



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LETERMOVIRUM

INDICAȚIA: indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopietice (TCSH).

Data depunerii dosarului

31.10.2019

Număr dosar

5556

PUNCTAJ: 80





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LETERMOVIRUM

1.2. DC: Prevmis comprimate filmate 240 mg

1.3 Cod ATC: J05AX18

1.4. Data eliberării APP: 08.01.2018

1.5. Deținătorul APP: Merck Sharp & Dohme B.V. – Olanda reprezentat prin Merck Sharp & Dohme România S.R.L.

1.6. Tip DCI: orfană

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

FORMA FARMACEUTICĂ		COMPRIMATE FILMATE
CONCENTRAȚIA		240 mg
CALEA DE ADMINISTRARE		orală
MĂRIMEA AMBALAJULUI	Cutie cu 4 blist. PA-AI-PVC/Al tip card x 7 compr. film.	

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 1468 din 21 noiembrie 2018:

PREȚUL CU AMĂNUNTUL PE AMBALAJ	21387,54 LEI
PREȚUL CU AMĂNUNTUL PE UNITATEA TERAPEUTICĂ	712,91 Lei

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP Prevmis:

INDICAȚIE TERAPEUTICĂ	DOZA RECOMANDATĂ	DURATA MEDIE A TRATAMENTULUI CONFORM RCP
Prevmis este indicat în tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul	Doza recomandată de Prevmis este de 480 mg, administrat o dată pe zi.	Tratamentul cu Prevmis trebuie început după TCSH. Tratamentul cu Prevmis poate fi inițiat în ziua efectuării transplantului și nu mai târziu



citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH).

de 28 zile după transplant. Tratamentul cu Prevyomis poate fi inițiat înainte sau după grefare. Tratamentul profilactic cu Prevyomis trebuie continuat pe durata a 100 zile după transplant

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în funcție de vârstă

Insuficiență renală

Nu este recomandată ajustarea dozei de PREVYMIS la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă.

Nu se pot face recomandări privind dozele la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care efectuează sau nu dializă. Eficacitatea și siguranța nu au fost demonstrate la pacienții cu BRST.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea PREVYMIS la pacienți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de PREVYMIS în cazurile de insuficiență hepatică ușoară (Clasa Child-Pugh A) până la moderată (Clasa Child-Pugh B). PREVYMIS nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa Child-Pugh C).

Insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală

PREVYMIS nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată asociată cu insuficiență renală moderată sau severă.

2. Necesitatea Terapeutică

Citomegalovirusul uman (CMV) este o cauză recunoscută a bolii la făt, la pacienții cu alogrefa și la pacienții cu SIDA. Mai recent, CMV a fost recunoscut ca agent patogen pentru persoanele din secțiile de terapie intensivă, pentru vârstnici și pentru populația generală. Epidemiologia și patologia moleculară și celulară a acestui virus sunt rezumate pentru a oferi un model general de patogeneză, capabil să țină seama de aceste prezentări clinice variate. Pe scurt, CMV are potențialul de a se răspândi în fluxul sanguin la toate organele, dar produce boală excesivă numai dacă încărcătura virală atinge niveluri ridicate. Acest lucru este prevenit în mod normal printr-un răspuns imun robust, astfel încât individul infectat rămâne de obicei asimptomatic.

Prezența anticorpilor din clasa IgG indică faptul că infecția a existat și se regăsesc la aproximativ 60% dintre adulții din țările dezvoltate și 100% în țările în curs de dezvoltare. Infecția poate fi dobândită la făt, la nou-născut, la copil mic, la copil sau la adult. În general, persoanele născute în circumstanțe socio-economice precare dobândesc infecția cu CMV mai repede decât ceilalți. Un număr substanțial de indivizi rămân neinfecțați până când dobândesc o



infecție primară în contexte medicale importante. Poate apărea, de asemenea, reactivarea virusului latent și / sau a reinfectării cu o tulpină nouă de CMV²⁹.

