



ORIGINAL  
RESEARCH

# Cost-Effectiveness Analysis of Maribavir in Patients with Post-Transplant Cytomegalovirus Infection or Disease that are Refractory or Resistant to Conventional Therapy

Andrea Marcellusi<sup>1</sup>, Chiara Bini<sup>1</sup>, Simone Corinti<sup>2</sup>, Laura Fioravanti<sup>2</sup>,  
Laura Dalla Vedova<sup>2</sup>, Stacey L. Amorosi<sup>3</sup>, Tam De Lacey<sup>4</sup>, Emtiyaz Chowdhury<sup>4</sup>,  
Francesco Saverio Mennini<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup> Economic Evaluation and HTA (CEIS-EEHTA) - IGF Department, Faculty of Economics, University of Rome "Tor Vergata", Italy

<sup>2</sup> Takeda Italia Spa. Rome, Italy

<sup>3</sup> Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.

<sup>4</sup> Parexel International, HEOR Modeling, London, UK

<sup>5</sup> Institute for Leadership and Management in Health - Kingston University London, London, UK.

## ABSTRACT

**OBJECTIVES:** Cytomegalovirus (CMV) infection represents a serious post-transplantation complication, particularly among transplant recipients with resistant or refractory (R/R) infection. Despite the improvement made in CMV prevention and treatment, remains a need for new therapies that are better tolerated and safer for patients, especially for refractory or resistant (R/R) infections. This analysis investigates the cost-effectiveness of maribavir versus investigator-assigned therapy (IAT) for treatment of post-transplant R/R CMV in the Italian context.

**METHODS:** The analysis was conducted from the National Health Service (NHS) perspective using a Markov model previously developed in Excel<sup>®</sup> to evaluate the cost-effectiveness of maribavir versus IAT for the treatment of post-transplant R/R CMV. Health event rates and transition probabilities were informed by data from observational studies and from SOLSTICE clinical trial, which compared maribavir to conventional antiviral treatments for transplant patients with R/R CMV infections. Utilities were from SOLSTICE and a utility vignette study. Costs inputs were derived from published literature and Italian national tariffs for outpatient and hospital services. Costs and outcomes were discounted by 3%.

**RESULTS:** Maribavir compared to the IAT used for the treatment of post-transplant R/R CMV achieved an incremental cost of € 11,455 for an incremental quality adjusted life year (QALY) gain of 0.313. This resulted in an incremental cost-effectiveness ratio of € 36,626/QALY, for maribavir compared to IAT, which is below the generally accepted, national willingness-to-pay threshold for orphan drugs (€ 37,000/QALY).

**CONCLUSIONS:** This analysis showed that maribavir, an orphan drug treatment, is cost-effective compared to the current antiviral treatments used for treatment of post-transplant R/R CMV.

## Keywords

*Cytomegalovirus; Maribavir; Cost-effectiveness; Transplant*

## INTRODUZIONE

I pazienti che si sottopongono a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) o a trapianto di organo solido molto spesso in fase post-trapianto si trovano a dover affrontare infezioni da citomegalovirus (CMV), talvolta anche di difficile risoluzione [1,2]. In fase di programmazione del trapianto, l'infezione da CMV rappresenta una delle principali preoccupazioni in quanto questa potrebbe pregiudicare fortemente gli esiti della procedura. Nonostante i progressi avvenuti nella pratica clinica, l'immunosoppressione espone i pazienti al rischio di sviluppare infezione da CMV e malattia severa correlata a CMV, sia a livello di organo, sia a livello sistemico. Poiché al trapianto risultano associati un miglioramento della sopravvivenza

### Corresponding author

Francesco Saverio Mennini  
f.mennini@uniroma2.it

Received: 4 September 2023

Accepted: 23 October 2023

Published: 06 December 2023



e della qualità di vita dei pazienti, negli ultimi dieci anni si è assistito a un incremento del numero di trapianti effettuati; in Italia, i trapianti di midollo osseo sono aumentati del 14% [3,4], mentre i trapianti di organo solido sono aumentati del 20% [4,5]. L'evoluzione delle tecniche chirurgiche e i progressi effettuati nella gestione delle complicanze da CMV post-trapianto hanno contribuito a determinare tale crescita [4].

Circa l'8-39% dei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido [6] e circa il 5-30% dei riceventi TCSE (rispettivamente per trapianto autologo e trapianto allogenico) in fase post-trapianto contraggono l'infezione da CMV [7]. In assenza di una profilassi specifica, l'infezione da CMV si verifica di solito (con eccezioni significative) entro 2-3 mesi dal trapianto, con tassi variabili in base al tipo di trapianto (trapianto di cellule staminali 7-37%, trapianto autologo 12%), all'organo trapiantato (rene 8-32%, cuore/polmone 9-35%, fegato 22-29%, pancreas/rene 50%), allo stato sierologico [8-11] e all'età del donatore o del ricevente [9-13]. I pazienti con infezione da CMV post-trapianto di organo solido non trattati o che risultano refrattari o resistenti al trattamento possono sperimentare esiti gravi, tra cui lesioni dei tessuti che possono portare a disfunzioni d'organo e a malattie invasive dei tessuti come polmonite da CMV, malattia gastrointestinale da CMV, malattie del sistema nervoso centrale da CMV e retinite da CMV [14,15]. Nei pazienti che si sottopongono a trapianto allogenico non trattati o refrattari o resistenti al trattamento possono verificarsi malattie invasive dei tessuti, tra cui esofagite, gastroenterite, epatite, retinite, polmonite, encefalite [16]. Diversi studi presenti in letteratura indicano che qualsiasi livello di CMV comporti un rischio di rigetto del trapianto [4] e un rischio aumentato di mortalità post-trapianto, sia nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, sia nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo [17-20]. Attualmente, le strategie adottate per la gestione della malattia da CMV consistono nel trattamento *pre-emptive* e nella profilassi universale. Entrambe le strategie utilizzano farmaci antivirali, secondo procedure cliniche appositamente consolidate per ogni tipo di trapianto [21-25]. Nella strategia *pre-emptive*, l'antivirale viene somministrato quando il livello della CMV-DNAemia raggiunge la soglia di allerta ma con infezione ancora asintomatica; nella strategia di profilassi la somministrazione dei farmaci antivirali inizia subito dopo il trapianto [13,23-25] e la carica virale viene testata principalmente su richiesta per cambio o abbandono della terapia. La decisione di perseguire la profilassi o la terapia *pre-emptive* viene effettuata in base alla valutazione dello stato sierologico del donatore e del ricevente [11,26-32], al tipo di trapianto, allo stato immunologico del ricevente, ai rischi indiretti innescati dall'infezione da CMV e alla tossicità dei trattamenti farmacologici [21,22,27,33].

Con riferimento al trapianto di cellule staminali, nei destinatari di trapianto allogenico lo stato sierologico pre-trapianto rappresenta un importante fattore di rischio per l'infezione da CMV; il rischio più elevato lo si riscontra nei riceventi sieropositivi per CMV che ricevono cellule da donatori sieronegativi per CMV [34]. In assenza di profilassi anti-CMV, dal 60% al 70% dei riceventi trapianto allogenico sieropositivi per CMV sperimenteranno l'infezione da CMV post-trapianto [35]. La tossicità associata ai farmaci antivirali rappresenta il fattore che maggiormente contribuisce all'incremento dei costi sanitari [36-38]. Con riferimento ai pazienti destinatari di trapianto di organo solido, le linee guida raccomandano la terapia *pre-emptive* per tutti i pazienti riceventi trapianto di organo solido in caso di aumento della viremia [33] in quanto, in assenza di una strategia di profilassi, l'infezione da CMV può verificarsi entro i primi 3 mesi post-trapianto in circa il 70% dei pazienti destinatari di trapianto.

La prevenzione dell'infezione da CMV nei destinatari di trapianto di organo solido risulta principalmente raggiunta con profilassi antivirale o terapia antivirale; alcuni centri trapianto utilizzano anche una strategia ibrida caratterizzata da un periodo definito di profilassi antivirale seguito, in caso di aumento della viremia da CMV, da un periodo di terapia *pre-emptive*, specialmente nei destinatari di trapianto di organo solido ad alto rischio [33,39]. Una profilassi prolungata può portare a complicazioni come leucopenia e infezione da CMV refrattaria o resistente. Inoltre, le linee guida non raccomandano terapie antivirali a basso dosaggio in quanto possono aumentare il rischio di malattia da CMV resistente [33]. Sulla base delle linee guida internazionali per il trattamento del CMV, i destinatari di trapianto di organo solido a rischio moderato possono sottoporsi a profilassi o a terapia *pre-emptive*, mentre i destinatari ad alto rischio dovrebbero ricevere la profilassi [33].

Nonostante i progressi nella prevenzione e nel trattamento del CMV nei pazienti post-trapianto, le infezioni da CMV refrattarie (con o senza resistenza) sono spesso difficili da individuare e da gestire poiché le opzioni di trattamento disponibili risultano limitate e spesso associate a gravi effetti collaterali [40]. Inoltre, i pazienti post-trapianto con infezione da CMV resistente o refrattaria spesso richiedono una terapia anti-CMV prolungata [41,42] e le opzioni di trattamento non risultano ottimali a causa dell'efficacia limitata [18,43].

Attualmente, i farmaci maggiormente utilizzati nel panorama italiano per il trattamento dei pazienti con infezione o malattia da CMV post-trapianto, refrattari o resistenti al trattamento antivirale, pur in assenza di un'indicazione specifica, risultano essere ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir. Nel novembre 2022, l'*European Medicines Agency* (EMA) ha autorizzato maribavir per il trattamento dell'infezione e/o della malattia da CMV refrattaria (con o senza resistenza) a una o più terapie precedenti, in pazienti adulti che hanno subito un TCSE o un trapianto di organo solido [44]. Maribavir ha ottenuto la designazione di farmaco orfano dalla Commissione Europea [45] in quanto si stima che il numero di pazienti con compromissione dell'immunità cellulo-mediata ritenuti a rischio di malattia da CMV sia inferiore a 4 persone su 10.000 nell'Unione Europea, dunque al di sotto della soglia per la designazione di orfano pari a 5 persone su 10.000 [45,46]. L'autorizzazione dell'immissione in commercio di maribavir si è basata sullo studio di Fase 3 SOLSTICE, uno studio multicentrico, randomizzato, condotto in aperto, con controllo attivo, progettato al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza di maribavir, alla dose di 400 mg due volte al giorno (BID), rispetto al trattamento anti-CMV assegnato dallo sperimentatore (*Investigator-Assigned anti-CMV Treatment* – IAT) per il trattamento delle infezioni da CMV [47]. Lo studio SOLSTICE ha fatto emergere come ai pazienti in trattamento con maribavir risulti associata una maggiore clearance (definita come concentrazione plasmatica di DNA di CMV < *Lower Limit of Quantification* – LLOQ) rispetto ai trattamenti antivirali convenzionali; tale beneficio è stato osservato indipendentemente dalla tipologia di IAT (ganciclovir/valganciclovir foscarnet, cidovofir o una loro combinazione, a eccezione di foscarnet/cidovofir) e dal tipo di sottopopolazione, quindi indipendentemente dal fatto che il paziente si sia sottoposto a un TCSE o a trapianto di organo solido, che il paziente abbia avuto un'infezione sintomatica da CMV (cioè, sindrome/malattia da CMV) o che fosse resistente ad altri agenti anti-CMV, o che utilizzasse antilinfociti. Il beneficio di maribavir rispetto a IAT è risultato inoltre indipendente dal sesso, dall'età, dalla regione di arruolamento e dalla carica virale al baseline (elevata/intermedia o bassa).

