observou-se uma resposta em 43/235 doentes (18,3%) no grupo maribavir, e em 11/117 doentes (9,4%) no grupo IAT (diferença ajustada 9,8%; IC95% 2,58 a 17,06; p nominal= 0,008).

A função do enxerto foi uma medida de resultado exploratória. Nos doentes com transplantação de órgãos sólidos, observou-se uma rejeição aguda em 9/142 doentes (6,3%) no grupo maribavir, e em 4/69 doentes (5,8%) no grupo IAT. Nenhum doente apresentou perda do enxerto. Nos doentes com transplantação de medula, observou-se doença de enxerto contra hospedeiro em 25/93 doentes (26,9%) no grupo maribavir, e em 10/48 doentes (20,8%) no grupo IAT.

Em relação à *clearance* da viremia avaliada na semana 8, definida como uma concentração plasmática de CMV-ADN inferior a 1371 UI/ml (limite de deteção), em duas amostras consecutivas separadas por, pelo menos, 5 dias de intervalo, observou-se uma resposta em 131/235 doentes (55,7%) no grupo maribavir, e em 28/117 doentes (23,9%) no grupo IAT (diferença ajustada 32,8; IC95% 22,8 a 42,74; p<0,001), que teve significado estatístico.

A evidência submetida foi em geral de baixa qualidade, tendo a certeza global da evidência sido classificada como baixa.

O maribavir não levantou preocupações especiais de segurança, sendo a incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuações de tratamento por eventos adversos, e mortalidade relacionada com eventos adversos, não superior à do grupo comparador. Em relação à descontinuação de tratamento por eventos adversos, descontinuaram tratamento por eventos adversos graves 31/234 doentes (13,2%) no grupo maribavir, e em 37/116 doentes (31,9%) no grupo IAT. No que diz respeito à mortalidade relacionada com o tratamento, observaram-se mortes por eventos adversos em 26/234 doentes (11,1%) no grupo maribavir, e em 12/116 doentes (10,3%) no grupo IAT.

Conclusões

Foi avaliado o benefício adicional de maribavir na indicação *“para o tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido*

sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT)”.

Concluiu-se que existe sugestão de que maribavir, apresenta benefício adicional, em relação a terapêutica à escolha do investigador, que incluiu ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 94 centros, de 12 países (América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 352 doentes com mais de 12 anos, com infeção e/ou doença por citomegalovírus refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, que tinham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem maribavir, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235), por via oral, ou terapêutica à escolha do investigador, que incluía ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, ou foscarneto (n= 117), e avaliou a eliminação confirmada do citomegalovírus na semana 8, sugeriu que maribavir apresenta benefício adicional em comparação com terapêutica à escolha do investigador, em relação a controlo da doença invasiva, *clearance* da viremia, e descontinuação do tratamento por eventos adversos, e não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, hospitalização, função do enxerto, eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento.
- Em relação ao controlo de doença invasiva, a medida de resultado disponível inclui a eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados nas semanas 12 e 20: observou-se uma resposta em 43/235 doentes (18,3%) no grupo maribavir, e em 11/117 doentes (9,4%) no grupo IAT (diferença ajustada 9,8%; IC95% 2,58 a 17,06; p nominal= 0,008).
- Maribavir não levantou preocupações especiais de segurança, sendo a incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuações de tratamento por eventos adversos, e mortalidade relacionada com eventos adversos, não superior à do grupo comparador. Em relação à descontinuação de tratamento por eventos adversos, descontinuaram tratamento por eventos adversos graves 31/234 doentes (13,2%) no grupo maribavir, e em 37/116 doentes (31,9%) no grupo IAT. No que diz respeito à mortalidade relacionada com o tratamento, observaram-se mortes por eventos adversos em 26/234 doentes (11,1%) no grupo maribavir, e em 12/116 doentes (10,3%) no grupo IAT.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi avaliado o benefício adicional de maribavir na indicação “*para o tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT)*”.