Aproximativ 2% dintre femeile seronegative care rămân însărcinate vor fi seroconvertite până la momentul nașterii. Sursa majoră de CMV pentru această categorie de femei o reprezintă copiii mici ale căror salivă și urină conțin niveluri ridicate de CMV^{30,31}. Dintre femeile cu infecție primară în timpul sarcinii, în 32% din cazuri infecția intrauterină apare ca urmare a transmiterii virusului prin placentă³². Acest lucru nu este de obicei diagnosticat până la naștere, deoarece simptomele mamei nu sunt suficiente pentru a solicita îngrijiri medicale, deși ancheta retrospectivă poate identifica simptomele de febră și stare de rău³³. Dacă simptomele sunt investigate în timpul sarcinii, infecția primară poate fi depistată prin seroconversie sau prin prezența IgM, împreună cu anticorpi IgG cu activitate scăzută.

Fătul poate fi de asemenea, infectat prin reactivarea infecției materne latente sau prin reinfectare maternă cu o nouă tulpină de VHC^{34,35}. Aceste mame sunt asimptomatice și nu există teste de diagnostic pentru a detecta prezența infecției. Aproximativ 1% dintre femeile care sunt seropozitive înainte de sarcină pot transmite infecția congenitală cu CMV³⁶.

Infecția cu virusul citomegalic (citomegalovirus, CMV) rămâne una dintre cele mai frecvente infecții, semnificativă din punct de vedere clinic, care survine după transplantul alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)¹. După infecția inițială, CMV persistă ca infecție latentă, pe întreaga durată a vieții, similar altor virusuri de tip herpetic.¹⁹

În timpul transplantului de organe, donatorii seropozitivi transmit frecvent CMV (aproximativ 78%) către recipientii seronegativi³⁷. La aproximativ 40% dintre destinatarii seropozitivi CMV se reactivează latent atunci când se administrează medicamente imunosupresoare și cei cu donatori seropozitivi pot fi, de asemenea, reinfectați cu noi tulpini de CMV^{37,38}.

Statusul CMV serologic al beneficiarului transplantului variază foarte mult în funcție de vârstă și regiunea geografică. Rata de prevalență a seropozitivității CMV la beneficiarii de alo TCSH variază între 50 și 90%²⁻⁶, prevalența în România fiind menționată ca fiind foarte ridicată.

Seropozitivitatea pentru CMV (R+) este cel mai important factor de apariție a infecției și bolii cauzate de CMV după TCSH.¹

Reactivarea infecției cu CMV survine cel mai frecvent în primele 100 de zile după transplant, însă poate apărea și la interval foarte scurt după acesta. Conform experienței clinice, în absența profilaxiei, aproximativ 80% dintre pacienții CMV-seropozitivi (R+) supuși alo TCSH au dezvoltat infecție cu CMV și 20% până la 35% boala cauzată de CMV la mai puțin de 100 de zile de la transplant¹. Replicarea CMV, indiferent de nivel, este asociată cu creșterea mortalității de orice cauză și a mortalității fără recădere la pacienții R+ supuși TCSH.^{17,18}



Un alt grup de pacienți care prezintă dovezi ale efectelor indirecte ale infecției cu CMV sunt persoane sănătoase internate brusc în unitățile de terapie intensivă cu infarct miocardic, arsuri sau șoc septic. La aproximativ o treime din pacienții seropozitivi se reactivează infecția cu CMV, după cum o demonstrează și nivelele crescute ale viremiei. Acești pacienți sunt mai susceptibili să necesite ventilație, să prelungească șederea în terapie intensivă și, în unele studii se menționează mortalitate crescută³⁹.

În cele din urmă, infecția cu CMV determină în mod clar modificările testelor de laborator astfel încât populația vârstnică să primească eticheta de „fenotip cu risc imun”. Cu toate acestea, nu este dovedit că CMV duce la o mortalitate crescută, observată la acești pacienți⁴⁰.

Citomegalovirusul este un agent patogen subestimat care este asociat cu mai multe boli decât este prevăzut în manualele standard. Studiile randomizate controlate în ceea ce privește medicamentele antivirale și vaccinurile oferă posibilitatea de a dovedi dacă CMV este cauza acestor afecțiuni, precum și posibilitatea controlării unora dintre cele mai grave complicații. În cele din urmă, va fi necesar controlul infecției cu CMV la nivelul populației prin imunizare universală²⁹.