L'obiettivo di questo studio è stato valutare la costo-efficacia di maribavir, rispetto ai farmaci antivirali attualmente disponibili, per il trattamento dei pazienti con infezione o malattia da CMV post-trapianto, refrattari (con o senza resistenza) al trattamento antivirale convenzionale.

## METODI

L'analisi di costo-efficacia è stata condotta utilizzando un modello di Markov precedentemente sviluppato in UK al fine di valutare la costo-efficacia di maribavir rispetto a IAT in pazienti con infezione o malattia da CMV post-trapianto, refrattari o resistenti al trattamento antivirale convenzionale [48]. In particolare, per la seguente analisi il trattamento con IAT era costituito dai quattro trattamenti antivirali presenti all'interno dello studio clinico SOLSTICE: ganciclovir (25%), valganciclovir (26%), foscarnet (44%) e cidovofir (5%). Il modello è stato adattato secondo la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano.

La popolazione oggetto di studio ha conservato le caratteristiche della popolazione arruolata all'interno dello studio SOLSTICE, ossia una popolazione sottoposta a TCSE resistente o refrattaria al trattamento con farmaci antivirali convenzionali, con età media di 53 anni, peso medio di 74,8 kg e caratterizzata per il 61% da pazienti di sesso maschile [47]. La proporzione di pazienti che si sottopone a TCSE (28%) e la proporzione di pazienti che si sottopone a trapianto di organo solido (72%) sono state ottenute da dati osservazionali relativi al contesto nazionale [4] e differiscono da quelle presenti dello studio clinico nel quale il 40% e il 60% dei pazienti si è sottoposto rispettivamente a TCSE e trapianto di organo solido.

I dati di efficacia utilizzati nel modello decisionale provengono dallo studio clinico SOLSTICE, il cui endpoint primario risultava caratterizzato dalla *clearance* confermata della viremia da CMV alla fine della settimana 8 [47].

L'analisi è stata condotta secondo un orizzonte temporale lifetime (47 anni). Poiché l'età iniziale della coorte era pari a 53 anni, si è ritenuto che un orizzonte temporale pari a 47 anni potesse rappresentare una buona approssimazione dell'orizzonte temporale lifetime. Il modello economico ha restituito, per ciascuna opzione di trattamento in analisi (maribavir e IAT), una stima dei costi diretti sanitari totali ed una stima degli anni di vita aggiustati per la qualità (QALY). L'ICER risultante dall'analisi è stato valutato considerando la soglia di disponibilità a pagare per QALY guadagnato attualmente considerata a livello nazionale per i farmaci orfani e pari a circa € 37.000 [49]. Sia i costi, sia gli outcome sono stati scontati a un tasso annuo del 3% come comunemente assunto in questo tipo di analisi.

I costi relativi alla gestione e al trattamento della malattia sono stati stimati attraverso l'impiego dei tariffari nazionali delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale [50] e delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti [51] e attraverso studi di valutazione economica presenti in letteratura; la frequenza con cui i pazienti si sottopongono a esami ematici, esami diagnostici e procedure chirurgiche (trapianti) è stata ottenuta dallo studio clinico SOLSTICE [47], dal sistema informativo trapianti [52] e dalla letteratura disponibile [19].

Al fine di valutare l'impatto dell'incertezza degli input utilizzati sui risultati dell'analisi, sono state condotte un'analisi di sensibilità deterministica (*Deterministic Sensitivity Analysis* – DSA) e un'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis* – PSA). Laddove possibile, i valori dell'errore standard sono stati stimati utilizzando dati di sperimentazione o pubblicati; tuttavia, nei casi in cui questo valore non era disponibile, il valore dell'errore standard è stato assunto pari al 20% della media. In particolare, le probabilità di morte post-trapianto provenienti dallo studio SOLSTICE [47] non sono state incluse all'interno della PSA in quanto soggette a elevata variabilità. Le distribuzioni parametriche utilizzate per ciascun parametro incluso nella PSA sono riportate nelle Tabelle I e II.

### Struttura del modello di Markov

Un modello di Markov a due stadi è stato identificato come il metodo più appropriato per descrivere il percorso clinico di un paziente con infezione o malattia da CMV post-trapianto, refrattaria o resistente al trattamento antivirale convenzionale. Il modello è risultato dunque caratterizzato da due fasi: 0-78 settimane (Fase 1) e 78 settimane-lifetime (Fase 2) [48]. La fase 1 inizia con l'insorgenza dell'infezione o della malattia da CMV post-trapianto e comprende un modello di Markov a tre stati di salute: infezione da CMV clinicamente significativa (csCMV), infezione da CMV non clinicamente significativa (n-csCMV) e morte. Tali stati di salute identificano e stimano adeguatamente la clearance del CMV e la recidiva clinicamente significativa (rispettivamente l'endpoint primario e secondario dello studio clinico SOLSTICE). La fase 2 include un modello di Markov a due stati (vivo, morto).

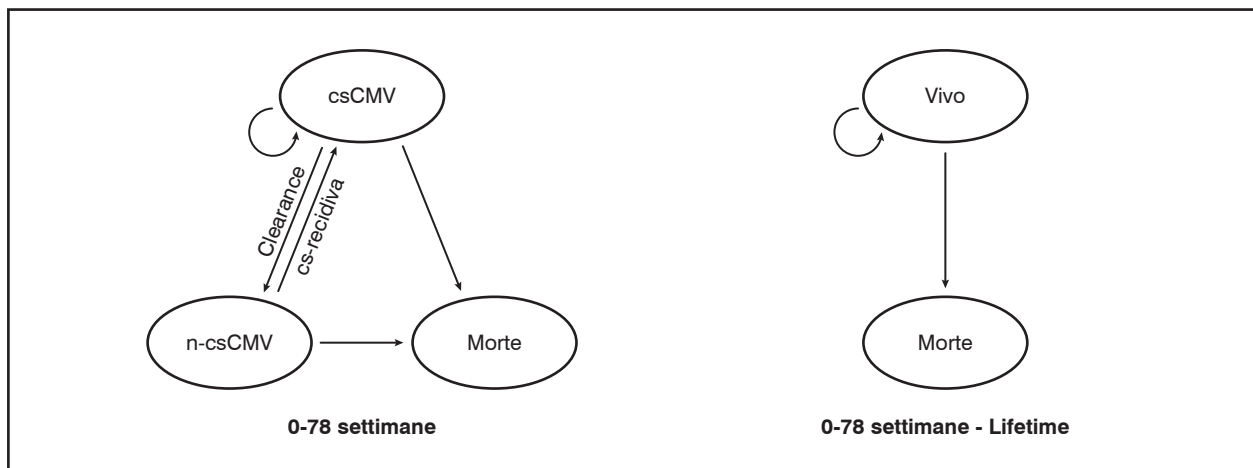
Tutti i pazienti entrano nel modello randomizzati al trattamento con maribavir o IAT. La coorte teorica di pazienti che richiederà il trattamento è caratterizzata da: 1) pazienti che non raggiungono la clearance e che quindi rimangono nello stato di salute csCMV (*clinically significant CMV*) alla settimana 8; 2) pazienti che ottengono la clearance e che successivamente manifestano una recidiva tra le settimane 8 e 78 (quindi i pazienti che occupavano lo stato di salute n-csCMV nel ciclo precedente e che ora occupano lo stato di salute csCMV). Dalla settimana 0 alla settimana 8 è stato assunto che i pazienti rimangano tutti nel rispettivo braccio di trattamento (maribavir o IAT) (tenendo conto del tasso di interruzione del trattamento). Dalla settimana 8 in poi è stato assunto che tutti i pazienti che occupano lo stato di csCMV riceveranno il trattamento con IAT. Nel braccio di intervento, i pazienti riceveranno maribavir come primo trattamento e IAT come ritrattamento (pazienti che manifesteranno una recidiva clinicamente significativa). Nel braccio di confronto, i pazienti che ricevono IAT come primo trattamento riceveranno IAT anche come ritrattamento.

Il modello di Markov risulta caratterizzato da cicli di 4 settimane per i primi 3 anni e da cicli annuali per il restante orizzonte temporale. La durata del ciclo di 4 settimane è stata considerata appropriata in quanto consente al modello di cogliere le differenze di clearance osservate tra maribavir e IAT osservate in SOLSTICE. Inoltre, considera tracciati di Markov diversi per i pazienti che si sottopongono a trapianto di midollo osseo e per i pazienti che si sottopongono a trapianto di organo solido; il risultato dell'analisi di costo-efficacia complessivo è stato ottenuto ponderando i risultati derivanti da ogni singolo tracciato per la quota di pazienti che, al baseline, si è sottoposta a ciascuna tipologia di trapianto.

Infine, l'analisi tiene conto del tempo trascorso dal trapianto (*Time Since Transplant* – TST) in modo distinto per i pazienti che si sono sottoposti a trapianto di midollo osseo e per i pazienti che si sono sottoposti a trapianto di organo solido; tale scelta è stata effettuata al fine di garantire che all'interno della Fase 2 del modello di Markov il rischio di mortalità potesse essere applicato in base al tempo trascorso dal trapianto e alla tipologia di trapianto.

#### Modello di Markov 0-78 settimane (Fase 1)

In Figura 1a è riportata la struttura del modello di Markov a 3 stati di salute (csCMV, n-csCMV e morte) durante le prime 78 settimane. Nello stato di salute csCMV sono presenti i pazienti che hanno CMV clinicamente significativo (concentrazione plasmatica di DNA di CMV > LLOQ) e che richiedono un trattamento poiché o non hanno raggiunto la clearance della viremia da CMV o hanno sperimentato una recidiva clinicamente significativa (concentrazione plasmatica di DNA di CMV > LLOQ che richiede un trattamento).



**Figura 1.** Struttura del modello di Markov a) 0-78 settimane b) 78 settimane-lifetime

CMV = citomegalovirus; csCMV = CMV clinicamente significativo; cs-recidiva = recidiva clinicamente significativa; n-csCMV = CMV clinicamente non significativo

Nello stato di salute n-csCMV sono presenti i pazienti che hanno raggiunto la clearance e che dunque non richiedono trattamento.

Tutti i pazienti all'interno del modello sono soggetti al rischio di morte (stato di salute finale).