Concluiu-se que existe sugestão de que maribavir apresenta valor terapêutico acrescentado não quantificável, em relação a terapêutica à escolha do investigador, que incluiu ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto. Recomenda-se que maribavir seja financiado nesta indicação, mas esta recomendação está condicionada a uma avaliação favorável de custo-efetividade.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo multicêntrico, que teve lugar em 94 centros, de 12 países (América do Norte, Europa, Ásia-Pacífico, Portugal não participou), de fase 3, aleatorizado, aberto, que incluiu 352 doentes com mais de 12 anos, com infeção e/ou doença por citomegalovírus refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, que tinham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas ou transplante de órgão sólido, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem maribavir, na dose de 400 mg duas vezes por dia (n= 235) ou terapêutica à escolha do investigador, que incluía ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, ou foscarneto (n= 117), e avaliou a eliminação confirmada do citomegalovírus na semana 8, sugeriu que maribavir apresenta benefício adicional em comparação com terapêutica à escolha do investigador, em relação a controlo da doença invasiva, *clearance* da viremia, e descontinuação do tratamento por eventos adversos, e não mostrou benefício adicional em relação a mortalidade global, qualidade de vida, hospitalização, função do enxerto, eventos adversos, eventos adversos grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento.
- Em relação ao controlo de doença invasiva, a medida de resultado disponível inclui a eliminação confirmada da viremia CMV e controlo dos sintomas de infeção CMV avaliados na semana 8, e confirmados nas semanas 12 e 20: observou-se uma resposta em 43/235 doentes (18,3%) no grupo maribavir, e em 11/117 doentes (9,4%) no grupo IAT (diferença ajustada 9,8%; IC95% 2,58 a 17,06; p nominal= 0,008).

- Maribavir não levantou preocupações especiais de segurança, sendo a incidência de eventos adversos, eventos adversos graves, descontinuações de tratamento por eventos adversos, e mortalidade relacionada com eventos adversos, não superior à do grupo comparador. Em relação à descontinuação de tratamento por eventos adversos, descontinuaram tratamento por eventos adversos graves 31/234 doentes (13,2%) no grupo maribavir, e em 37/116 doentes (31,9%) no grupo IAT. No que diz respeito à mortalidade relacionada com o tratamento, observaram-se mortes por eventos adversos em 26/234 doentes (11,1%) no grupo maribavir, e em 12/116 doentes (10,3%) no grupo IAT.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do medicamento Maribavir para o tratamento da infeção e/ou doença por citomegalovírus (CMV) refratárias (com ou sem resistência) a uma ou mais terapêuticas anteriores, incluindo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir ou foscarneto em doentes adultos que tenham sido sujeitos a transplante de células estaminais hematopoiéticas (HSCT) ou transplante de órgão sólido (SOT).

Os comparadores foram o ganciclovir por via intravenosa (IV), valganciclovir (oral), foscarneto (IV) ou cidofovir (IV) com tratamento ponderado atribuído pelo investigador (investigator-assigned treatment, IAT). Os comparadores estão em conformidade com a seleção de comparadores feita pela avaliação farmacoterapêutica.

Não foram apresentadas análises a subgrupos específicos, no entanto foram feitas parametrizações diferentes para doentes SOT e HSCT. A coorte modelada corresponde, genericamente, à amostra aleatorizada do estudo SOLSTICE (ver descrição abaixo).

O estudo SOLSTICE é um ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, aberto e controlado para comparadores ativos, com seguimento de 20 semanas. O seu objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de maribavir (n=235) em comparação com qualquer um dos tratamentos antivirais atribuídos pelo investigador (IAT, n=117).

A perspetiva foi a do Serviço Nacional de Saúde (SNS). O horizonte temporal correspondeu ao tempo máximo de vida restante dos doentes (47 anos). A taxa de atualização foi de 4%.