Abordarea curentă în gestionarea CMV este terapia preemptivă (TPE). Terapia preemptivă este inițiată atunci când infecția cu CMV este detectată.¹⁹ Detectarea replicării virale a CMV se efectuează prin monitorizarea regulată de laborator iar atunci când replicarea virală este detectată peste un anumit prag se inițiază TPE pentru a preveni apariția bolii.¹⁹ Din cauza necesității monitorizării frecvente și a faptului că terapia este continuată până la atingerea clearance-ului viral, acestea pot fi un mare consumator de resurse. De asemenea, neinițierea terapiei antivirale până la detectarea infecției cu CMV, lasă timp infecției să se dezvolte latent¹⁹. Utilizarea inhibitori de polimerază ca terapie preemptivă poate fi asociate la rândul ei cu un risc crescut de toxicitate^{1, 7}. Terapia preemptivă a infecției cu CMV este eficientă în reducerea incidenței bolii cauzate de CMV, dar nu și a replicării virale. Infecția cu CMV după TCSH se asociază cu creșterea utilizării resurselor de asistență medicală, a costurilor, cazurilor de respitalizare, duratei spitalizării, precum și a mortalității, comparativ cu pacienții neinfecțați cu citomegalovirus.^{4, 20, 21}

Studiul de fază 3 cu letermovir în prevenția infecției cu CMV^{23, 24}

Pentru a evalua profilaxia cu letermovir ca strategie de prevenire a infecției sau bolii cauzate de CMV, eficacitatea letermovir a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3 multicentric, dublu-orb, controlat placebo (P001) la recipienți CMV-seropozitivi (R+) ai unui alo TCSH.

În cadrul acestui studiu, recipienților de alo TCSH CMV-pozitivi li s-a administrat letermovir sau placebo din perioada imediat ulterioară transplantului (la cel mult 4 săptămâni după transplant) până în săptămâna 14 după intervenție, perioada caracterizată prin cel mai înalt risc de reactivare a CMV. După aceea, subiecții au fost



monitorizați timp de încă 10 săptămâni, până în săptămâna 24 după transplant, pentru evaluarea prezenței unei eventuale infecții cu CMV semnificativă clinic, a mortalității de orice cauză și a altor parametri de evaluare a stării de sănătate. După finalizarea perioadei inițiale a studiului de 24 săptămâni post-transplant, subiecții urmau să rămână în studiu până în săptămâna 48 post-transplantului pentru a se continua colectarea informațiilor asupra (i) bolii cauzate de CMV; (ii) datelor privind efectele asupra stării de sănătate și (iii) datelor privind calitatea vieții corelate stării de sănătate.

Rezumatul concluziilor cu privire la eficacitate și siguranță până în săptămâna 24 post transplant

Beneficiarii de alo TCSH CMV-pozitivi la care s-a administrat letermovir sau placebo din perioada imediat ulterioară transplantului (la cel mult 4 săptămâni după transplant) până în săptămâna 14 după intervenție:

- Letermovir este superior față de placebo în prevenirea infecției cu virus citomegalic clinic semnificativă. Pe perioada de 24 săptămâni post-transplant, subiecții din grupul cu letermovir au înregistrat o incidență mai scăzută a infecțiilor cu CMV semnificativă clinic (letermovir, 37,5%; placebo, 60,6% [P < 0,0001]) și un interval mai lung până la apariția infecției cu CMV semnificativă clinic (rata evenimentelor: letermovir, 18,9%; placebo, 44,3% [P = 0,005] comparativ cu cei care au primit placebo.
- Proporția subiecților cu infecție cu CMV semnificativă clinic a fost substanțial mai redusă în grupul cu letermovir decât în cel cu placebo în intervalul de 14 săptămâni post-transplant (19,1%, respectiv 50,0% [P < 0,0001]).
- Efectul tratamentului a fost consecvent în favoarea letermovir la nivelul tuturor subgrupurilor, stratificate în funcție de: caracteristicile subiecților, factorii de risc pentru reactivarea CMV și utilizarea concomitentă a medicamentelor imunosupresoare și a regimurilor de condiționare.
- **Mortalitatea de orice cauză a fost substanțial mai scăzută în grupul cu letermovir decât în cel cu placebo în intervalul de 24 săptămâni post-transplant (9,8%, respectiv 15,9%).**
- Letermovir a fost bine tolerat de pacienții supuși TCSH și a avut un profil de siguranță în general similar cu al placebo.
- Per ansamblu, letermovir se caracterizează printr-un profil favorabil beneficiu/risc.