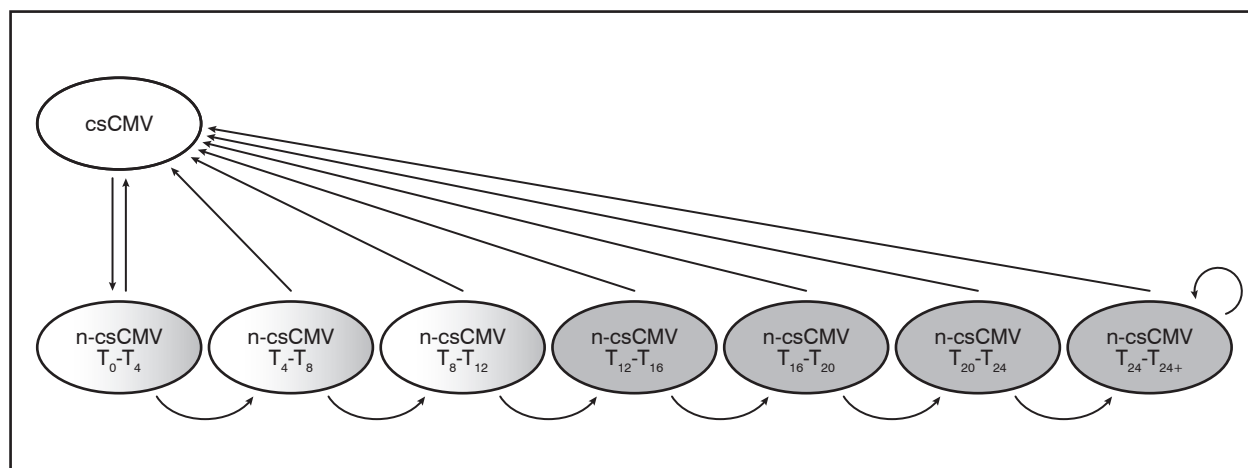
Le possibili transizioni all'interno del modello di Fase 1 sono le seguenti:

- **csCMV → n-csCMV (clearance):** i pazienti possono avere una risposta al trattamento e ottenere una clearance del CMV (concentrazione plasmatica del DNA di CMV < LLOQ in due letture consecutive). Quando ciò si verifica, i pazienti passeranno dallo stato di salute csCMV allo stato di salute n-csCMV.
- **csCMV → csCMV (nessuna clearance):** i pazienti potrebbero non ottenere alcuna risposta al trattamento e rimanere nello stato di salute di csCMV
- **n-csCMV → csCMV (cs-recidiva):** i pazienti potrebbero incorrere in una recidiva clinicamente significativa (cs-recidiva) da CMV; questo avviene quando un paziente che ha raggiunto la clearance del CMV ha una carica virale da CMV > LLOQ che richiede un trattamento con un agente anti-CMV.
- **n-csCMV → n-csCMV (no cs-recidiva):** i pazienti che mantengono la clearance del CMV e non incorrono in una recidiva clinicamente significativa rimangono nello stato di salute di n-csCMV.
- **csCMV → morto o n-csCMV → morto:** i pazienti che sono vivi negli stati di salute csCMV o n-csCMV sono soggetti al rischio di morte.
- **Morte:** stato finale di assorbimento.

Le prime transizioni tra stati di salute si verificano alla settimana 8 e sono caratterizzate dalla clearance confermata della viremia da CMV. Per maribavir, la clearance è risultata pari al 56%, mentre per IAT è risultata pari al 24% [47].

Dalla settimana 8 alla settimana 78 si assume che i pazienti che occupano lo stato di salute csCMV nel braccio maribavir o IAT riceveranno un ritrattamento con IAT, dunque le probabilità di clearance utilizzate dalla settimana 8 alla settimana 78 sono state derivate dal braccio IAT dello studio clinico SOLSTICE.

Le recidive clinicamente significative (quindi, le recidive di CMV che richiedono un trattamento) sono incluse nel modello con tassi decrescenti sulla base del tempo trascorso dalla clearance (quindi, in base al tempo che i pazienti permangono nello stato di salute n-csCMV). Le transizioni tra lo stato di salute cs-CMV e n-csCMV sono gestite mediante il tunnel markoviano (Figura 2) il quale, tenendo conto del tempo trascorso dalla clearance, consente l'inclusione all'interno del modello di tassi di recidiva decrescenti. Più aumenta la durata della permanenza nello stato di salute n-csCMV (quindi, più i pazienti mantengono la clearance), più il rischio di recidiva si riduce fino alla settimana 24, dove il rischio diventa costante. A sostegno di questa costruzione, i dati provenienti dallo studio OTUS hanno dimostrato che quando il tempo dalla clearance è basso i pazienti mostrano un più elevato rischio di recidiva, mentre quando il tempo dalla clearance è alto, il rischio di recidiva risulta inferiore. Lo studio OTUS è uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti e in Europa, al fine di valutare l'occorrenza delle infezioni da CMV e gli esiti a esse correlati [53]. I tassi di recidiva specifici



**Figura 2.** Transizioni tra gli stati di salute cs-CMV e n-csCMV

La clearance dallo stato cs-CMV allo stato n-csCMV (T0-T4) è basata sui dati dello studio clinico SOLSTICE. La recidiva dallo stato ibrido n-csCMV (T0-T4, T4-T8, T8-T12) allo stato cs-CMV è informata dalle transizioni osservate nello studio clinico SOLSTICE o OTUS in base al fatto che si tratti del 1° episodio di clearance o del 2° episodio di clearance. La recidiva da uno stato n-csCMV (T12-T16, T16-T20, T20-T24, T24-T24+) a uno stato cs-CMV è basata sui dati OTUS. I punti temporali  $T_n-T_{n+4}$  riflettono il tempo in settimane trascorso dai pazienti nello stato di salute n-csCMV. Nello stato di salute n-csCMV T24-T24+ i pazienti mantengono la clearance per un minimo di 24 settimane senza alcun punto temporale massimo noto.

CMV = citomegalovirus; csCMV = CMV clinicamente significativo; n-csCMV = CMV clinicamente non significativo

per trattamento sono stati applicati solo per le prime 12 settimane successive al primo evento di clearance (dalla settimana 8 alla settimana 20) e sono stati ottenuti direttamente dallo studio SOLSTICE. In particolare, le probabilità di recidiva stimate all'interno dello studio clinico, e risultate pari al 25,95% per maribavir e pari a 35,71% per IAT, sono state aggiustate per la mortalità e trasformate in probabilità a 4 settimane, risultando pari rispettivamente al 10% e al 14%. Tutte le altre probabilità di recidiva (le recidive che si verificano tra le settimane 21 e 78 e tutte le recidive che si verificano dopo un secondo evento di clearance) sono indipendenti dal trattamento e sono state informate esclusivamente mediante i dati provenienti dallo studio OTUS.

### Modello di Markov 78 settimane-lifetime (Fase 2)

La struttura del modello di Markov da 78 settimane fino alla fine dell'orizzonte temporale è illustrata in Figura 1b. A partire dalle 78 settimane, il modello non tiene più traccia dello stato CMV dunque, del fatto che i pazienti siano nello stato di salute csCMV o n-csCMV. Tutti i pazienti che occupano lo stato di salute csCMV o n-csCMV a 78 settimane (nella Fase 1) entrano nello stato "Vivo".

Le possibili transizioni all'interno del modello di Markov di Fase 2 sono le seguenti:

- **Vivo** → **Vivo**: i pazienti che non muoiono (cioè,  $1 - p$  [mortalità specifica per trapianto]) rimangono nello stato di salute di Vivi.
- **Vivo** → **Morte**: tutti i pazienti presenti nello stato di salute di Vivi sono soggetti al rischio di mortalità specifica per trapianto e al rischio di mortalità della popolazione generale.
- **Morte**: stato finale di assorbimento.

### Mortalità

All'interno del modello, in linea con la mortalità osservata nello studio clinico SOLSTICE, i primi eventi morte si verificano alla settimana 8 e sono specifici per tipologia di trapianto (3,3% per trapianto di organo solido, 8,5% per TCSE). Per gli stati di salute csCMV e n-csCMV, nelle settimane 0-8, la mortalità è stata assunta uguale.

Dalla settimana 8 alla 78 si è tenuto conto della mortalità specifica per stato di salute utilizzando i dati di mortalità provenienti dallo studio clinico SOLSTICE. Alla settimana 8, i pazienti sono stati classificati in base al tipo di risposta (pazienti rispondenti, quindi che hanno raggiunto la clearance, e pazienti non rispondenti) e sono stati seguiti per le restanti 12 settimane (dalla settimana 8 alla 20). Successivamente, dalla settimana 8 fino alla fine dello studio (settimana 20) è stato calcolato il numero di eventi morte, sia per i pazienti rispondenti, sia per i pazienti non rispondenti, e questo ha permesso di ottenere probabilità di morte a 12 settimane per ciascuna categoria di pazienti. Tali probabilità a 12 settimane sono state poi convertite in probabilità a 4 settimane e sono state impiegate per stimare le probabilità di transizione per la mortalità dalla settimana 8 alla settimana 78 (2,5% per csCMV, 1,3% per n-csCMV).

La mortalità della popolazione generale specifica per sesso ed età ottenuta dalle tavole di mortalità dell'ISTAT [54] non è stata aggiunta ai tassi di mortalità specifici per trapianto poiché si è ritenuto che le probabilità di morte ricavate dallo studio clinico SOLSTICE avessero implicito il rischio della mortalità generale.

Con riferimento al modello di Markov di Fase 2, le probabilità di morte, per i pazienti che si sottopongono a trapianto di organo solido, sono state ottenute dai tassi di mortalità a lungo termine specifici per tipologia di trapianto stimati a partire dalle stime di sopravvivenza post-trapianto di polmone, cuore, fegato e rene a uno, tre, cinque e dieci anni dal trapianto, presenti nei report sulla qualità dei trapianti redatti dal Centro Nazionale Trapianti (CNT) in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [55-58].

Le probabilità di morte annuali post-trapianto sono state poi confrontate con i valori di mortalità aggiustati per età e sesso della popolazione generale e in corrispondenza di ciascuna età del modello è stato selezionato il tasso di mortalità più alto (a partire da 53 anni). Tali probabilità sono state inoltre aggiustate per il tempo trascorso dal trapianto (258 giorni per la popolazione sottoposta a trapianto di organo solido [47]).

Per i pazienti che si sottopongono a trapianto di midollo osseo, in linea con quanto indicato dall'*Evidence Review Group* (ERG) per stimare la mortalità a lungo termine in una recente valutazione tecnologica per i pazienti con CMV [59], la mortalità a 1 anno dal trapianto di midollo osseo è stata ottenuta dal report sulla qualità dell'attività del trapianto allogenico in riceventi adulti con patologia Leucemia Mieloide Acuta 2008-2012 redatto dal CNT in collaborazione con l'ISS e l'OMS [60], mentre per la stima della mortalità a 2, 3, 4 e 5 anni, in assenza di dati a livello nazionale, sono stati impiegati i dati UK dell'*Haematological Malignancy Research Network* (HMRN) [61].

Per la modellizzazione della mortalità post-trapianto di midollo osseo oltre i 5 anni è stato utilizzato lo studio di Martin et al. del 2010 [62], modellizzando i dati di Kaplan-Meier presenti nello studio mediante la distribuzione esponenziale.