Foi utilizado um modelo de Markov em duas fases, adaptado de um modelo com a perspectiva do Reino Unido. A fase 1 captura custos e consequências entre as 0 e as 78 semanas, e a fase 2 entre as 78 semanas até ao final do horizonte temporal.

A fase 1 inclui 3 estados de saúde: CMV clinicamente significativo (csCMV), CMV não clinicamente significativo (ncsCMV) e morte. Todas as pessoas entram no modelo com csCMV. Quando ocorre eliminação de viremia (*clearance*) por efeito dos tratamentos, os doentes podem passar para o estado de ncsCMV ou sofrer uma recorrência de CMV, regressando ao estado de csCMV e reiniciando tratamento. Se não ocorre eliminação de viremia, os doentes permanecem no estado csCMV. A fase 2 compreende dois estados de saúde: vivo ou morto.

O modelo considera ciclos de 4 semanas nos primeiros 3 anos e ciclos anuais para o período remanescente, sendo aplicada uma correção de meio ciclo. Não foi aplicada a correção de meio ciclo nas primeiras 8 semanas (dois ciclos) de modo a preservar o momento de avaliação da resposta no ensaio clínico SOLSTICE.

As probabilidades de transição no modelo foram definidas através de três parâmetros: eliminação de viremia, recorrência e mortalidade. Até à semana 8 as probabilidades de transição correspondem às da eliminação confirmada de viremia na semana 8 do estudo SOLSTICE. A partir da semana 8 os doentes que permanecem no estado csCMV recebem retratamento com IAT, pelo que a probabilidade de eliminação de viremia corresponde à observada no braço IAT do estudo SOLSTICE. Não se considera a possibilidade de eliminação de viremia a partir da semana 78. A probabilidade de primeira recorrência (semana 8-20) foi estimada a partir do estudo SOLSTICE. Foi efetuada uma regressão logística ajustada aos dados de recorrência clinicamente significativa para determinar a relação entre o evento “recorrência” e o tempo desde a eliminação de viremia (*clearance*).

Foram usados dados do estudo OTUS para as probabilidades de recorrência a partir da semana 20 até ao fim da fase 1 do modelo (78 semanas). As recorrências foram limitadas a duas. O estudo OTUS (Outcomes, Treatment Patterns and healthcare resources Utilisation Studies) é um estudo retrospectivo a doentes com SOT (n= 115) ou HSCT (n= 121) com infeção por CMV refratária ou resistente (r/r) ao tratamento na vida real conduzido na Europa e EUA e com maior tempo de seguimento que o ensaio clínico SOLSTICE (SOT: 2014-21, 8 anos; HSCT: 2017-21, 5 anos).

No início da Fase 2 o modelo assume que não podem ocorrer mais eventos de CMV, ou seja, todos os doentes terminaram o tratamento e ocorrerá uma eliminação de viremia natural. Portanto, as probabilidades de eliminação de viremia deixam de ser relevantes após 78 semanas.

As probabilidades de morte entre as semanas 0 e 8 foram estimadas a partir do estudo SOLSTICE, em função do tipo de transplante, sendo que não ocorreram eventos fatais entre a semana 0 e 4. A partir da semana 8 consideraram-se probabilidades de morte específicas por estado, csCMV e ncsCMV. Os eventos fatais entre as semanas 8 e 20 do estudo SOLSTICE foram probabilizados para estimar uma mortalidade até ao final da fase 1 (78 semanas). De notar que este ponto foi sujeito a análise de sensibilidade, considerando que o ensaio SOLSTICE não demonstrou diferenças significativas na sobrevivência global.

