



Opinia Rady Przejrzystości
nr 11/2024 z dnia 5 lutego 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
letermowir we wskazaniu pozarejestacyjnym

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną letermowir we wskazaniu pozarejestacyjnym: stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dzieci przed ukończeniem 18 roku życia, seropozytywnych względem CMV, które były poddane zabiegowi przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie

Ludzki wirus CMV (*human betaherpesvirus 5*, wirus cytomegalii, *cytomegalowirus*), należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością. W populacji ogólnoswiatowej, odsetek CMV-seropozytywnych pacjentów wynosi 83%, natomiast w Europie 66%. Występowanie nawrotów CMV w grupie pacjentów immunokompetentnych wyniosło 37% po allogenicznym przeszczepieniu hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT – w literaturze stosowane zamiennie z allogenicznym przeszczepieniem komórek hematopoetycznych, ang. *allogeneic hematopoietic cell transplantation*, allo-HCT) i 12% po auto-HSCT. Największe ryzyko infekcji odnotowano dla biorców seropozytywnych, niezależnie od statusu dawcy. W Polsce, wystąpienie infekcji CMV odnotowano u 28,9% pacjentów pediatrycznych i 24,7% pacjentów dorosłych po allo-HSCT.

Istnieją dwie możliwości zapobiegania chorobie cytomegalowirusowej u pacjentów HSCT: terapia wyprzedzająca i profilaktyka.

W wyniku wyszukiwania włączono 4 dokumenty opisujące wytyczne dot. profilaktyki reaktywacji CMV po allo-HSCT u dzieci: polskie Konsensus Ekspertów 2021, amerykańskie ASTCT 2021a, ASTCT 2021b (wytyczne dotyczące subpopulacji z opornym CMV (ang. *resistant, refractory CMV*)) oraz ASTCT 2021c. W przypadku profilaktyki przeciw CMV u dzieci wytyczne zalecają gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet (ASTCT 2021a, Konsensus Ekspertów 2021) oraz

walacyklowir i acyklowir (ASTCT 2021c, Konsensus Ekspertów 2021), aczkolwiek należy zaznaczyć słabą siłę zaleceń dla tych substancji.

W wytycznych ASTCT 2021a wskazano, że letermowir nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci, ale jest stosowany w praktyce klinicznej off-label. Brak zaleceń dla letermowiru jest zapewne podyktowany brakiem badań w populacji pediatrycznej w momencie publikacji wytycznych.

Dodatkowo, odnaleziono 2 dokumenty odnoszące się do populacji ogólnej tj. nie wskazano zaleceń w podziale na wiek pacjentów: europejskie ECIL-7 2019 i włoskie GITMO/SITO/AMCLI 2019. Zgodnie z wyżej wymienionymi wytycznymi, letermowir uzyskał najwyższą siłę zaleceń w przypadku stosowania u dorosłych pacjentów (oprócz ASTCT 2021a) lub gdy wytyczne dotyczyły populacji ogólnej. Do przeglądu, włączono również 1 badanie wtórne dotyczące stosowania letermowiru w profilaktyce zakażeń CMV po allo-HSCT u pacjentów pediatrycznych Li 2024 oraz 3 badania pierwotne: Groll 2024, Körholz 2023 oraz Kuhn 2023.

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Li 2024 przedstawiono wyniki badań dotyczących stosowania letermowiru w profilaktyce przeciw CMV po allo-HSCT; jedynie 3 z 28 dotyczyły wyłącznie dzieci (N=27). W publikacji porównano skuteczność letermowiru w profilaktyce CMV u dorosłych i dzieci. Nie zauważono IS różnicy między populacją dorosłych vs dzieci: częstości aktywacji CMV po 14 tygodniach (10% vs 0%, 95% CI: 4; 21%, p=1,0), częstości wystąpienia infekcji CMV w dowolnym czasie trwania badania (6% vs 10%, 95% CI: 3; 13%, p=0,14) oraz pojawienia się choroby cytomegalowirusowej (1% vs 0%, 95% CI: 0; 3%, p=1,0).

Groll 2024 przedstawia wyniki profilaktyki letermowirem dla populacji 12-17 lat. Po 24 tygodniach terapii utracono (rozwój choroby CMV, przerwanie badania, brak części wyników) 6 z 25 pacjentów (24%). Nie stwierdzono rozwoju narządowej choroby CMV.

Badanie Körholz 2023 obejmowało 5 pacjentów pediatrycznych przyjmujących letermowir w ramach profilaktyki oraz 12 w terapii wyprzedzającej przeciw CMV po allo-HSCT. Analiza zbiorcza dla obu wskazań wykazała, że u wszystkich pacjentów, którzy ukończyli badanie, uzyskano po 180 dniach od HSCT medianę stężenia CD4+ w wysokości 352,3 komórek/ μ l. Przyjęcie przeszczepu nastąpiło pomiędzy 11 a 26 dniem. Sześciu pacjentów doświadczyło ostrej GVHD, którą skutecznie kontrolowano steroidami. Pacjenci byli obserwowani przez średnio 362,6 dni; w tym czasie zaobserwowano przejściowe zwiększenie replikacji CMV u 3 pacjentów (z czego u 1 pacjenta stosującego letermowir profilaktycznie do wartości 1498 IU/ml). U żadnego pacjenta nie zaobserwowano rozwoju choroby cytomegalowirusowej.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania letermowiru we wskazaniu zapobiegania reaktywacji

cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dzieci przed ukończeniem 18 roku życia, seropozytywnych względem CMV, które były poddane zabiegowi przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych.

Na stronach NICE oraz G-BA wskazano, iż trwają prace nad rekomendacjami. W przypadku NICE nie podano planowanego terminu publikacji rekomendacji, w przypadku G-BA wskazano 15.03.2024 r.

Główne argumenty decyzji

- *potwierdzona skuteczność letermowiru we wnioskowanym wskazaniu,*
- *niezaspokojona potrzeba medyczna w populacji pediatrycznej w zakresie profilaktyki reaktywacji zakażenia CMV,*
- *akceptowalne koszty dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.3.2024 „Letermowir we wskazaniu pozarejestacyjnym: stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dzieci przed ukończeniem 18 roku życia, seropozytywnych względem CMV, które były poddane zabiegowi przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych, w ramach programu lekowego”; data ukończenia: 1 lutego 2024 r.