### Complicazioni della malattia ed eventi avversi

Il modello assume che i pazienti possano essere a rischio di un singolo evento di perdita dell'innesto. Poiché all'interno dello studio clinico SOLSTICE non è stato possibile osservare alcun evento di perdita dell'innesto a causa dell'orizzonte temporale troppo breve (i pazienti possono sperimentare eventi di perdita dell'innesto fino a 2 e 3 anni dopo il trapianto), all'interno del modello, sono state impiegate le probabilità di perdita dell'innesto provenienti dallo studio di Hakimi et al. del 2017 [19]. In particolare, il rischio di perdita dell'innesto a 6 o più mesi dal trapianto stimato da Hakimi et al. [19] e pari all'1,69% è stato utilizzato per i pazienti nello stato di salute n-csCMV; tale rischio è stato convertito in probabilità a 4 settimane (0,01%) al fine di risultare coerente con la durata dei cicli del modello economico. La probabilità di perdita dell'innesto per i pazienti nello stato di salute csCMV (0,4%) è stata ottenuta applicando il rischio relativo (RR) di perdita dell'innesto per i pazienti con CMV rispetto ai pazienti senza CMV (pari a 3,04) proveniente dallo studio di Hakimi et al. alla probabilità di perdita dell'innesto a 4 settimane dello stato di salute n-csCMV. La distribuzione percentuale degli organi colpiti da un evento di perdita dell'innesto è stata ottenuta dallo studio clinico SOLSTICE. Poiché in letteratura è stato dimostrato che gli individui che incorrono in una perdita dell'innesto presentano un rischio di morte maggiore, all'interno del modello, per tenere conto di questo aspetto, ai pazienti che incorrono in una perdita dell'innesto è stato applicato un eccesso di mortalità mediante gli hazard ratio (HR) organo specifici.

All'interno del modello sono stati inoltre considerati gli eventi avversi ritenuti clinicamente importanti dai clinici e qualsiasi evento avverso emergente correlato al trattamento con un'incidenza superiore al 10%. Le stime di incidenza a 20 settimane sono state convertite in probabilità a 4 settimane.

### Valori di utilità per stato di salute

Oltre ai dati relativi alla qualità di vita raccolti all'interno dello studio clinico SOLSTICE mediante il questionario EQ-5D e analizzati a livello di singolo paziente (*Individual Patient Level Data* – IPD), nel 2021 è stato condotto un ulteriore studio (*Vignette study* [63]) al fine di generare dati di utilità che potessero essere di supporto alle stime già ottenute dallo studio clinico. Gli studi vignetta tentano di stimare le utilità attraverso metodi basati sulle vignette che rappresentano scenari o stati di salute che vengono descritti e valutati al fine di ottenere, mediante una elicitazione delle preferenze, una stima di utilità [64]. Lo studio vignetta impiegato ai fini di questa analisi è stato informato attraverso una revisione dei materiali esistenti

sul CMV e le interviste qualitative effettuate a cinque medici UK. Le vignette descrivevano tre stati clinici relativi al CMV refrattario/resistente: CMV clinicamente significativo e sintomatico (s-csCMV), CMV clinicamente significativo e asintomatico (a-csCMV) e CMV non clinicamente significativo (n-csCMV). Ogni stato clinico è stato valutato in modo indipendente e combinato con tre eventi separati di interesse: malattia del trapianto contro l'ospite, perdita dell'innesto post-trapianto di rene e perdita dell'innesto post-trapianto di polmone. Complessivamente, 1.020 intervistati in UK hanno validato le 12 vignette online mediante il

Stato di salute	Valore utilità	Range di variazione (ES)	Distribuzione	Fonte
<b>Maribavir EQ-5D</b>				
<i>Trapianto di organo solido</i>				
n-csCMV	0,84	0,08	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67]
a-csCMV	0,64	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
s-csCMV	0,64	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
<i>TCSE</i>				
n-csCMV	0,69	0,07	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67]
a-csCMV	0,50	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
s-csCMV	0,50	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
<b>IAT EQ-5D</b>				
<i>Trapianto di organo solido</i>				
n-csCMV	0,84	0,08	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67]
a-csCMV	0,64	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
s-csCMV	0,64	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
<i>TCSE</i>				
n-csCMV	0,69	0,07	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67]
a-csCMV	0,50	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
s-csCMV	0,50	0,06	Beta	SOLSTICE – analisi IPD [67] e studio Vignetta [63]
<b>Procedura</b>				
Trapianto di cuore	-0,29	0,01	Beta	Studio Vignetta [63]
Trapianto renale	-0,18	0,01	Beta	Studio Vignetta [63]
Trapianto di polmone	-0,29	0,06	Beta	Studio Vignetta [63]
Trapianto di fegato	-0,29	0,01	Beta	Studio Vignetta [63]
Altro trapianto	-0,29	0,02	Beta	Studio Vignetta [63]
Dialisi	-0,25	0,05	Beta	Liem 2008 [66]
<b>Evento avverso</b>				
Danno renale acuto	-0,101	0,009	Beta	Sullivan 2011 [68]
Anemia	-0,250	0,050	Beta	Ossa 2007 [69]
Diarrea	-0,073	0,017	Beta	Sullivan 2011 [68]
Fatica	-0,041	0,000	Beta	Nafees 2017 [70]
Neutropenia febbrile	-0,090	0,008	Beta	Nafees 2008 [71]
Male alla testa	-0,027	0,016	Beta	Sullivan 2011 [68]
Leucopenia	-0,090	0,007	Beta	Bullement 2019 [72]
Nausea	-0,025	0,015	Beta	Nafees 2017 [70]
Neutropenia	-0,090	0,005	Beta	Nafees 2008 [71]
Insufficienza renale	-0,101	0,015	Beta	Sullivan 2011 [68]
Trombocitopenia	-0,108	0,022	Beta	Tolley 2012 [73]
Vomito	-0,025	0,012	Beta	Nafees 2017 [70]

**Tabella I.** Utilità per stato di salute del modello e disutilità associate ai trapianti e agli eventi avversi  
a-csCMV = CMV clinicamente significativo e asintomatico; ES = errore standard; IAT = Investigator-Assigned anti-CMV Treatment; IPD: Individual Patient level Data; n-csCMV = CMV non clinicamente significativo; s-csCMV = CMV clinicamente significativo e sintomatico; TCSE = trapianto di cellule staminali emopoietiche



metodo del *time trade-off*. Al fine di garantire la qualità dei dati, i rispondenti che non hanno completato l'indagine entro il tempo stabilito e i rispondenti che hanno fornito risposte illogiche sono stati rimossi. L'analisi finale dei dati si è basata su 738 risposte. Le utilità associate allo stato di salute n-csCMV sono state ricavate dal questionario EQ-5D sottoposto ai pazienti all'interno dello studio clinico SOLSTICE, mentre le utilità associate allo stato di salute csCMV sono state ottenute combinando i risultati dello studio SOLSTICE e dello studio vignetta. I dati provenienti dallo studio vignetta sono stati combinati con quelli provenienti dallo studio clinico al fine di includere nel modello stime di utilità riferite a un campione più ampio, rispetto a quello caratterizzato dai pazienti classificati come rispondenti e non rispondenti alla settimana 8 all'interno dello studio SOLSTICE.

I valori di utilità inseriti nel modello fanno riferimento alla settimana 8 poiché dalla settimana 0 alla settimana 20 le fluttuazioni presenti negli stati di salute avrebbero potuto compromettere il vero impatto dello stato di salute sulla qualità della vita. Inoltre, le stime di utilità alla settimana 8 sono in linea con il follow-up dell'endpoint primario dello studio clinico.

Con riferimento alla fase 2 del modello di Markov (dalla settimana 78 in poi), le utilità della popolazione generale ottenute dal lavoro di Scalone et al. del 2015 [65] sono state aggiustate al fine di tenere conto dell'eccesso di mortalità associato ai pazienti che si sottopongono a trapianto. Tale aggiustamento è stato effettuato sottraendo alle utilità della popolazione generale una disutilità calcolata come differenza tra ciascuna utilità della popolazione generale e l'utilità stimata per la popolazione sottoposta a trapianto di organo solido e TCSE alla settimana 20 all'interno dello studio clinico SOLSTICE e pari rispettivamente a 0,81 e 0,71.

La disutilità associata alla perdita dell'innesto ottenuta dallo studio Vignetta è stata applicata lifetime a partire dal momento in cui si verifica la perdita dell'innesto. Tale disutilità è stata stimata per ciascuno stato di salute ed è stata calcolata come differenza tra l'utilità associata all'assenza di perdita dell'innesto e l'utilità relativa alla perdita dell'innesto a seguito di un trapianto di rene o polmone.

La disutilità associata alla dialisi è stata ottenuta dallo studio di Liem et al. del 2008 [66], all'interno del quale la disutilità associata alla dialisi (pari a -0,25) è stata calcolata come differenza tra l'utilità associata all'emodialisi e l'utilità associata al trapianto renale.

Infine, le disutilità associate a ciascun evento avverso sono state ottenute dalla letteratura.

In Tabella I sono riportate le stime di utilità e disutilità sopra descritte e impiegate all'interno del modello.

## Parametri di costo

All'interno dell'analisi sono stati considerati i costi di acquisizione, somministrazione e di monitoraggio associati a ciascun trattamento, i costi degli stati di salute, i costi di gestione degli eventi avversi e i costi associati alla perdita dell'innesto.

I costi di acquisizione di ciascun trattamento in analisi sono stati calcolati considerando il prezzo ex-factory al netto delle due riduzioni obbligatorie di legge del 5% [74,75] e in base al *Time on Treatment* (ToT) (dalla settimana 0 alla settimana 8) registrato all'interno dello studio clinico SOLSTICE per IAT (considerato anche per il ritrattamento) e per maribavir. In particolare, al prezzo di valganciclovir è stata applicato un ulteriore sconto del 10% come previsto dalla Determinazione AIFA del 3 Luglio 2006 [74].

Il costo dello IAT è stato stimato come costo medio ponderato dei quattro trattamenti antivirali, tenendo conto della distribuzione dei pazienti tra i farmaci IAT osservata nello studio clinico SOLSTICE (25% ganciclovir, 26% valganciclovir, 44% foscarnet, 5% cidofovir).

Dalla settimana 8 alla settimana 78, sia per il braccio maribavir sia per il braccio IAT, si presume che i pazienti occupanti lo stato di salute csCMV ricevano IAT (dunque nessun paziente dopo 8 settimane sarà in trattamento con maribavir). Dalla settimana 78 in poi non vi è alcun costo associato a CMV.

Per la stima del costo di somministrazione mediante infusione endovenosa è stata considerata la tariffa associata al DRG 410 in regime di ricovero diurno pari a € 371,00 [76]. Il costo dell'infusione è stato applicato una volta al giorno, indipendentemente dal numero di dosi giornaliere previste per ciascun trattamento. Ad esempio, sebbene i pazienti in trattamento con ganciclovir richiedano 5 mg/kg ogni 12 ore (due volte al giorno), all'interno del modello è stata considerata una singola infusione endovenosa. Tale metodologia risulta conservativa in quanto i pazienti richiedono più di una infusione al giorno se trattati con ganciclovir e con foscarnet; pertanto, l'onere associato al costo di somministrazione per le terapie a infusione endovenosa potrebbe essere superiore rispetto a quanto calcolato all'interno del modello.

Per la stima dei costi di monitoraggio riferiti a ciascun trattamento, con riferimento ai trattamenti antivirali componenti lo IAT, le frequenze di utilizzo di ciascuna risorsa sanitaria sono state ottenute a partire dai rispettivi RCP (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto), mentre per maribavir, tali frequenze sono state assunte uguali a quelle di valganciclovir (unico farmaco orale presente tra le IAT). I costi unitari relativi a ciascuna risorsa sanitaria sono stati ottenuti dal tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale [50]. I costi di monitoraggio sono stati considerati fino al momento in cui i pazienti risultano in trattamento, dunque fino alla settimana 78.

Per la stima dei costi associati a ciascuno stato di salute, le frequenze relative a ciascuna risorsa sanitaria sono state ottenute dallo studio clinico SOLSTICE. In particolare, poiché considerare sia gli accessi in pronto soccorso, sia i ricoveri potrebbe portare a una sovrastima del reale costo delle risorse sanitarie impiegate, all'interno del modello è stato assunto che il paziente che effettua un accesso in pronto soccorso abbia una condizione abbastanza grave da giustificare il ricovero in ospedale. Pertanto, all'interno del modello è stato considerato solamente il costo associato al ricovero ospedaliero. Inoltre, le visite ambulatoriali sono state escluse in quanto all'interno dello studio clinico queste rappresentano un'assistenza guidata al protocollo, che quindi non riflette l'utilizzo dell'assistenza sanitaria che avviene nella reale pratica clinica. La frequenza di utilizzo associata ai ricoveri è stata stimata separatamente per ciascuna tipologia di trapianto (di organo solido o TCSE), poiché secondo i clinici, gli stati patologici sottostanti ciascuna tipologia di trapianto hanno un impatto sull'utilizzo delle risorse sanitarie. Per i pazienti con csCMV è stato assunto un costo di ospedalizzazione più elevato rispetto a quello assunto per i pazienti con n-csCMV poiché ai primi corrisponde un maggior utilizzo di risorse sanitarie. All'interno dello studio clinico SOLSTICE, i pazienti con CMV dovevano sottoporsi al test della carica virale due volte a settimana al fine di monitorare la progressione della malattia. Pertanto, all'interno del modello, ai pazienti nello stato di salute csCMV sono stati associati 8 test per ogni ciclo di 4 settimane, con un costo unitario pari a € 36,15 [50].

Il costo del trapianto successivo a perdita dell'innesto è stato stimato mediante l'impiego di studi provenienti da letteratura e mediante il tariffario nazionale delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti [76]. Inoltre, poiché secondo il parere dei clinici coinvolti nello studio condotto in UK, i pazienti che hanno subito un trapianto di rene è probabile che ricevano la dialisi prima di sottoporsi al trapianto, per questi pazienti all'interno del modello sono stati considerati, oltre al costo del ritrapianto, il costo associato alla dialisi in attesa del trapianto. Il costo annuo della dialisi, stimato come valore medio del costo annuo riferito all'emodialisi e del costo annuo riferito alla dialisi peritoneale, è stato ottenuto dallo studio di Cicchetti et al. del 2011 [77]. All'interno del modello, il costo della dialisi è stato considerato per circa 3 anni (tempo medio di attesa per un trapianto di rene); tale tempo medio è stato ottenuto come media ponderata del tempo di attesa mediano tra l'inizio della dialisi e il trapianto da un donatore deceduto (38 mesi con il 94,4% dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto da un donatore deceduto) e del tempo di attesa mediano tra l'inizio della dialisi e il trapianto da un donatore vivente (11 mesi con il 5,6% dei pazienti che hanno ricevuto un trapianto da un donatore vivente) [78]. Con riferimento al trapianto di organo solido, la distribuzione dei pazienti in base all'organo oggetto del trapianto è stata ottenuta dal Sistema informativo trapianti [79].

Il costo unitario relativo a ciascun evento avverso è stato stimato mediante studi provenienti dalla letteratura e, in assenza di questi, da tariffari nazionali di prestazioni di assistenza ospedaliera.

In Tabella II sono riportati i parametri impiegati per la stima dei costi sopra descritti.

Parametri	Valore puntuale	Range di variazione (IC, ES)	Distribuzione	Fonte
<b>Costi dei farmaci per 4 settimane (€)</b>				
Maribavir	20.000,00	-	-	GU n.144 del 2023
Ganciclovir	1.024,49	-	-	GU n.43 del 2022
Valganciclovir	925,06	-	-	GU n.236 del 2016
Foscarnet	3.983,59	-	-	GU n.211 del 2013
Cidofovir	1.858,95	-	-	GU n.132 del 2022

continua >

&gt; segue

Parametri	Valore puntuale	Range di variazione (IC, ES)	Distribuzione	Fonte
<b>Costi di somministrazione (€)</b>				
IV	371,00	74,00	-	[76]
<b>Costi di Monitoraggio (€)</b>				
Emocromo completo con piastrine	6,88	1,38	-	[50]
Funzione renale (creatinina sierica)	1,60	0,32	-	[50]
Elettroliti (calcio e magnesio)	2,68	0,54	-	[50]
Neutrofili	3,91	0,78	-	[50]
Costo del monitoraggio della carica virale	36,15	7,23	-	[50]
<b>Frequenza di monitoraggio (/sett.)</b>				
Carica virale	8,00	1,60	Normale	[80]
<b>Maribavir</b>				
Emocromo completo con piastrine	1,00	0,20	Normale	Expert opinion
<b>Ganciclovir</b>				
Emocromo completo con piastrine	3,50	0,70	Normale	[81]
<b>Valganciclovir</b>				
Emocromo completo con piastrine	1,00	0,20	Normale	[82]
<b>Foscarnet</b>				
Funzione renale (creatinina sierica)	3,50	0,70	Normale	[83]
Elettroliti (calcio e magnesio)	3,50	0,70	Normale	[83]
<b>Cidofovir</b>				
Funzione renale (creatinina sierica)	3,50	0,70	Normale	[84]
Neutrofili	3,50	0,70	Normale	[84]
<b>Costi delle risorse sanitarie – trapianto di organo solido (€)</b>				
Ricovero ospedaliero (csCMV)	3.738,00	747,60	Gamma	[85]
Ricovero ospedaliero (n-csCMV)	2.427,00	485,40	Gamma	[85]
Ricovero ospedaliero (s-csCMV)	2.427,00	485,40	Gamma	[85]
Ricovero ospedaliero (a-csCMV)	2.427,00	485,40	Gamma	[85]
<b>Tipo di trapianto al baseline</b>				
Trapianto di cuore	0,07	0,01	Dirichlet	[52]
Trapianto di rene	0,45	0,09	Dirichlet	[52]
Trapianto di polmone	0,03	0,01	Dirichlet	[52]
Trapianto di fegato	0,36	0,07	Dirichlet	[52]
Altro	0,08	0,02	Dirichlet	[52]
<b>Costo della dialisi</b>				
Costo annuo della dialisi (€)	36.800,00	3.680,00	Gamma	[77]
Anni di dialisi	3,04	0,61	Log-normale	[78]
<b>Probabilità a 4 settimane di perdita dell'innesto</b>				
csCMV (trapianto organo solido)	0,0040	0,0008	Beta	[19]
n-csCMV (trapianto organo solido)	0,0013	0,0010	Beta	[19]
Rifiuto dell'innesto, RR CMV vs No-CMV	3,04	0,30	Normale	[19]
<b>Costi di trapianto (€)</b>				
Trapianto di cuore	205.775,00	41.155,00	Gamma	[86]
Trapianto di rene	93.102,00	18.620,40	Gamma	[86]
Trapianto di polmone	72.572,00	14.514,40	Gamma	[76]
Trapianto di fegato	110.788,90	22.157,78	Gamma	[86]

continua &gt;

> segue

Parametri	Valore puntuale	Range di variazione (IC, ES)	Distribuzione	Fonte
<b>Costo degli eventi avversi (€)</b>				
Lesione renale acuta	5.781,00	1.156,20	Gamma	[76]
Anemia	2.667,00	533,40	Gamma	[87]
Diarrea	1.456,00	291,20	Gamma	[87]
Stanchezza	307,00	0,00	Gamma	[88]
Neutropenia febbrile	2.357,00	61,40	Gamma	[87]
Mal di testa	2.366,00	471,40	Gamma	[87]
Leucopenia	1.802,00	473,20	Gamma	[88]
Nausea	375,00	360,40	Gamma	[88]
Neutropenia	1.719,19	75,00	Gamma	[85]
Compromissione renale	3.734,00	343,84	Gamma	[76]
Trombocitopenia	1.323,00	0,00	Gamma	[88]
Vomito	1.456,00	746,80	Gamma	[87]
<b>Incidenza degli eventi avversi</b>				
<i>Maribavir</i>				
Lesione renale acuta	0,04	0,01	Beta	[47]
Anemia	0,03	0,01	Beta	[47]
Diarrea	0,05	0,01	Beta	[47]
Stanchezza	0,02	0,01	Beta	[47]
Neutropenia febbrile	0,00	0,00	Beta	[47]
Mal di testa	0,02	0,01	Beta	[47]
Leucopenia	0,01	0,01	Beta	[47]
Nausea	0,05	0,01	Beta	[47]
Neutropenia	0,08	0,02	Beta	[47]
Compromissione renale	0,00	0,00	Beta	[47]
Trombocitopenia	0,02	0,01	Beta	[47]
Vomito	0,04	0,01	Beta	[47]
<i>IAT</i>				
Lesione renale acuta	0,04	0,02	Beta	[47]
Anemia	0,05	0,02	Beta	[47]
Diarrea	0,05	0,02	Beta	[47]
Stanchezza	0,02	0,01	Beta	[47]
Neutropenia febbrile	0,01	0,01	Beta	[47]
Mal di testa	0,03	0,02	Beta	[47]
Leucopenia	0,02	0,01	Beta	[47]
Nausea	0,05	0,02	Beta	[47]
Neutropenia	0,11	0,03	Beta	[47]
Compromissione renale	0,01	0,01	Beta	[47]
Trombocitopenia	0,02	0,01	Beta	[47]
Vomito	0,03	0,02	Beta	[47]
<b>Frequenza di utilizzo delle risorse sanitarie (per paziente)</b>				
<i>Trapianto di organo solido</i>				
Ricovero ospedaliero (csCMV)	0,26	0,03	Log-normale	[47]
Ricovero ospedaliero (n-csCMV)	0,15	0,02	Log-normale	[47]
Ricovero ospedaliero (s-csCMV)	0,26	0,03	Log-normale	Assunto uguale a csCMV
Ricovero ospedaliero (a-csCMV)	0,26	0,03	Log-normale	Assunto uguale a csCMV

continua >

&gt; segue

Parametri	Valore puntuale	Range di variazione (IC, ES)	Distribuzione	Fonte
<i>TCSE</i>				
Ricovero ospedaliero (csCMV)	0,24	0,04	Log-normale	[47]
Ricovero ospedaliero (n-csCMV)	0,22	0,03	Log-normale	[47]
Ricovero ospedaliero (s-csCMV)	0,24	0,04	Log-normale	Assunto uguale a csCMV
Ricovero ospedaliero (a-csCMV)	0,24	0,04	Log-normale	Assunto uguale a csCMV

**Tabella II.** Parametri di costo e frequenza di utilizzo delle risorse sanitarie

a-csCMV = CMV clinicamente significativo e asintomatico; csCMV = CMV clinicamente significativo; ES = errore standard; IAT = *Investigator-Assigned anti-CMV Treatment*; IV = endovena; n-csCMV = CMV non clinicamente significativo; RR = rischio relativo; s-csCMV = CMV clinicamente significativo e sintomatico; TCSE = trapianto di cellule staminali emopoietiche

## RISULTATI

In Tabella III sono riportati i costi per paziente stimati in corrispondenza di ciascun trattamento in analisi considerando un orizzonte temporale lifetime; la Tabella riporta inoltre l'impatto economico associato al trattamento con maribavir rispetto all'utilizzo dei trattamenti antivirali convenzionali.

La Tabella IV mostra i costi totali, gli anni di vita e i QALY associati al trattamento con maribavir e IAT, a cui corrispondono i trattamenti antivirali convenzionali presenti all'interno dello studio clinico SOLSTICE, quindi ganciclovir, valganciclovir, foscarnet e cidofovir. L'analisi ha fatto emergere come al trattamento con maribavir, rispetto ai trattamenti antivirali convenzionali, risulta associato un costo più elevato (+11.455€) a fronte di una migliore qualità della vita (+ 0,31 QALY). Dal confronto dei due trattamenti in analisi, l'ICER è risultato pari a 36.626,1 €/QALY (Tabella IV).

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

Mediante l'osservazione del grafico tornado è possibile notare come i parametri cui è risultato associato il maggior impatto sui risultati dell'analisi di costo-efficacia facciano rife-

	IAT [A]	Maribavir [B]	Differenza [B-A]
<b>Costo dei trattamenti (€)</b>	<b>13.121</b>	<b>38.218</b>	<b>25.098</b>
Costi di acquisizione	2.995	37.500	34.505
Costi di somministrazione	9.302	0	-9.302
Costi di monitoraggio	824	718	-106
<b>Costo del ri-trattamento (€)</b>	<b>35.255</b>	<b>24.982</b>	<b>-10.272</b>
Costi di acquisizione	8.151	5.776	-2.375
Costi di somministrazione	25.314	17.938	-7.376
Costi di monitoraggio	1.790	1.268	-522
<b>Costo delle ospedalizzazioni (€)</b>	<b>10.171</b>	<b>9.263</b>	<b>- 908</b>
<b>Costo di gestione degli eventi avversi (€)</b>	<b>6.433</b>	<b>4.463</b>	<b>-1.969</b>
<b>Costo associato alla perdita dell'innesto (€)</b>	<b>4.441</b>	<b>3.948</b>	<b>-493</b>
<b>Costo totale (€)</b>	<b>69.420</b>	<b>80.875</b>	<b>11.455</b>

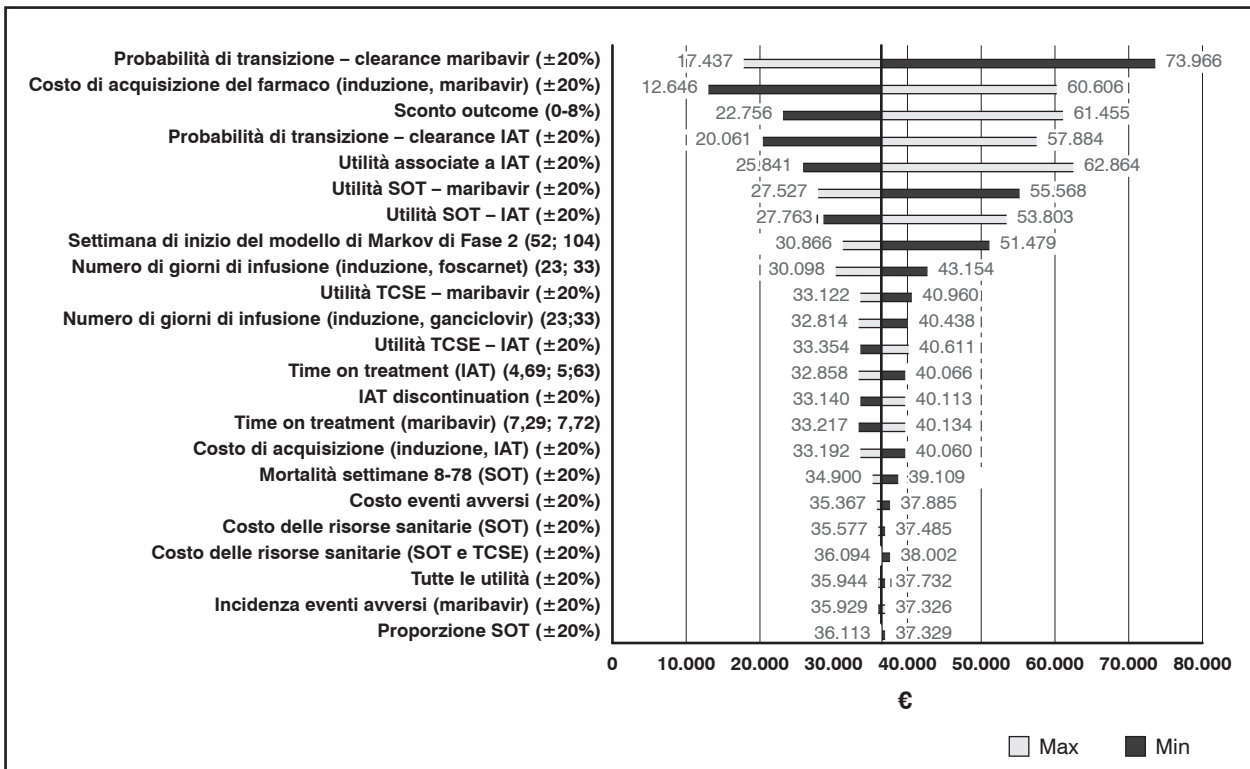
**Tabella III.** Costi per paziente trattato con IAT o maribavir ed impatto economico di maribavir – orizzonte temporale lifetime

IAT = Investigator-Assigned anti-CMV Treatment

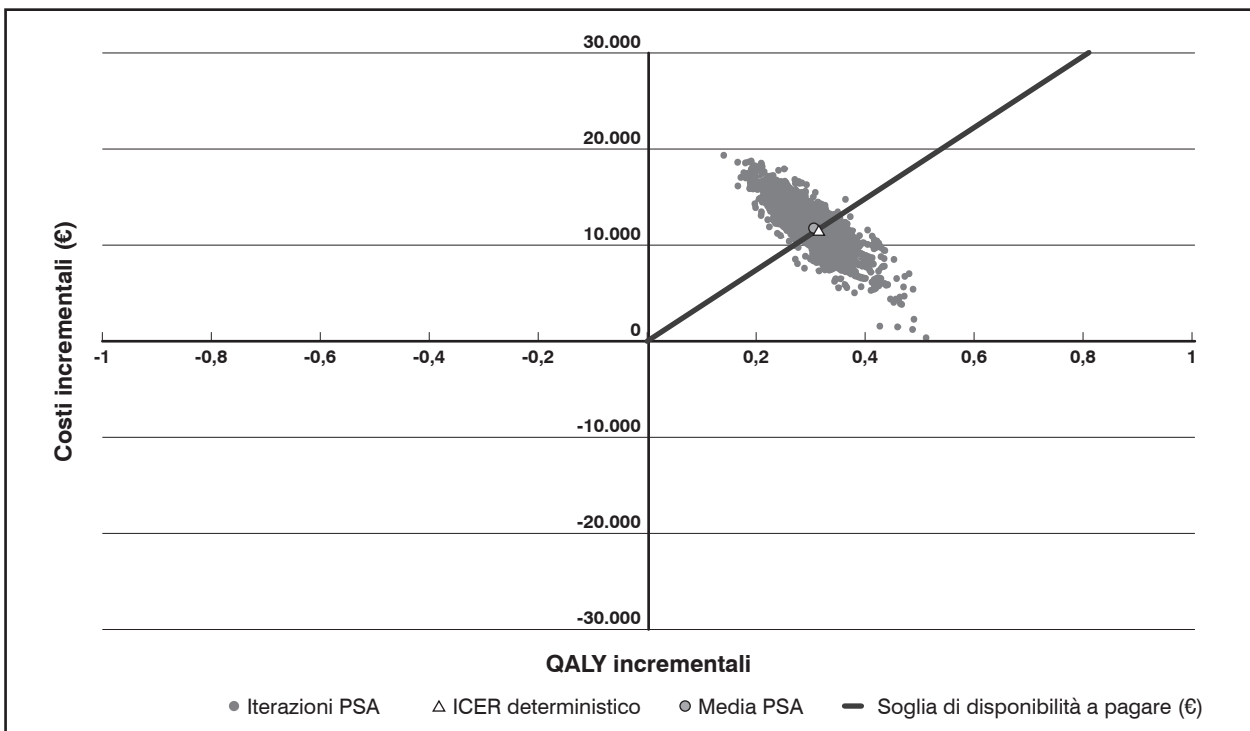
	IAT [A]	Maribavir [B]	Differenza [Δ=B-A]	ICER
Costi totali (€)	69.420	80.875	11.455	
QALY	8,9	9,2	0,313	36.626,1 €/QALY

**Tabella IV.** Risultati dell'analisi di costo-efficacia (Prospettiva SSN)

IAT = Investigator-Assigned anti-CMV Treatment



**Figura 3.** Variazione dell'ICER nelle analisi di sensibilità dell'analisi di costo-efficacia (Grafico Tornado maribavir vs IAT – Prospettiva SSN)  
 IAT = Investigator-Assigned anti-CMV Treatment; ICER = rapporto di costo-efficacia incrementale; SOT = trapianto di organo solido; TCSE = trapianto di cellule staminali emopoietiche



**Figura 4.** Piano di costo-efficacia maribavir vs IAT - Prospettiva SSN  
 IAT = Investigator-Assigned anti-CMV Treatment; ICER = rapporto di costo-efficacia incrementale; PSA = analisi di sensibilità probabilistica; QALY = Quality-Adjusted Life-Year

rimiento alla clearance di maribavir, al costo di acquisizione di maribavir e al tasso di sconto sugli outcome (Figura 3).

Nelle Figure 4 e 5 sono riportati rispettivamente il piano di costo-efficacia e la curva di accettabilità di costo-efficacia. Considerando la soglia di disponibilità a pagare per QALY

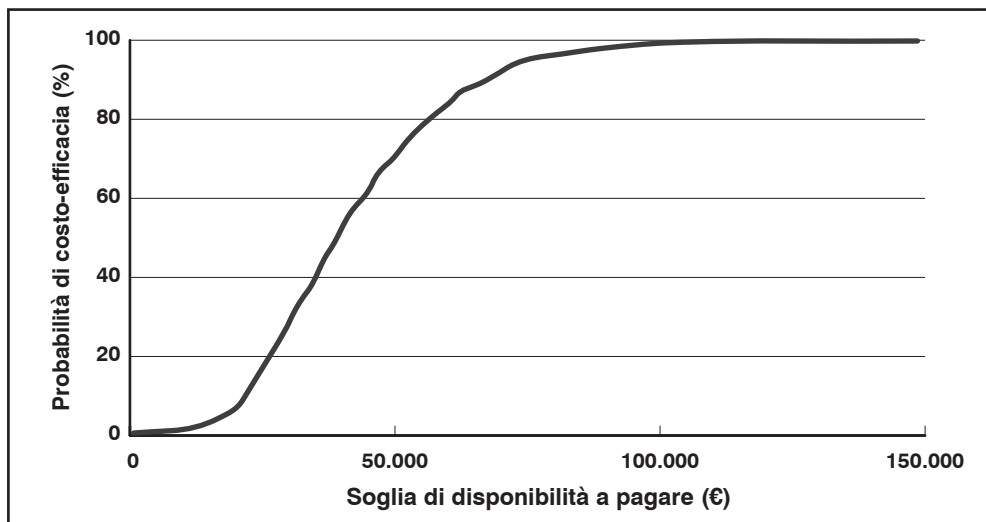


Figura 5. Curva di accettabilità di costo-efficacia Maribavir vs IAT – Prospettiva SSN

guadagnato attualmente utilizzata a livello nazionale con riferimento per i farmaci orfani e pari a circa € 37.000, la probabilità di costo-efficacia di maribavir rispetto a IAT è risultata pari al 45% (Figura 5).

## DISCUSSIONE

Nonostante i notevoli sviluppi effettuati nella prevenzione e nel trattamento delle complicanze post-trapianto, le infezioni da CMV refrattarie o resistenti ai trattamenti antivirali convenzionali rappresentano una delle complicazioni post-trapianto più difficili da gestire.

Questa analisi è stata condotta al fine di valutare i costi diretti e l'efficacia associati al trattamento con maribavir in pazienti con infezione o malattia da CMV post-trapianto, refrattari o resistenti al trattamento antivirale convenzionale con riferimento al contesto nazionale. Sebbene i modelli precedenti relativi alla profilassi abbiano impiegato una struttura ad albero decisionale e una struttura del modello di Markov ibrida [85,89,90], in base al parere di esperti economisti sanitari il solo modello di Markov è risultato appropriato al fine di catturare tutti gli esiti e gli stati patologici rilevanti senza la necessità di un albero decisionale iniziale [48].

Mediante l'adattamento del modello decisionale utilizzato in UK per la valutazione della costo-efficacia di maribavir versus IAT nel trattamento del CMV refrattari o resistenti post-trapianto, è stato possibile stimare, con riferimento al contesto nazionale, un ICER per maribavir rispetto alle terapie antivirali convenzionali pari a 36.626 €/QALY. Tale stima risulta al di sotto della soglia di disponibilità a pagare per QALY guadagnato attualmente considerata a livello nazionale per i farmaci orfani e pari a circa 37.000 €/QALY [49] e ben al di sotto delle soglie accettate a livello internazionale sempre per i farmaci orfani [91].

Con riferimento alla letteratura internazionale, l'analisi condotta in UK per la valutazione della costo-efficacia di maribavir per il trattamento dei pazienti con infezione o malattia da CMV post-trapianto, refrattari o resistenti al trattamento antivirale convenzionale recentemente pubblicata ha stimato un ICUR pari a £ 20.163 per QALY guadagnato (pari a circa 22.860 €/QALY) e una probabilità di costo-efficacia di maribavir, considerando una soglia di disponibilità a pagare per QALY guadagnato pari a £ 30.000 (€ 34.013), pari a circa il 62% [48].

Al momento della stesura di questo lavoro, dalla letteratura non risultano presenti ulteriori studi di valutazione economica pubblicati riferiti al trattamento con maribavir.

L'analisi qui riportata ha permesso di valutare il trattamento con maribavir sia dal punto di vista dei costi diretti sanitari, sia dal punto di vista dei QALY, attraverso l'utilizzo di un modello già validato e impiegato precedentemente in UK per lo stesso problema decisionale. Ovviamente, come tutti i modelli decisionali che tentano di fornire una rappresentazione sintetica della realtà, anche l'approccio modellistico impiegato in questa analisi presenta dei limiti. In particolare, i tassi di clearance per il ritrattamento sono assunti pari a quelli del trattamento iniziale, poiché è stato assunto che l'efficacia dei trattamenti antivirali convenzionali rimanga la stessa anche in fase di ritrattamento. Questa rappresenta un'assunzione conservativa poiché se più pazienti che iniziano il trattamento con IAT richiederanno un ritrattamento,

se si prevede che in questa coorte l'efficacia diminuirà nel tempo, allora ciò potrebbe favorire i risultati di costo-efficacia di maribavir.

In secondo luogo, non sono stati considerati tassi di clearance e recidiva diversi in relazione alla tipologia di trapianto effettuato (TCSE o organo solido) in quanto l'opinione di esperti suggerisce piuttosto che tali tassi risultino simili tra i pazienti che si sottopongono a TCSE e coloro che si sottopongono a trapianto di organo solido. Inoltre, a sostegno di questa assunzione, poiché all'interno dello studio clinico SOLSITICE la popolazione ITT preserva la randomizzazione per la tipologia di trapianto (TCSE o di organo solido), è possibile affermare che il beneficio di maribavir rispetto a IAT è stato osservato indipendentemente dal tipo di trapianto e indipendentemente dal tipo di trattamento IAT; risulta dunque ininfluenza la discriminazione dei pazienti per tipologia di trapianto in relazione ai tassi di clearance e recidiva.

Un ulteriore limite fa riferimento alla struttura dei modelli di Markov, in particolare rispetto all'adattamento a cicli annuali dopo l'anno 3 effettuato principalmente per consentire calcoli più rapidi e relativi a un anno intero. La limitazione circa l'adeguamento ai cicli annuali è rappresentata dal fatto che il passaggio da cicli di 4 settimane a cicli di 1 anno non avviene esattamente all'anno 3, ma si verifica dopo 2,99 anni. L'impatto di tale limitazione è che all'anno 4, la mortalità annua copre un periodo superiore a 1 anno generando una stima della mortalità leggermente sottostimata durante questo periodo. Poiché tale limitazione avviene sia con riferimento a maribavir sia con riferimento al braccio di confronto, si può ritenere non abbia un impatto importante sulla conclusione finale del modello.

Inoltre, è stato assunto che tutti i valori di disutilità associati a ciascun evento avverso facessero riferimento a decrementi annuali di utilità; nei casi in cui il periodo di tempo relativo a una specifica stima di disutilità fosse chiaramente esplicitato all'interno dello studio, tale valore è stato adeguato al fine di ottenere un valore di disutilità relativo a un anno. La disutilità associata a ciascun evento avverso è stata aggiustata per la durata dell'evento stesso dividendo la durata dell'evento avverso per 365,25.

Infine, i costi delle terapie considerate nell'analisi fanno riferimento a prezzi ex-factory pubblicati in Gazzetta Ufficiale. Tali costi rappresentano solo una proxy del vero costo sostenuto dal SSN in virtù della presenza di sconti confidenziali concordati tra azienda farmaceutica e l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Tenendo conto dei limiti sopra esposti, va evidenziato l'approccio innovativo di questo modello il quale ha tentato di stabilire per la prima volta in un modello sviluppato per il CMV una relazione tra clearance (tempo trascorso dalla clearance) e recidiva.

## CONCLUSIONI

L'analisi proposta ha fatto emergere come il trattamento con maribavir risulti un'opzione sostenibile e costo-efficace per il SSN italiano, in quanto a esso corrispondono un'ICER pari a € 36.626 ed un numero di QALY maggiore rispetto ai trattamenti antivirali attualmente impiegati per il trattamento dei pazienti con infezione da CMV refrattaria o resistente ai trattamenti convenzionali, a fronte di un maggior costo di trattamento.

### Acknowledgements

Gli autori ringraziano ARHEA srl per il contributo dato nella validazione dell'analisi e nella stesura del manoscritto.

### Funding

Il medical writing e la pubblicazione del presente studio sono stati supportati da Takeda Italia S.p.A.

### Author disclosures

EC, TD, FSM, CB e AM dichiarano di non avere ulteriori conflitti di interesse a parte il support incondizionato allo studio fornito da Takeda Italia.

SC, LDV, SLA e LF sono dipendenti di Takeda. SLA detiene *stock/stock options* di Takeda Pharmaceuticals, USA.

## BIBLIOGRAFIA

1. Avery RK, Arav-Boger R, Marr KA, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. *Transplantation*. 2016;100(10):e74-e80; <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001418>
2. Ariza-Heredia EJ, Neshler L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett*. 2014;342(1):1-8; <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.09.004>



3. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):62-68; <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204223>
4. Grossi PA, Baldanti F, Andreoni M, Perno CF. CMV infection management in transplant patients in Italy. *J Clin Virol*. 2020;123:104211; <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.104211>
5. Della Rossa A, Neri R, Talarico R, et al. Diagnosis and referral of rheumatoid arthritis by primary care physician: results of a pilot study on the city of Pisa, Italy. *Clin Rheumatol*. 2010;29(1):71-81; <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1285-x>
6. Andrews PA, Emery VC, Newstead C. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for the Prevention and Management of CMV Disease After Solid Organ Transplantation. *Transplantation*. 2011;92(11):1181-1187; doi:10.1097/TP.0b013e318235c7fc
7. Azevedo LS, Pierrotti LC, Abdala E, et al. Cytomegalovirus infection in transplant recipients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(7):515-523; [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(07\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(07)09)
8. Lilleri D, Gerna G. Strategies to control human cytomegalovirus infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients. *Immunotherapy*. 2016;8(9):1135-1149; <https://doi.org/10.2217/imt-2015-0028>
9. Gerna G, Lilleri D, Callegaro A, et al. Prophylaxis followed by preemptive therapy versus preemptive therapy for prevention of human cytomegalovirus disease in pediatric patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2008;86(1):163-166; <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31817889e4>
10. Styczynski J, Tridello G, Donnelly JP, et al. Protective environment for hematopoietic cell transplant (HSCT) recipients: The Infectious Diseases Working Party EBMT analysis of global recommendations on health-care facilities. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(9):1131-1138; <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0141-5>
11. Stern M, Hirsch H, Cusini A, et al. Cytomegalovirus serology and replication remain associated with solid organ graft rejection and graft loss in the era of prophylactic treatment. *Transplantation*. 2014;98(9):1013-1018; <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000160>
12. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. Updated international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2013;96(4):333-360; <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31829df29d>
13. McDevitt LM. Etiology and impact of cytomegalovirus disease on solid organ transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(19 Suppl 5):S3-S9; <https://doi.org/10.2146/ajhp060377>
14. Dropulic LK. The impact of cytomegalovirus infection on solid organ transplantation. *Advanced Studies In Medicine*. 2006;6(7):319
15. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(8):1094-1097; <https://doi.org/10.1086/339329>
16. Cho SY, Lee DG, Kim HJ. Cytomegalovirus Infections after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Status and Future Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2666; <https://doi.org/10.3390/ijms20112666>
17. Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2016;127(20):2427-2438; <https://doi.org/10.1182/blood-2015-11-679639>
18. Liu J, Kong J, Chang YJ, et al. Patients with refractory cytomegalovirus (CMV) infection following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation are at high risk for CMV disease and non-relapse mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(12):1121.e9-1121.e1.121E15; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.009>
19. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(5):10.1111/tid.12732; <https://doi.org/10.1111/tid.12732>
20. Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S, et al. Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. *Curr Res Transl Med*. 2018;66(4):95-101; <https://doi.org/10.1016/j.retram.2018.08.004>

21. Emery V, Zuckerman M, Jackson G, et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013;162(1):25-39; <https://doi.org/10.1111/bjh.12363>
22. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019;19(8):e260-e272; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
23. Ljungman P, Hakki M, Boeckh M. Cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(1):151-169; <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2010.11.011>
24. Ramanan P, Razonable RR. Cytomegalovirus infections in solid organ transplantation: a review. *Infect Chemother*. 2013;45(3):260-271; <https://doi.org/10.3947/ic.2013.45.3.260>
25. McIntosh M, Hauschild B, Miller V. Human cytomegalovirus and transplantation: drug development and regulatory issues. *J Virus Erad*. 2016;2(3):143-148
26. Cardillo M, Scalapogna M, Pizzi C, et al. Kidney transplantation in the north Italy transplant program. *Clin Transpl*. 2000;371-373
27. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512; <https://doi.org/10.1111/ctr.13512>
28. Camargo JF, Komanduri KV. Emerging concepts in cytomegalovirus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):233-238; <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.001>
29. Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1435-1455; <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2711-1>
30. Lumbreras C, Manuel O, Len O, ten Berge IJ, Sgarabotto D, Hirsch HH. Cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 7:19-26; <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12594>
31. Jaskula E, Bochenska J, Kocwin E, Tarnowska A, Lange A. CMV Serostatus of Donor-Recipient Pairs Influences the Risk of CMV Infection/Reactivation in HSCT Patients. *Bone Marrow Res*. 2012;2012:375075; <https://doi.org/10.1155/2012/375075>
32. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009;113(23):5711-5719; <https://doi.org/10.1182/blood-2008-10-143560>
33. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(6):900-931; <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000002191>
34. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther*. 2018;7(1):1-16; <https://doi.org/10.1007/s40121-017-0180-z>
35. Einsele H, Ljungman P, Boeckh M. How I treat CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2020;135(19):1619-1629; <https://doi.org/10.1182/blood.2019000956>
36. El Haddad L, Ghantaji SS, Park AK, et al. Clinical and economic burden of pre-emptive therapy of cytomegalovirus infection in hospitalized allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *J Med Virol*. 2020;92(1):86-95; <https://doi.org/10.1002/jmv.25574>
37. Ota R, Hirata A. Relationship between renal dysfunction and electrolyte abnormalities in hematopoietic stem cell transplant patients treated with foscarnet. *J Chemother*. 2021;33(8):539-546; <https://doi.org/10.1080/1120009X.2021.1915074>
38. Zavras P, Su Y, Fang J, et al. Impact of Preemptive Therapy for Cytomegalovirus on Toxicities after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Clinical Practice: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(8):1482-1491; <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.03.019>

39. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13512; <https://doi.org/10.1111/ctr.13512>
40. Khawaja F, Batista MV, El Haddad L, Chemaly RF. Resistant or refractory cytomegalovirus infections after hematopoietic cell transplantation: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(6):565-574; <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000607>
41. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, et al. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis*. 2017;65(1):57-63; <https://doi.org/10.1093/cid/cix259>
42. Vejrazkova E, Pliskova L, Hubacek P, et al. Clinical and genotypic CMV drug resistance in HSCT recipients: a single center epidemiological and clinical data. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(1):146-149; <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0257-7>
43. Bonatti H, Sifri CD, Larcher C, Schneeberger S, Kotton C, Geltner C. Use of Cidofovir for Cytomegalovirus Disease Refractory to Ganciclovir in Solid Organ Recipients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017;18(2):128-136; <https://doi.org/10.1089/sur.2015.266>
44. EMA. Livtency (maribavir). An overview of Livtency and why it is authorised in the EU). Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/livtency-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/livtency-epar-medicine-overview_en.pdf) (last accessed October 2023)
45. EMA. EU/3/07/519: Orphan designation for the prevention of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell-mediated immunity. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-07-519> (last accessed October 2023)
46. AIFA. Orphan medicinal products. Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/farmaci-orfani> (last accessed October 2023)
47. Avery RK, Alain S, Alexander BD, et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):560]. *Clin Infect Dis*. 2022;75(4):690-701; <https://doi.org/10.1093/cid/ciab988>
48. Chowdhury E, de Lacey T, Ressa R, et al. Cost-Effectiveness of Maribavir for Post-Transplant Refractory Cytomegalovirus Infection With or Without Resistance: A UK Perspective. *Value in Health*. 2022;25:S168; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.811>
49. Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A, Romano F, Manca A. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(1):107-117. doi:10.1007/s40273-022-01215-w
50. Ministero Della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. GU Serie Generale n.23 del 28-01-2013 - Suppl. Ordinario n. 8. Allegato 3 Tariffe delle prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale
51. Ministero Della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. GU Serie Generale n.23 del 28-01-2013 - Suppl. Ordinario n. 8. Allegato 1. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero
52. Broder MS, Chang E, Cherepanov D, Neary MP, Ludlam WH. Incidence and prevalence of Acromegaly in the United States: a claims-based analysis. *Endocr Pract*. 2016;22(11):1327-1335; <https://doi.org/10.4158/EP161397.OR>
53. NICE. Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant Technology appraisal guidance Published: 18 January 2023. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta860> (last accessed October 2023)
54. ISTAT. Tavole di mortalità. 2021. Available at: [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_MORTALITA1](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA1) (last accessed October 2023)
55. Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, and WHO. Report sulla qualità dei trapianti di rene 2000-2019. Available from: [https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_cntPubblicazioni\\_409\\_allegato.pdf](https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_409_allegato.pdf) (last accessed October 2023)

56. Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, and WHO. Report sulla qualità dei trapianti di polmone 2002-2019. Available from: [https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_cntPubblicazioni\\_477\\_allegato.pdf](https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_477_allegato.pdf) (last accessed October 2023)
57. Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, and WHO. Report sulla qualità dei trapianti di cuore 2000-2018. Available from: [https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_cntPubblicazioni\\_365\\_allegato.pdf](https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_365_allegato.pdf) (last accessed October 2023)
58. Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, and WHO. Report sulla qualità dei trapianti di fegato 2000-2016. Available from: [https://trapianti.sanita.it/statistiche/attivita/2019\\_D\\_QUALITA\\_ORGANI\\_FEGATO\\_00-16.pdf](https://trapianti.sanita.it/statistiche/attivita/2019_D_QUALITA_ORGANI_FEGATO_00-16.pdf) (last accessed October 2023)
59. NICE. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant: Appraisal consultation committee papers (TA591) 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/evidence> (last accessed October 2023)
60. Centro Nazionale Trapianti, Istituto Superiore di Sanità, and WHO. Report sulla qualità dell'attività del trapianto Allogeneico in riceventi adulti con patologia Leucemia Mieloide Acuta 2008-2012,. Available from: [https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_cntPubblicazioni\\_267\\_allegato.pdf](https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_267_allegato.pdf) (last accessed October 2023)
61. Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Available from: [https://hmrn.org/factsheets#acute\\_myeloid\\_leukaemia](https://hmrn.org/factsheets#acute_myeloid_leukaemia) (last accessed October 2023)
62. Martin PJ, Counts GW Jr, Appelbaum FR, et al. Life expectancy in patients surviving more than 5 years after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1011-1016; <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.6693>
63. Ahmed W, Oluboyede Y, Hirji I, Cain P, Amorosi S, Longworth L. A time trade-off study to determine health-state utilities of transplant recipients with resistant or refractory cytomegalovirus. *Value in Health*. 2022;25(7):S564; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.04.1465>
64. Matza LS, Stewart KD, Lloyd AJ, Rowen D, Brazier JE. Vignette-Based Utilities: Usefulness, Limitations, and Methodological Recommendations. *Value Health*. 2021;24(6):812-821; <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.12.017>
65. Scalone L, Cortesi PA, Ciampichini R, Cesana G, Mantovani LG. Health Related Quality of Life norm data of the general population in Italy: results using the EQ-5D-3L and EQ-5D-5L instruments. *Epidemiol Biostat Public Health*. 2015;12(3):e11457-1-15
66. Liem YS, Bosch JL, Hunink MG. Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2008;11(4):733-741; <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00308.x>
67. Russo A, Concia E, Cristini F, et al. Current and future trends in antibiotic therapy of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22 Suppl 2:S27-S36; [https://doi.org/10.1016/S1198-743X\(16\)30095-7](https://doi.org/10.1016/S1198-743X(16)30095-7)
68. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-804; <https://doi.org/10.1177/0272989X11401031>
69. Ossa DF, Briggs A, McIntosh E, Cowell W, Littlewood T, Sculpher M. Recombinant erythropoietin for chemotherapy-related anaemia: economic value and health-related quality-of-life assessment using direct utility elicitation and discrete choice experiment methods. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(3):223-237; <https://doi.org/10.2165/00019053-200725030-00005>
70. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(5):e195-e203; <https://doi.org/10.1111/ajco.12477>
71. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84. Published 2008 Oct 21; <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-84>
72. Bullement A, Nathan P, Willis A, et al. Cost Effectiveness of Avelumab for Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Pharmacoecon Open*. 2019;3(3):377-390; <https://doi.org/10.1007/s41669-018-0115-y>

73. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ.* 2013;14(5):749-759; <https://doi.org/10.1007/s10198-012-0419-2>
74. AIFA. Determinazione 3 luglio 2006. Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'articolo 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2006, n. 326. (Prontuario farmaceutico nazionale 2006). GU Serie Generale n.156 del 07-07-2006 - Suppl. Ordinario n. 161
75. AIFA. Determinazione 27 settembre 2006. Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata. GU Serie Generale n.227 del 29-09-2006
76. Ministero Della Salute. Decreto 18 ottobre 2012. Remunerazione prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. GU Serie Generale n.23 del 28-01-2013 - Suppl. Ordinario n. 8. Allegato 1. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, per tipo di ricovero
77. Cicchetti A, Ruggeri M, Codella P, Ridolfi A. I costi socio- sanitari dell'insufficienza renale cronica. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici.* 2011;12(1):21–28; <https://doi.org/10.7175/fe.v12i1.95>
78. Marino C. Il percorso al trapianto di rene: stima dei tempi di attesa e degli esiti.
79. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1509-1517; <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2421>
80. Takeda Pharmaceuticals Company Limited, Study 303 Clinical Study Report (CSR). 2021.
81. Ganciclovir – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
82. Valganciclovir – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
83. Foscarnet – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
84. Cidofovir – Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto
85. Restelli U, Croce D, Pacelli V, Ciceri F, Girmenia C. Cost-effectiveness analysis of the use of letermovir for the prophylaxis of cytomegalovirus in adult cytomegalovirus seropositive recipients undergoing allogenic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1127-1138; <https://doi.org/10.2147/IDR.S196282>
86. Mazzariol A, Pasdera A. I costi standard dei ricoveri relativi ai trapianti. N.I.San. Supplemento al numero di Marzo 2022 della rivista *Tecnica Ospedaliera*
87. Wehler E, Zhao Z, Pinar Bilir S, Munakata J, Barber B. Economic burden of toxicities associated with treating metastatic melanoma in eight countries. *Eur J Health Econ.* 2017;18(1):49-58; <https://doi.org/10.1007/s10198-015-0757-y>
88. Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. Costs of managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon-alpha2a compared with sunitinib. *Br J Cancer.* 2010;102(1):80-86; <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605417>
89. NICE. Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant Technology appraisal guidance Published: 31 July 2019. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ta591](http://www.nice.org.uk/guidance/ta591) (last accessed October 2023)
90. Luan FL, Kommareddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation.* 2011;91(2):237-244; <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318200000c>
91. Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Assessing the Effectiveness and Value of Drugs for Rare Conditions. A Technical Brief for the ICER Orphan Drug Assessment & Pricing Summit. 2017