A partir das 78 semanas, fase 2 do modelo, as estimativas de mortalidade de longo prazo (78 semanas até fim de vida) foram obtidas: (i) para os doentes SOT, a partir dos dados do NHS Organ Donation and Transplantation Annual Activity Report do Reino Unido (NHS Blood and Transplant, 2021), que permitiu estimar probabilidades de morte anuais após transplante nos primeiros 10 anos; (ii) para os doentes HSCT, com base nos dados do Haematological Malignancy Research Network (HMRN) do Reino Unido, que permitiu estimar probabilidades de morte anuais após transplante nos primeiros 5 anos; (iii) depois dos 5 anos foram usados os dados da literatura que permitiram gerar curvas Kaplan-Meier (KM) da sobrevivência. Foram aplicados vários modelos paramétricos e apresentados os valores dos critérios de informação Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) para avaliar do ajustamento dos dados e identificar a curva mais apropriada à modelização da mortalidade de longo prazo. O modelo com melhor ajuste aos dados foi o exponencial, tendo sido o usado no caso de referência (cenário de base). De notar que, caso o risco de mortalidade por idade e sexo for superior ao da população portuguesa geral, foram utilizados os valores da população portuguesa.

Foram parametrizados os riscos dos efeitos adversos (EA) clinicamente relevantes e que tenham ocorrido em mais de 10% dos doentes em pelo menos um dos braços de tratamento (ensaio SOLSTICE).

Foram ainda parametrizadas e justificadas as principais complicações, nomeadamente o risco relativo de rejeição do transplante nos doentes SOT com e sem CMV a 6 meses, com respetivos acréscimos de risco de mortalidade por tipo de transplante sólido rejeitado, e desutilidades e custos por necessidade de retransplante. Não foram imputadas incidências relativas a doença do enxerto contra o hospedeiro

(GvHD) por não terem sido identificadas diferenças de um risco acrescido entre doentes com CMV ativo comparativamente aos que alcançaram eliminação de viremia.

Foram usados ponderadores de qualidade de vida para o estado csCMV derivados do questionário EQ-5D-5L recolhidos no SOLSTICE, com valoração em utilidades baseadas nas preferências da população portuguesa. Para o estado ncsCMV, na impossibilidade de medição da qualidade de vida no ensaio, foi realizado um estudo de vinhetas para derivar ponderadores para cada estado da doença. A descrição dos estados foi desenvolvida por peritos clínicos do Reino Unido, e a valoração pela população geral foi realizada no Reino Unido. A utilização de fontes diferentes é uma clara limitação na medição da qualidade de vida.

Foi ainda considerada a desutilidade dos EA e da diálise, retirada da literatura.

Foram incluídos os custos diretos, considerando a perspetiva do SNS, relativo ao custo das terapêuticas, de seguimento dos doentes em tratamento, de tratamento dos eventos adversos, e de fim de vida. A identificação dos recursos utilizados e respetivos consumos para a amostra modelada recorreu a um painel de peritos, tendo sido os recursos valorizados com base em informação oficial para Portugal.

De notar que a duração média de tratamento modelada (52,5 dias \pm 11,81) corresponde à duração média de tratamento do estudo SOLSTICE, mas não à da avaliação farmacoterapêutica, que foi de 8 semanas (56 dias, como no RCM). A avaliação farmacoterapêutica indica ainda que na prática clínica a duração do tratamento poderá ter que ser individualizada com base nas características clínicas de cada doente.

A CE-CATS considera o estudo válido para a tomada de decisão, embora este seja marcado por várias incertezas (em particular, na mortalidade global, na medição da qualidade de vida, na duração do tratamento e na manutenção da eficácia). O RCEI indica que o medicamento não é custo-efetivo no contexto português, devendo o seu financiamento ser condicional a uma redução do seu preço.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

Clinical Study Report. A phase 3, multicenter, randomized, open-label, active-controlled study to assess the efficacy and safety of maribavir treatment compared to investigator-assigned treatment in transplant recipients with cytomegalovirus (CMV) infections that are refractory or resistant to treatment with ganciclovir, valganciclovir, foscarneto, or cidofovir. *Study SHP620-303.* 10 February 2021