Timpul și rata de grefare în rândul pacienților la care s-a inițiat medicamentul de studiu înainte de grefare a fost comparabil între grupul cu letermovir și cel cu placebo, fără a se înregistra dovezi de mielotoxicitate.²²

Rezumatul concluziilor suplimentare asupra rezultatelor până în săptămâna 48 după transplant



- Mortalitatea de orice cauză a înregistrat în continuare rate substanțial scăzute în grupul tratat cu letermovir comparativ cu placebo până în săptămâna 48 post transplant (18,8%, respectiv, 23,5%), confirmându-se astfel beneficiul clinic al profilaxiei cu letermovir.
 - Mortalitatea de orice cauză la subiecții care au întrunit criteriul de evaluare primar a scăzut în grupul tratat cu letermovir comparativ cu cel la care s-a administrat placebo până în săptămâna 48 post-transplant (rata evenimentelor pe graficul Kaplan-Meier, 3,6%, respectiv 16% [P < 0,0001]).

- Numărul cazurilor de respitalizare pentru infecție și/sau boală cauzată de CMV a fost mai mic în grupul cu letermovir decât în grupul cu placebo până în săptămâna 48 post-transplant (55,7%, respectiv 60,6%). S-a constatat o îmbunătățire măsurabilă a calității vieții subiecților tratați cu letermovir față de cei la care s-a administrat placebo.

Letermovir a fost în general bine tolerat ca tratament profilactic al beneficiarilor de TCSH CMV-seropozitivi, având un profil de siguranță similar cu cel al placebo.

- Profilul reacțiilor adverse în grupurile la care s-a administrat letermovir și placebo a fost similar, 97,9% dintre subiecții grupului cu letermovir și 100% dintre subiecții grupului cu placebo prezentând una sau mai multe reacții adverse pe parcursul fazei de tratament.
- Ratele de incidență ale celor mai frecvente reacții adverse (boala grefa contra gazda (BGcG), greață, vărsături, diaree, pirexie și erupție cutanată tranzitorie), ale evenimentelor adverse induse de medicație (greață, vărsături, diaree) și ale reacțiilor adverse grave au fost comparabile între grupurile tratate cu letermovir și cu placebo.
- În majoritate, reacțiile adverse raportate în ambele grupuri de tratament au fost ușoare sau moderate ca intensitate.
- Pe parcursul fazei de tratament reacțiile adverse grave cel mai frecvent raportate (letermovir comparativ cu placebo) în ambele grupuri de tratament au fost BGcG (9,9% vs. 10,4%), leucemia mieloidă acută recurentă (2,9% vs. 3,6%) și infecția cu CMV (2,7% vs. 6,8%).
- Per ansamblu, profilul de siguranță al letermovir până în săptămâna 48 post-transplant a fost în general comparabil cu profilul de siguranță înregistrat până în săptămâna 24 post-transplant.
 - Profilul reacțiilor adverse până în săptămâna 48 post-transplant pentru grupurile tratate cu letermovir și cu placebo a fost similar.
 - Nu au fost raportate reacții adverse grave suplimentare până în săptămâna 48 post transplant.
 - Incidența deceselor din cauza reacțiilor adverse până în săptămâna 48 post transplant a fost comparabilă între grupurile la care s-a administrat letermovir și, respectiv placebo.

- Pe parcursul fazei de tratament, incidența raportată a leziunilor renale acute au fost de 1,3% în grupul cu letermovir, comparativ cu 4,7% în grupul cu placebo.

Apariția infecției cu CMV și administrarea în consecință a terapiei preemptive poate avea un impact economic semnificativ asupra sistemului de asistență medicală, în special dacă este necesară respitalizarea pentru inițierea terapiei preemptive.²⁵

Într-un studiu retrospectiv pe o bază de date din SUA (Premier), durata medie a respitalizării asociate cu CMV a fost de 24,4 zile, iar rata mortalității pe parcursul acestor respitalizări a fost de 4,3%. Pacienții cu cel puțin o reinternare pentru CMV în primele 100 de zile după TCSH au avut, în total, o durată mai mare a șederii în spital după reinternare (31,9 vs 13 zile, $P < 0,001$) și o rată crescută a mortalității (31,1 vs 14,1%; $P < 0,001$) în comparație cu pacienții fără infecție cu CMV.

- CMV a impus, de asemenea, costuri substanțiale pentru spitale pe parcursul primelor 100 de zile după externarea pacienților cu TCSH alogen. Costurile totale pentru spital în primele 100 de zile au fost semnificativ mai mari la participanții cu o respitalizare pentru CMV (\$111,729 vs \$46,063).²⁶

În studiul clinic de fază III, pacienții cărora li s-a administrat letermovir au avut o rată semnificativ mai scăzută a respitalizărilor asociate CMV până în săptămânile 14, 24 și 48, comparativ cu placebo (0,6% vs 7,1% [HR 0,09], 2,8% vs 7,6% [HR 0,36] și, respectiv, 3,1% vs 8,8% [HR 0,34]).²²

Letermovir în ghidurile de management ale infecției cu CMV

- **European Conference on Infections in Leukemia - ECIL 7**²⁷
 - “Recomandări pentru managementul infecției cu citomegalovirus la pacienții cu malignități hematologice care au fost supuși transplantului de celule stem”:
 - Publicat în mai 2019
 - **Recomandare: Profilaxia infecției cu CMV în alo TCSH - letermovir grad A, nivel I**
 - Grad A= susținere fermă a recomandării de utilizare
 - Nivel I = dovezi provenite din cel puțin un studiu randomizat controlat cu design adecvat
- **SUA - National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**²⁸:
 - „Prevenția și tratamentul infecțiilor asociate cancerului”
 - Actualizare ghid 25 octombrie 2018:

- **Recomandare: „Se va lua în considerare letermovir ca tratament profilactic primar pentru beneficiarii de alo TCSH CMV-pozitivi*”**
- **Japan Society for Hematopoietic Stem Cell Transplantation²⁹**
 - Publicat în august 2018
 - „Letermovir este introdus ca nou tratament profilactic anti-CMV după alo TCSH”

3. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT

ORFAN

Conform EMA/COMP/57753/2011 Rev.1 Committee for Orphan Medicinal Products, Prevyms are statut de medicament orfan, având un mecanism nou de acțiune. Prevyms inhibă complexul terminază ADN CMV (pUL51, pUL56, pUL89) necesar în prelucrarea și compactarea ADN-ului viral și interferează cu procesul de maturare a virionului.^{22,23}

Nu s-a constatat o rezistență încrucișată între letermovir și alte medicamente antivirale. Letermovir este integral activ împotriva populațiilor virale cu rezistență la cidofovir, foscarnet și ganciclovir, medicamente active pe complexul polimerazei ADN.²²

5. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

Evaluările internaționale din Franța, Marea Britanie și Germania pentru DCI **Letermovirum** în indicația *“tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)”*, sunt listate în tabelul următor:

Tabel 2: Concluziile rapoartelor de evaluare internațională a medicamentului Letermovirum cu indicația menționată mai sus:

Autoritatea de evaluare a tehnologiilor medicale	Data	Referință	Concluzii raport
NICE	31.07.2019	Ta591	Este recomandat ca opțiune terapeutică în indicația menționată la pct. 9
HAS	05.09.2018		- Beneficiu terapeutic important
SMC	11.03.2019	SMC No. 1338/18	Este acceptat pentru utilizare în cadrul NHS Scoția.
IQWIG/ G-BA	09.05.2018	G18-03 / Decizia 02.08.2018	A fost evaluat și este acceptat ca opțiune terapeutică în indicația



menționată la pct. 9.

6 . RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE

Deținătorul autorizației de punere pe piață a declarat pe propria răspundere că DCI LETERMOVIRUM este rambursat în **14** state membre ale Uniunii Europene: Austria, Croația, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Italia, Letonia, Marea Britanie, Olanda, Spania, Suedia și Slovenia.

7. PUNCTAJ OBȚINUT

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI Letermovirum în statele membre ale UE – 14 state	25
TOTAL PUNCTAJ	80

8. CONCLUZIE

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI LETERMOVIRUM** pentru indicația: *“tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)”* întrunește punctajul de admitere **necon condiționată** 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, secțiunea C2 – P9: Programul național de transplant de organe, țesuturi și celule de origine umană, P9.1: Transplant medular și P9.7: Tratamentul stării posttransplant în ambulatoriu al pacienților transplantați.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI LETERMOVIRUM** pentru indicația: *“tratamentul profilactic al reactivării infecției cu virusul citomegalic (CMV) și al bolii induse de virusul*



citomegalic la adulți CMV-seropozitivi [R+] la care s-a efectuat un transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH)“

Referințe bibliografice:

1. Boeckh M and Ljungman P. *Blood*. 2009;113(23):5711-5719.
2. Walker CM et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(9):1106-1115.
3. Nichols WG et al. *J Infect Dis*. 2002;185(3):273-282.
4. Jain NA et al. *Cytotherapy*. 2014;16(7):927-933.
5. Young JH et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):359-370.
6. Bhutani D et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(1):159-164.
7. Chan ST, Logan AC. *Blood Rev*. 2017;31(3):173-183.
17. Green ML, et al. *Lancet Haematol*. 2016 Mar;3(3):e119-27.
18. Teira ,et al. *Blood*. 2016;127(20):2427-2438.
19. Ljungman P, et al. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011; 25(1):151-169
20. Mozaffari E, Lin J, Lingohr-SmithM. Presented at the Joint 55th ICAAC. POSTER T-1360; 2015b
21. Macalalad AR, et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):S1-S410. * (Agenția Națională de Transplant Romania -2015 Mapping exercise)
22. Marty FM, et al. *N Engl J Med* 2017;377:2433-44.
23. PREVYMIS- Rezumatul Caracteristicilor Produsului ianuarie 2018
24. Cost of HSCT and CMV-related complications in a large inpatient claims database. Schelfhout J, et al. Presented at IDWeek 2017; San Diego, CA; October 4-8. Poster 2436
25. Impact of CMV Prophylaxis on Rates of Rehospitalization in Adult CMV-Seropositive Allo HSCT Recipients: Experience from the Letermovir Phase 3 Clinical Trial MK-8228-001. Mt-Isa S, et al. . Presented at EBMT 2019; Frankfurt; March 24-27
26. Ljungman et al. *Lancet Infect Dis*. 2019
27. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
28. https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_03_01_cmv04.pdf
29. Paul Griffiths Ilona Baraniak Matt Reeves, Patogeneza citomegalovirusului uman, sept 2014
30. Staras SA , Flandra WD , Dollard SC , și colab. Seroprevalența citomegalovirusului și sursele de infecție din copilărie: un studiu bazat pe populație în rândul pre-adolescenților din Statele Unite . *J Clin Virol* 2008 ; 43 : 266 - 271;
- 31, Cannon MJ , Hyde TB , Schmid DS . Revizuirea prezentei citomegalovirusului în lichide corporale și relevanță pentru infecția congenitală cu citomegalovirus . *Rev Med Virol* 2011 ; 21 : 240 – 255;
32. Kenneson A , Cannon MJ . Revizuirea și metaanaliza epidemiologiei infecției congenitale cu citomegalovirus (CMV) . *Rev Med Virol* 2007 ; 17 : 253 – 276.
33. Revello MG , Fabbri E , Furione M , și colab. Rolul diagnosticului prenatal și consilierii în gestionarea unui 735 de sarcini complicate cu infecția primara de citomegalovirus uman: o experiență de 20 de ani . *J Clin Virol* 2011 ; 50 : 303 – 307;
34. Huang ES , Alford CA , Reynolds DW , colab si. Epidemiologie moleculară la mame și sugari . *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 958 – 962;
35. Boppana SB , Rivera LB , Fowler KB , colab si. Transmiterea intrauterină a citomegalovirusului la sugari de catre mame cu imunitate preconcepțională . *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1366 – 1371;
36. de Vries JJ , van Zwet EW , Dekker FW , și colab. Paradoxul aparent în materie de seropozitivitate este un factor de risc pentru infecție cu citomegalovirus congenital: un model de predicție bazat pentru populație . *Rev Med Virol* 2013 ; 23 : 241 – 249;
37. Atabani SF , Smith C , Atkinson C , și colab. Cytomegalovirus replication kinetics in solid organ transplant recipients managed by preemptive therapy. *Am J Transpl* 2012 ; 12 : 2457 – 2464;
38. Staras SA, Flanders WD, Dollard SC, et al. Cytomegalovirus seroprevalence and childhood sources of infection: a population-based study among pre-adolescents in the United States. *J Clin Virol* 2008; 43: 266-271;
39. Limaye AP , Boeckh M . CMV la pacienții bolnavi critici: patogen sau bystander? *Rev Med Virol* 2010 ; 20 : 372 – 379;
40. Pawelec G , Derhovanessian E , Larbi A , et al. Citomegalovirus și imunosenescentță umană . *Rev Med Virol* 2009 ; 19 : 47 - 56 .

Raport finalizat în data de: 23.06.2020

Director DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu