



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Opracowanie nr: OT.422.1.3.2024

Data ukończenia: 1 lutego 2024 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Merck Sharp & Dohme B.V.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Merck Sharp & Dohme B.V.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Merck Sharp & Dohme B.V.).

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)<sup>1)</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>AE</b>	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i> )
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>allo-HSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>allo-HCT</b>	allogeniczne przeszczepienie komórek hematopoetycznych (ang. <i>allogeneic hematopoietic cell transplantation</i> )
<b>ASMBT</b>	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
<b>ASTCT</b>	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
<b>AUC</b>	pole pod krzywą (ang. <i>area under curve</i> )
<b>BSBMTCT</b>	British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy
<b>CBT</b>	przeszczepienia krwiotwórczych komórek krwi pępowinowej (ang. <i>cord blood transplantation</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CMV</b>	cytomegalowirus (ang. <i>cytomegalovirus</i> )
<b>CsA</b>	cyklosporyna A
<b>CPS</b>	Canadian Pediatric Society
<b>ECIL</b>	European Conference on Infections in Leukaemia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESBMT</b>	European Society for Blood and Marrow Transplantation
<b>ESCMID</b>	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<b>HSCT</b>	przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> )
<b>GITMO/SITO/AMCLI</b>	Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo/ Società Italiana di Trapianto d'Organo/ (Associazione Microbiologi Clinici Italiani)
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia (ang. <i>international classification of diseases</i> )
<b>IDSA</b>	Infectious Disease Society of America
<b>IVIG</b>	poliwalentne dożylnie preparaty immunoglobulinowe (ang. <i>intravenous immunoglobulines</i> )
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence
<b>PET</b>	terapia wyprzedzająca (ang. <i>pre-emptive therapy</i> )
<b>PK</b>	farmakokinetyka (ang. <i>pharmacokinetics</i> )
<b>PTEiLChZ</b>	Polskie Towarzystwo Epidemiologii i Leczenia Chorób Zakaźnych
<b>PTP</b>	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
<b>PTT</b>	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
<b>qPCR</b>	ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>quantitative polymerase chain reaction, real-time polymerase chain reaction</i> )
<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badania kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>R/R CMV</b>	oporny CMV (ang. <i>resistant, refractory CMV</i> )

---

<b>SAE</b>	poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i> )
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SOT</b>	przeszczepienie narządu litego (ang. <i>solid organ transplant</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNF</b>	czynnik martwicy nowotworów (ang. <i>tumor necrosis factor</i> )
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 23 maja 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Problem zdrowotny .....	9
3.2. Liczebność populacji .....	11
<b>4. Interwencja oceniana .....</b>	<b>13</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	13
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	14
<b>5. Opinie ekspertów .....</b>	<b>16</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....</b>	<b>17</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	21
<b>7. Alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>22</b>
<b>8. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>23</b>
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	23
8.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	23
8.3. Informacje dodatkowe .....	28
8.4. Podsumowanie .....	28
<b>9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 30</b>	
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	30
9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	30
<b>10. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>33</b>
<b>11. Źródła .....</b>	<b>36</b>
<b>12. Załączniki .....</b>	<b>38</b>
12.1. Strategie wyszukiwania .....	38

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

11.01.2024 r.  
PLR2.4506.8.2023.1.PR

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Letermowir we wskazaniu pozarejestryjnym: 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.

Typ zlecenia: Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- letermowir

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną letermowir, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2023 r. poz. 112):

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających letermowir

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Prevymis, tabl. powł., 240 mg	28 szt.	00191778018905	Merck Sharp & Dohme B.V.
Prevymis, tabl. powł., 480 mg	28 szt.	00191778018899	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- zapobieganie 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.

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561 z późn. zm.), pismem znak: PLR2.4506.8.2023.1.PR z dnia 9 stycznia 2024 r., Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, w sprawie zastosowania letermowiru we wskazaniu pozarejestracyjnym:

- zapobieganie 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.

Do zlecenia załączono korespondencję z Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, który zawniósł o objęcie refundacją ww. substancji czynnej w powyższym wskazaniu pozarejestracyjnym. Poniżej przedstawiono odpowiedzi prof. dr hab. n. med. Jana Styczyńskiego, KK w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, zawarte w ramach ww. korespondencji.

1. Pytanie dotyczące wnioskowanej postaci leku (tabletki/koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji):

„Ponieważ postać doustna jest jedyną postacią objętą refundacją i dostępną na rynku polskim, wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Prevymis (letermowir) poza zarejestrowanymi wskazaniami „off-label” w postaci dostępnej aktualnie w refundacji, czyli tabletkowej”.

2. Pytanie o zakres populacji, tj. o ewentualny limit wiekowy. Dodatkowo pytanie o możliwość stosowania tabletek u małych dzieci.

„W praktyce klinicznej, u dzieci powyżej 30 kg masy ciała możliwa do stosowania jest dawka jak u osób dorosłych, czyli 240 mg, ponieważ niemal wszyscy pacjenci pediatryczni otrzymują immunosupresję za pomocą cyklosporyny. W przypadku stosowania innego rodzaju immunosupresji można podać dawkę 480 mg, co może dotyczyć około 5% pacjentów. W praktyce należy przyjąć, że około 60% pacjentów pediatrycznych może otrzymywać więc niepodzieloną tabletkę. W przypadku pozostałych 40% pacjentów o masie ciała poniżej 30 kg tabletkę należy podzielić lub rozkruszyć, aby podać ilość odpowiadającą dawce około 4 mg/kg mc.

Podanie leku w wyżej opisany sposób należy uznać za bezpieczne dla pacjenta i możliwe do wykonania nawet u małych pacjentów wobec braku jakiegokolwiek innej możliwości profilaktyki reaktywacji CMV. Czas stosowania letermowiru u dzieci jest tożsamy z czasem stosowania u dorosłych. Decyzja odnośnie podania leku i jego ilości zawsze jest podejmowana przez lekarza prowadzącego leczenie dziecka.

Prowadzone dotychczas obserwacje wskazują na doskonałą tolerancję letermowiru i brak istotnych działań niepożądanych. Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści, podobne jak w populacji dorosłej, w postaci zwiększonej szansy powodzenia przeszczepienia i zmniejszonego ryzyka niepowodzenia, w tym zgonu pacjenta, wnioskowaną refundacją poza zarejestrowanymi wskazaniami powinna być objęta cała populacja poniżej 18 r.ż.

Letermowir w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji nie posiada zarejestrowanego wskazania do stosowania u dzieci”.

3. Pytanie o rozkład dawkowania w populacji docelowej.

„Przewidywane zużycie leku u pacjentów pediatrycznych może kształtować się następująco:

- 5% pacjentów – dawka 480 mg
- 55% pacjentów – dawka 240 mg
- 40% pacjentów – dawka 120 mg lub mniejsza w zależności od masy ciała w momencie podania leku”.

4. Czy czas stosowania letermowiru u dzieci byłby taki sam jak u dorosłych, zgodnie z pkt 2. Określenie czasu leczenia w programie w treści programu B.132. (tj. do 100 dni po przeszczepieniu, przy czym leczenia nie można rozpocząć później niż po 28 dniach od przeszczepienia)?

„Tak. Czas stosowania letermowiru u dzieci byłby taki sam jak u dorosłych, zgodnie z pkt 2. Określenie czasu leczenia w programie w treści programu B.132. (tj. do 100 dni po przeszczepieniu, przy czym leczenia nie można rozpocząć później niż po 28 dniach od przeszczepienia)”.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Problem zdrowotny

##### Zakażenie wirusem cytomegalii

##### Klasyfikacja ICD-10

##### B25 Choroba wywołana przez wirus cytomegalii

B25.0 Zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii (J17.1)

B25.1 Zapalenie wątroby wywołane przez wirus cytomegalii (K77.0)

B25.2 Zapalenie trzustki wywołane przez wirus cytomegalii (K87.1)

B25.8 Inne choroby wywołane przez wirus cytomegalii

B25.9 Choroba wywołana przez wirus cytomegalii, nieokreślona

##### Definicja

Ludzki wirus CMV (*human betaherpesvirus 5*, *wirus cytomegalii*, *cytomegalowirus*), należący do rodziny Herpesviridae. Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością. Poprzez wywierane efekty bezpośrednie i pośrednie, wirus ma niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepionych narządów. Zakażenie CMV może przebiegać jako:

- pierwotne, u seronegatywnego biorcy, który nie miał wcześniej styczności z CMV;
- wtórne, u seropozytywnego biorcy, pod postacią reaktywacji zakażenia latentnego lub nadkażenie innym szczepem CMV.

Po pierwotnym zakażeniu wirus pozostaje w organizmie w postaci latentnej do końca życia, z okresową reaktywacją, kiedy to może dojść do przeniesienia zakażenia na inne osoby. Wirusa wykrywa się w wielu tkankach. CMV zakaża komórki różnego typu, m.in. komórki dendrytyczne, komórki jednojądrowe (monocyty i makrofagi, limfocyty), komórki progenitorowe i prekursorowe hematopoezy (w tym megakariocyty), neutrofile, a także komórki nabłonkowe (w tym nerek), śródbłonna, fibroblasty, komórki mięśni gładkich.

[Źródło: OT.4211.13.2023, AWA OT.4331.29.2020]

##### Epidemiologia i obciążenie chorobą

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 profilaktyce reaktywacji CMV podaje się leki pacjentom wysokiego ryzyka nie posiadając dowodów na infekcję lub reaktywację choroby. Terapia wyprzedzająca polega na monitorowaniu i wczesnego wykrycia CMV, np. poprzez wykonanie co tygodniowego qPCR, a następnie podaniu leków po przekroczeniu odpowiedniej wiremii.

[Źródło: Cho 2023, Styczyński 2020]

##### Etiologia i patogenez

Pierwotne zakażenie wirusem cytomegalii ma miejsce w dzieciństwie, w formie latentnej wirus pozostaje w monocytach i makrofagach. Około 80% dorosłych wykazuje przeciwciała przeciw CMV (seropozytywność). W reaktywacji zakażenia CMV rolę odgrywa czynnik martwicy nowotworów (TNF) wyzwalany w reakcji immunologicznozapałnej w odpowiedzi na alloantygeny przeszczepu. Leki immunosupresyjne hamując naturalną odpowiedź na zakażenie wirusowe, jakim jest reakcja komórkowa poprzez cytotoksyczny limfocyt T,

sprzyjają namnażaniu się wirusa. U 60-90% biorców stwierdza się replikację CMV w okresie 1-4 miesięcy po transplantacji.

Do zakażenia CMV dochodzi w wyniku ekspozycji na materiały takie jak ślina, mocz, krew, mleko matki zawierające zakaźne cząstki wirusa. Ze względu na sposób, czas bądź przebieg kliniczny, zakażenia wirusem cytomegalii mogą być dzielone na: wrodzone lub nabyte, naturalne lub jatrogenne, pierwotne lub wtórne, objawowe lub bezobjawowe.

Źródłem zakażenia wirusem CMV u biorcy może być przeszczepiony narząd lub produkty krwi zawierające leukocyty z latentnym wirusem, ale najczęściej ma miejsce reaktywacja utajonego CMV biorcy lub nadkażenie szczepem dawcy.

[Źródło: AWA OT.4331.29.2020]

## Rozpoznanie

Aktywne zakażenie CMV rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych oraz obecności CMV w narządzie lub wiremii. Do zalecanych metod należą jakościowy lub ilościowy PCR we krwi pełnej i antygenemia pp65.

Diagnostyka laboratoryjna obejmuje:

1. metody serologiczne wykrywania przeciwciał anti-CMV: IgG i IgM;
2. genom wirusa (CMV DNA): hybrydyzacja w leukocytach, PCR jakościowy, ilościowy we krwi, płynie mózgoworodzeniowym i innym materiale tkankowym;
3. szybkie hodowle komórkowe: metoda przyspieszonej inkubacji wirusa za pomocą wirowania (shell vial) – identyfikacja wczesnych antygenów wirusowych za pomocą znakowanych przeciwciał monoklonalnych w leukocytach, nabłonkach dróg moczowych. Test swoisty, mało czuły (czas wykonania 48 godzin);
4. antygenemia pp 65 w leukocytach krwi obwodowej: metoda fluoroscencyjna, półilościowa;
5. badanie histopatologiczne (wtręty);
6. mikroskop elektronowy (wiriony).

[Źródło: AWA OT.4331.29.2020]

## Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Objawy kliniczne zakażenia CMV wynikają z bezpośredniego cytopatycznego oddziaływania wirusa na zakażone komórki oraz z indukcji odpowiedzi zapalnej na zakażenie z naciekaniem tkanki przez leukocyty i zapaleniem naczyń. CMV ma potencjał immunomodulujący, może działać zarówno immunosupresyjnie, jak i prozapalnie.

Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo albo w postaci cytomegalii (choroby cytomegalowirusowej). U osób immunokompetentnych zakażenie pierwotne najczęściej przebiega bezobjawowo, skąpoobjawowo lub jako mononukleozą zakaźną, rzadko w postaci narządowej. U osób w stanie ciężkim z powodu innej choroby, bez dodatkowych czynników immunosupresyjnych, może dojść do reaktywacji zakażenia i rozwoju narządowej postaci choroby cytomegalowirusowej. Postaci narządowe zakażenia CMV występują najczęściej u osób w stanie immunosupresji, a przebieg choroby cytomegalowirusowej jest u nich bardziej agresywny. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HSCT (zwłaszcza allogenicznym) i u osób z AIDS.

1. Mononukleozą zakaźną: najczęstsza postać pierwotnego zakażenia CMV u osób immunokompetentnych.
  2. Bezobjawowa wiremia: jedna z częstszych postaci zakażenia CMV u osób po SOT/HSCT. Markery aktywnego zakażenia CMV (DNA CMV lub antygen pp65) wykrywa się w surowicy w trakcie monitorowania po transplantacji. Może wyprzedzać postać narządową zakażenia.
  3. Zespół CMV: występuje u osób po SOT;
  4. Postaci narządowe choroby cytomegalowirusowej: postać narządowa choroby cytomegalowirusowej najczęściej występuje u osób z niedoborem odporności komórkowej i jest efektem reaktywacji CMV lub zakażenia (transmisja wirusa z przeszczepionym narządem).
- zakażenie przewodu pokarmowego: rzadko występuje u osób immunokompetentnych, stosunkowo często u osób w stanie immunosupresji.;
  - zapalenie wątroby: może wystąpić w przebiegu mononukleozy lub jako osobna manifestacja kliniczna;
  - zapalenie płuc: jest najczęstszą manifestacją kliniczną u biorców płuc i po HSCT. Objawia się kaszlem i dusznością;

- zapalenie siatkówki: choroba prowadzi do zaniku siatkówki i ślepoty;
- manifestacje neurologiczne: zapalenie mózgu, zespół Guillaina i Barrégo, neuropatia splotu barkowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Hornera, neuropatia, porażenie nerwów czaszkowych;
- inne: zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, zapalenie trzustki, zapalenie nerek, zapalenie pęcherza moczowego;

Rokowanie u osób bez zaburzeń odporności jest dobre. Wyjątek stanowią chorzy w stanie krytycznym wskutek innej choroby – reaktywacja CMV przedłuża u nich czas hospitalizacji i zwiększa śmiertelność. Zapalenie płuc, zakażenie przewodu pokarmowego lub OUN u osoby w stanie immunosupresji po HSCT wiąże się z dużym ryzykiem zgonu niezwiązanym z nawrotem choroby podstawowej. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%.

[Źródło: OT.4211.13.2023]

### Aktualne postępowanie medyczne

W celu oceny ryzyka zakażenia u biorcy przeszczepu należy sprawdzić u dawcy i biorcy obecność przeciwciał przeciw wirusowi CMV (IgG). Pozwala to na ustalenie zasad profilaktyki po przeszczepieniu.

Profilaktyka CMV obejmuje:

- dobór seronegatywnego dawcy dla seronegatywnego biorcy - w praktyce przypadek niestosowany
- przetaczanie CMV-negatywnych (lub z zastosowaniem filtrów leukocytarnych) produktów krwi;
- immunizacja bierna w postaci IgG - skuteczność porównywalna do farmakologicznej, jednak wysokie koszty;
- stosowanie przeciwwirusowych środków farmakologicznych.

Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru dożylnie lub wałgancyklowiru. Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 28 dnia dnia), a leczenie wyprzedzające (ang. pre-emptive therapy, PET), polega na monitorowaniu wirerii i włączeniu leczenia w momencie stwierdzenia replikacji wirusa CMV. Obie metody są skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV.

[Źródło: AWA OT.4331.29.2020]

## 3.2. Liczebność populacji

### Dane NFZ

Zgodnie z danymi NFZ w okresie 2019 r. – I poł. 2023 r. odnotowano odpowiednio od 118 do 136 pacjentów pediatrycznych (niepowtarzające się numery PESEL) w skali roku, u których przeprowadzono przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 2. Liczba pacjentów, u których sprawozdano przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych <18 r.ż. [Źródło: baza SWIAD]**

Pacjenci (unikalne numery PESEL)	2019	2020	2021	2022	I poł. 2023
u których sprawozdano produkt jednostkowy PZS03 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od dawcy alternatywnego <18 r.ż. (5.51.01.0018086)	109	102	94	115	33
u których sprawozdano produkt jednostkowy PZS02 przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych od rodzeństwa identycznego w HLA <18 r.ż. (5.51.01.0018085)	20	17	24	22	11
u których sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0018086 lub 5.51.01.0018085	129	119	118	136	44
u których sprawozdano produkt jednostkowy 5.51.01.0018086 lub 5.51.01.0018085 oraz kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10 B25 (wraz z podkodami) w ciągu 0-100 dni od przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych	23	27	18	36	16

### Opinie ekspertów klinicznych

W celu uzyskania informacji dotyczących liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji w ocenianych wskazaniach.

**Tabela 3. Szacowana przez ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej**

Wskazanie	Oszacowanie	Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Zapobieganie reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dzieci przed ukończeniem 18 roku życia, seropozytywnych względem CMV, które były poddane zabiegowi przeszczepienia allogenicznych komórek macierzystych	Obecna liczba chorych w Polsce	120-150 allo-HSCT rocznie
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	> 50% pacjentów CMV (+) ma reaktywacje
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Wszyscy pacjenci z CMV(+) biorca lub dawca
	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Wg statystyk Polskie pediatrycznej grupy ds. Transplantologii

## 4. Interwencja oceniana

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej letermowir. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r. ze środków publicznych w Polsce refundowany jest letermowir (produkt leczniczy Prevymis) w ramach programu lekowego B.132.

Tabela 4. Charakterystyka refundowanych produktów leczniczych zawierających letermowir

<b>Refundowane prezentacje</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevymis, tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl.</li> <li>Prevymis, tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	J05AX18
<b>Substancja czynna</b>	letermowir
<b>Droga podania</b>	doustne
<b>Dawkowanie</b>	<p>Z uwagi na brak dawkowania dla pacjentów poniżej 18 r.ż. poniżej przedstawiono dawkowanie dla pacjentów dorosłych.</p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego PREVYMIS to jedna tabletką 480 mg raz na dobę.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS należy rozpocząć po HSCT. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć w dniu przeszczepu i nie później niż 28 dni po przeszczepie. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć przed przeszczepem lub po jego wykonaniu. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w ramach profilaktyki, należy kontynuować przez 100 dni po przeszczepie.</p> <p>W badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności letermowiru stosowanego przez okres dłuższy niż 100 dni. Przedłużone stosowanie letermowiru w celu profilaktyki, powyżej 100 dni po przeszczepie może być korzystne u niektórych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV. Stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki przez okres dłuższy niż 100 dni wymaga dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p>Modyfikacja dawki</p> <p>Jeśli PREVYMIS jest stosowany równocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jeśli leczenie cyklosporyną rozpoczyna się po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.</li> <li>Jeśli po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS leczenie cyklosporyną zostało przerwane, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zwiększyć do 480 mg raz na dobę.</li> <li>Jeśli podawanie cyklosporyny zostało czasowo wstrzymane ze względu na jej duże stężenie we krwi, nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS.</li> </ul> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	Produkt leczniczy PREVYMIS jest wskazany w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. cytomegalovirus) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. hematopoietic stem cell transplant).
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	W ramach programu lekowego B.132: stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (ICD-10: C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C45, D46, D47, D56, D57, D58, D61, D75, D80, D81, D82, D84).
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Letermowir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów. Letermowir wpływa na powstawanie genomów o właściwej długości jednostek i zaburza dojrzewanie wirionów.
<b>Podmiot odpowiedzialny dla leku oryginalnego</b>	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 stycznia 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 sierpnia 2022 r..

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Wcześniejsze oceny Agencji dotyczyły finansowania letermowiru w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. cytomegalovirus) i rozwojowi choroby u **dorośli**ch, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. We wszystkich stanowiskach/rekomendacjach finansowanie letermowiru uznano za zasadne.

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące finansowania letermowiru

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMIT
<p><b>Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 61/2019 z dnia 7 sierpnia 2019 r.<sup>1</sup></b></p>	<p>Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) <b>opiniuje pozytywnie</b> zasadność finansowania ze środków publicznych leku Prevymis (letermowir), tabletki powlekane à 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii i podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r. dot. oceny leku Prevymis (letermovir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. We wspomnianym dokumencie rekomendowane było finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego leku pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.</p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 230/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 r.<sup>2</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Prevymis (letermowir), tabletki powlekane à 240 mg, we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), <b>pod warunkiem</b>, że pacjent nie może otrzymywać walgancyklowiru lub okazał się on nieskuteczny.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 r.), jak i Prezes Agencji (Rekomendacja nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r.) uznali za <b>zasadne</b> objęcie refundacją Prevymisu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, <b>pod warunkiem</b> wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika. Prevymis nie jest obecnie w Polsce refundowany.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r.<sup>3</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Prevymis (letermowir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za <b>zasadne</b> finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.</p> <p>Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją wnioskowanej technologii, jednakże <b>pod warunkiem</b> zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby budżet płatnika, np. rozwiązanie, gdzie podmiot zwracałby do budżetu koszt każdego (...) zrefundowanego u pojedynczego pacjenta.</p>

<sup>1</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/146/REK/rdtl\\_61\\_2019\\_prevymis\\_czarna.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/146/REK/rdtl_61_2019_prevymis_czarna.pdf)

<sup>2</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/146/ORP/U\\_31\\_299\\_190805\\_o\\_230\\_PREVYMIS\\_letermovir\\_RDTL\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/146/ORP/U_31_299_190805_o_230_PREVYMIS_letermovir_RDTL_zacz.pdf)

<sup>3</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/213/REK/RP\\_10\\_2019\\_Prevymis.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/213/REK/RP_10_2019_Prevymis.pdf)



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 r.<sup>4</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018899; Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018905,</p> <p>we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach oddzielnej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go z odpłatnością ryczałtową.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Letermowir stosowany jest w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Jest to groźne, często śmiertelne, powikłanie przeszczepienia. Rada Przejrzystości uważa, że terapia zaproponowanym lekiem obciążona jest dużą niepewnością oszacowania dla budżetu NFZ i w związku z tym, stoi na stanowisku, iż <b>warunkiem</b> objęcia refundacją powinien być instrument dzielenia ryzyka o charakterze płatności zwrotnej (payback) ustawiony w taki sposób, że płatnik publiczny pokrywa ośmiotygodniową terapię, a pozostały okres leczenia pokrywa wnioskodawca.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2020 z dnia 7 września 2020 r.<sup>5</sup></b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktów leczniczych: Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018899; Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018905,</p> <p>W ramach programu lekowego „Stosowania letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie ich bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia maksymalnych wydatków płatnika publicznego do poziomu określonego w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego, poprzez wprowadzenie mechanizmu dzielenia ryzyka polegającego na obniżeniu kosztów finansowania programu, jak również obniżenie kosztu leku, zapewniającego efektywność kosztową także w krótszym horyzoncie czasowym.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>LTV jest lekiem skutecznie zmniejszającym ryzyko reaktywacji zakażenia CMV u pacjentów poddanych immunosupresji z powodu allogenicznego przeszczepienia macierzystych komórek krwiotwórczych o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Analiza ekonomiczna wykazała (...) leczenia, z równoczesnym (...) wydatków płatnika publicznego. Ze względu na założenia analizy ekonomicznej, których przyjęcie może wiązać się ze znaczącym wpływem na jej wyniki (...) Rada uważa za konieczne wprowadzenie mechanizmu dzielenia ryzyka - ograniczenie maksymalnych wydatków w programie do poziomu określonego w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego i w przypadku ich przekroczenia przejęcie przez wnioskodawcę kosztów finansowania programu, jak również obniżenie kosztu leku (...).</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 62/2020 z dnia 23 września 2020 r.<sup>6</sup></b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Prevymis (letermowir) w ramach programu lekowego „Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych” w nowej grupie limitowej i wydawanie bezpłatnie, <b>pod warunkiem</b> obniżenia ceny leku, zapewniającej efektywność kosztową w krótszym horyzoncie czasowym oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka ograniczającego całkowite wydatki na program lekowy.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna interwencja opcjonalna, która może być stosowana w profilaktyce reaktywacji CMV w przedmiotowej populacji pacjentów zamiast letermowiru (LTV). W profilaktyce zakażenia CMV, we wskazaniu pozarejestracyjnym (off-label use), finansowany jest walgancyklowir, jednak nie jest on rutynowo stosowany w praktyce klinicznej. Wobec wątpliwości dotyczących prognozowanego wpływu na budżet płatnika rekomenduje się wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi ograniczenie całkowitych wydatków związanych z refundacją ocenianej technologii lekowej.</p>

<sup>4</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/213/SRP/u\\_6\\_43\\_190211\\_s\\_13\\_prevymis\\_letermowir\\_w\\_ref.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/213/SRP/u_6_43_190211_s_13_prevymis_letermowir_w_ref.pdf)

<sup>5</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/144/SRP/U\\_36\\_276\\_07092020\\_s\\_63\\_Prevymis\\_letermowir\\_w\\_ref\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/144/SRP/U_36_276_07092020_s_63_Prevymis_letermowir_w_ref_zacz.pdf)

<sup>6</sup> [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/144/REK/Rekomendacjanr62-2020PrevymisCMV.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/144/REK/Rekomendacjanr62-2020PrevymisCMV.pdf)

## 5. Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano opinie od 1 eksperta klinicznego: Konsultanta Wojewódzkiego prof. dr hab. n. med. Pawła Łaguna. W opinii wskazano na brak profilaktyki przeciw reaktywacji CMV po allo-HSCT u pacjentów pediatrycznych. Ekspert wskazał gancyklowir i foskarnet jako obecnie stosowane technologie medyczne w leczeniu wyprzedzającym. Natomiast jako problemy związane z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia wskazał, że u pacjentów pediatrycznych w większości przypadków konieczna jest hospitalizacja.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do stosowania letermowiru we wskazaniu we wskazaniu: zapobieganie reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dzieci przed ukończeniem 18 roku życia, seropozytywnych względem CMV, które były poddane zabiegowi przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych w ramach programu lekowego – w przypadkach innych niż określone w ChPL**

Pytanie		Prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Aktualnie stosowane technologie medyczne		<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie wyprzedzające: gancyklowir i foskarnet</li> </ul>
Odsetek pacjentów stosujących wskazane technologie	aktualnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>50% pacjentów po allo-HSCT</li> </ul>
	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ci pacjenci będą objęci profilaktyką</li> </ul>
Technologia najtańsza		-
Technologia najskuteczniejsza		gancyklowir i foskarnet w leczeniu wyprzedzającym
Istotny klinicznie punkt końcowy		Leczenie reaktywacji CMV u dzieci w większości przypadków możliwe jest w warunkach szpitalnych czyli punkt końcowy nieplanowane hospitalizacje
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego		Prawdopodobnie uniknięcie nieplanowanej hospitalizacji z powodu reaktywacji CMV
Proszę wskazać, jakie dawkowanie byłoby stosowane u pacjentów poniżej 18 r.ż. Odpowiedź proszę podać jako dawkę na kg m.c. lub dawkę dla odpowiednich kategorii wagowych?		Wg publikacji ( <i>Ped Infections Disease Journal 2024</i> – 480 mg 1xdziennie lub 240 mg 1xdziennie w przypadku stosowania razem z CsA)
Proszę wskazać jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		U pacjentów <18 r.ż. w większości przypadków konieczność hospitalizacji
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		Dostępność leku w postaci tabletek. U młodszych dzieci – lepsza byłaby forma syropu
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?		Nie widzę
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?		Nie
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?		Nie znam takich grup pacjentów
Inne uwagi		-

Obecnie w zbliżonym do ocenianego wskazaniu, tj. zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kośćczyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie, refundowany jest również walgancyklowir. Zwrócono się z dodatkowym pytaniem do eksperta czy walgancyklowir jest stosowany w populacji pediatrycznej we wnioskowanym wskazaniu. W odpowiedzi, Prof. Paweł Łaguna napisał, walgancyklowir *nie jest stosowany u dzieci*.



## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach w dniach 17-19.01.2024 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT), <https://p-t-t.org/>
- Polskie Towarzystwo Epidemiologii i Leczenia Chorób Zakaźnych (PTEiLChZ), <http://www.pteilchz.org.pl/>
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP), <https://ptp.edu.pl/>
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), <https://www.escmid.org/>
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), <https://www.ebmt.org/>
- British Society of Blood and Marrow Transplantation and Cellular Therapy (BSBMTCT), <https://bsbmtct.org>
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <http://www.nice.org.uk/guidance>,
- Infectious Disease Society of America (IDSA), <https://www.idsociety.org/>
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (ESBMT) <https://www.ebmt.org/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/>
- American Academy of Pediatrics (AAP), <https://www.aap.org>
- American Society for Transplantation and Cellular Therapy, (<https://www.asbmt.org/>)
- Canadian Pediatric Society (CPS), <https://cps.ca/en/>

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Poszukiwano najnowszych wytycznych polskich, europejskich, amerykańskich i międzynarodowych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji tj. po 2018 r (EMA).

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, foskarnet (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.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
<p><b>Konsensus Ekspertów 2021 (Polska)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów przedstawiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące profilaktyki przeciwmikrobiologicznej u dorosłych i dzieci poddanych allo-HSCT (allogeniczny przeszczep komórek hematopetycznych, ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>)</u></b></p>		
	<p><b>Substancja czynna (dawkowanie)</b></p>	<p><b>Siła zaleceń dla dorosłych pacjentów</b></p>	<p><b>Siła zaleceń dla dzieci i młodzieży</b></p>
	<p><b>Letermowir</b> (480 mg/dzień lub 240 mg/dzień przy stosowaniu cyklosporyny, rozpoczęcie w dniu przeszczepienia lub do 28 dni po, zakończenie po 100 dniach od HSCT)</p>	<p>AI</p>	<p>-</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																				
<p>Źródło finansowania: Brak</p>	<table border="1"> <tr> <td>Walacyklowir</td> <td>BI</td> <td>BI</td> </tr> <tr> <td>Gancyklowir (2x 5mg/kg/dzień)</td> <td>CI</td> <td>CI</td> </tr> <tr> <td>Walgancyklowir</td> <td>CII</td> <td>CII</td> </tr> <tr> <td>Acyklowir</td> <td>CI</td> <td>CI</td> </tr> <tr> <td>Foskarnet (180 mg/kg/dzień w 2-3 dawkach)</td> <td>DII</td> <td>CI</td> </tr> <tr> <td>Immunoglobuliny dożyłne</td> <td>DI</td> <td>DI</td> </tr> </table>	Walacyklowir	BI	BI	Gancyklowir (2x 5mg/kg/dzień)	CI	CI	Walgancyklowir	CII	CII	Acyklowir	CI	CI	Foskarnet (180 mg/kg/dzień w 2-3 dawkach)	DII	CI	Immunoglobuliny dożyłne	DI	DI		
Walacyklowir	BI	BI																			
Gancyklowir (2x 5mg/kg/dzień)	CI	CI																			
Walgancyklowir	CII	CII																			
Acyklowir	CI	CI																			
Foskarnet (180 mg/kg/dzień w 2-3 dawkach)	DII	CI																			
Immunoglobuliny dożyłne	DI	DI																			
<p>ASTCT 2021a (USA) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><b>Letermowir</b> nie jest obecnie zalecany w populacji <b>pediatrycznej</b> ze względu na zbyt małą liczbę dowodów. W grupach <b>pediatrycznych</b> wysokiego ryzyka (np. haploidentyczne HSCT, biorców krwi pępowinowej i u biorców pozbawionych limfocytów T) zaleca się stosowanie: walacyklowiru, gancyklowiru, walgancyklowiru, acyklowiru i foskarnetu.</p> <p>Immunoglobuliny specyficzne przeciw CMV i poliwalentne dożyłne preparaty immunoglobulinowe (ang. intravenous immunoglobulines, IVIG) są niezalecane u dzieci i młodzieży (DI).</p> <p><i>Siła zaleceń:</i> A – silne zalecenie dot. stosowania B – średnie zalecenie dot. stosowania C – znikome zalecenie dot. stosowania D – nie zaleca się stosowania</p> <p><i>Jakość dowodów:</i> I – dowody pochodzące z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego (ukierunkowanego na pierwszorzędownym punkcie końcowym) II – dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego (zawierającego drugorzędowe punkty końcowe) bez randomizacji, badań kliniczno-kontrolnych albo kohortowych (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka, z różnych punktów czasowych lub ze spektakularnymi wynikami badań niekontrolowanych) III – opinie ekspertów, bazujące na praktyce klinicznej, opisowe studia przypadku lub raporty z zebrań ekspertów</p> <p><b>Wytyczne dotyczące profilaktyki przeciw zakażeniu CMV po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych</b></p> <p>Zaleca się profilaktykę przeciw CMV z użyciem <b>letermowiru</b> u dorosłych biorców allo-HSCT w ciągu nie później niż 28 dni po przeszczepieniu oraz kontynuację do 100 dni. Obecnie, lek dostępny jest dla dorosłych (A-I).</p> <p><b>Letermowir</b> może powodować zwiększoną wrażliwość na takrolimus, sirolimus i cyklosporynę, natomiast zmniejszoną na workonazol (A-II).</p> <p>W przypadku niemożności podania <b>letermowiru</b> w profilaktyce u dorosłych CMV-seropozytywnych biorców allo- HSCT, nie zaleca się podawania walgancyklowiru, gancyklowiru i foskarnetu (D-I).</p> <p>W przypadku <b>dzieci</b> po przeszczepieniu HSCT, stosowanie <b>letermowiru</b> off-label jest udokumentowane w pewnych przypadkach w praktyce klinicznej.</p> <p><b>Dzieci</b> powinny być włączone do badań dotyczących profilaktyki <b>letermowirem</b> do czasu uzyskania większej liczby danych (A-III). Obecnie trwają badania kliniczne z udziałem dzieci.</p> <p>W populacji <b>dziecięcej</b> u niektórych pacjentów, możliwe jest stosowanie gancyklowiru, walgancyklowiru i foskarnetu (C-III).</p> <p><i>Siła dotycząca zaleceń:</i> A – powinno zawsze się oferować B – powinno przeważnie się oferować C – opcjonalne D – powinno się przeważnie nie oferować E – nie powinno się nigdy oferować</p> <p><i>Siła dotycząca dowodów:</i> I – dowody z co najmniej jednego RCT II – dowody z co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji, badań kohortowych albo badań kliniczno-kontrolnych albo wielokrotnych szeregów czasowych (ang. multiple time-series) albo spektakularnych wyników z badań niekontrolowanych III – dowody na podstawie opinii ekspertów i praktyki klinicznej</p>																				
<p>ASTCT 2021b (USA) Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów Źródło finansowania: National Health and Medical Research Council of Australia</p>	<p><b>Wytyczne dotyczące terapii przeciw opornemu CMV (ang. resistant, refractory, R/R CMV) po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych</b></p> <p>Zalecenia dotyczące monitorowania i leczenia CMV są takie same dla <b>dzieci</b> jak dla innych grup wiekowych.</p> <p>Rekomendowaną terapią w profilaktyce pierwszorzędowej (ang. primary prophylaxis) CMV jest <b>letermowir</b> (B-II) (zalecany u dorosłych seropozytywnych w wieku ≥ 18 lat przez co najmniej pierwsze 100 dni).</p> <p>Stosowanie <b>letermowiru</b> prowadzi do klinicznie istotnie zmniejszonej wiremii.</p> <p>Wyniki uzyskane z praktyki rzeczywistej wskazują na zmniejszenie o 85% liczby R/R CMV przy stosowaniu <b>letermowiru</b> w pierwszorzędowej profilaktyce.</p> <p><i>Siła dotycząca zaleceń:</i> A – powinno zawsze się oferować</p>																				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>B – powinno przeważnie się oferować</i>  <i>C – opcjonalne</i>  <i>D – powinno się przeważnie nie oferować</i>  <i>E – nie powinno się nigdy oferować</i></p> <p><i>Siła dotycząca dowodów:</i>  <i>I – dowody z co najmniej jednego RCT</i>  <i>II – dowody z co najmniej jednego prawidłowo przeprowadzonego badania klinicznego bez randomizacji, badań kohortowych albo badań kliniczno-kontrolnych albo wielokrotnych szeregów czasowych (ang. multiple time-series) albo spektakularnych wyników z badań niekontrolowanych</i>  <i>III – dowody na podstawie opinii ekspertów i praktyki klinicznej</i></p>
<p><b>ASTCT 2021c (USA)</b></p> <p>Konflikt interesów: nie występuje  konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><b><u>Wytyczne opisują profilaktykę przeciw zakażeniom przy przeszczepieniach komórek krwiotwórczych krwi pępowinowej (ang. cord blood transplantation, CBT) u pacjentów pediatrycznych.</u></b></p> <p><b>Letermowir</b> nie jest obecnie zarejestrowany do stosowania w populacji <b>pediatrycznej</b>, ale jest obiecującym lekiem w profilaktyce zakażeń CMV.</p> <p>W celu profilaktyki przeciw CMV po CBT, u <b>dzieci</b> stosuje się wysokie dawki acyklowiru/walacyklowiru lub gancyklowiru.</p> <p><i>Nie podano siły zaleceń i jakości dowodów.</i></p>
<p><b>ECIL-7 2019 (Europa)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: nie przedstawiono</p>	<p><b><u>Wytyczne postępowania w przypadku zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepieniu hematopoetycznych komórek.</u></b></p> <p><i>Nie wyszczególniono czy zalecenia dotyczą dzieci czy dorosłych pacjentów.</i></p> <p>Leki rekomendowane w profilaktyce przeciwwirusowej po allo-HSCT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• acyklowir – mniejsza skuteczność od walacyklowiru (CI)</li> <li>• walacyklowir – stosowany równocześnie w terapii wyprzedzającej (BI)</li> <li>• gancyklowir – stosowany przy przyjęciu przeszczepu (CI)</li> <li>• walgancyklowir – profilaktyka przeciw późnej chorobie cytomegalowirusowej (CIIh)</li> <li>• foskarnet (DIIu)</li> <li>• <b>letermowir</b> – skuteczny jedynie przeciw CMV (AI)</li> </ul> <p><i>Siła zaleceń:</i>  <i>A: ESCMID zdecydowanie popiera stosowanie;</i>  <i>B: ESCMID umiarkowanie popiera stosowanie;</i>  <i>C: ESCMID w niewielkim stopniu popiera zalecenie dotyczące stosowania;</i>  <i>D: ESCMID sprzeciwia się stosowaniu.</i></p> <p><i>Jakość dowodów:</i>  <i>Poziom I: dowody z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego RCT</i>  <i>Poziom II: dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych badań (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka);</i>  <i>Poziom III: dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowe studia przypadków lub raporty komisji eksperckich</i></p> <p><i>Dodatkowy wskaźnik dla II poziomu jakości dowodów:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• r: metaanaliza lub przegląd systematyczny randomizowanych badań kontrolowanych;</li> <li>• t: wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów z podobną sytuacją immunologiczną;</li> <li>• h: grupa porównawcza jest kontrolą historyczną</li> <li>• u: niekontrolowana próba</li> <li>• a: opublikowany abstrakt (prezentowany na międzynarodowym sympozjum lub spotkaniu)</li> </ul>
<p><b>GITMO/SITO/AMCLI 2019 (Włochy)</b></p> <p>Konflikt interesów: część autorów przedstawiła potencjalny konflikt interesów</p> <p>Źródło finansowania: MSD</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące profilaktyki przeciwwirusowej w przypadku biorców allo-HSCT</u></b></p> <p><i>Nie wyszczególniono czy zalecenia dotyczą dzieci czy dorosłych pacjentów.</i></p> <p>Profilaktyka przeciwwirusowa jest zalecana dla wszystkich biorców allo-HSCT (AI), od momentu przeszczepienia do 100 dni po lub dłużej w przypadku dłuższej immunosupresji (BII)</p> <p>W przypadku biorcy CMV-seropozytywnego zaleca się rozpoczęcie terapii <b>letermowirem</b> od momentu przeszczepu przez 100 dni (AI). W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem infekcji CMV po 100 dniach, zaleca się przyjmowanie wysokich dawek acyklowiru i walacyklowiru (nie rekomenduje się stosowania <b>letermowiru</b> przez czas dłuższy niż 100 dni).</p> <p><i>Jakość dowodów:</i>  <i>I: dowody z co najmniej jednego właściwie zaprojektowanego RCT</i>  <i>II: dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z kohortowych lub kontrolowanych badań (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka);</i>  <i>III: dowody na podstawie opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowe studia przypadków lub raporty komisji eksperckich</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i>  <i>A: Występują dowody wysokiej jakości przemawiające za zaleceniem lub nie zaleceniem stosowania</i>  <i>B: Występują dowody umiarkowanej jakości przemawiające za zaleceniem lub nie zaleceniem stosowania</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>C: Występują dowody niskiej jakości przemawiające za zaleceniem lub nie zaleceniem stosowania</i>

Skróty: allo-HSCT – allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoetic stem cell transplantation*); CBT – przeszczepienia krwiotwórczych komórek krwi pępowinowej (ang. *cord blood transplantation*); CMV – cytomegalowirus (ang. *cytomegalovirus*); IVIG – dożylnie preparaty immunoglobulinowe (ang. *intravenous immunoglobulines*).

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ze środków publicznych letermowir we wnioskowanych wskazaniach przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.01.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego: letermowir.

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.

## 7. Alternatywne technologie medyczne

Tabela 8. Zestawienie komparatorów

Komparator	Uzasadnienie
Brak aktywnej profilaktyki	<p><u>Wytoczne kliniczne</u></p> <p>Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi w profilaktyce CMV możliwe jest stosowanie gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu (ASTCT 2021a, Konsensus Ekspertów 2021) oraz walacyklowiru i acyklowiru (ASTCT 2021c, Konsensus Ekspertów 2021), aczkolwiek należy zaznaczyć słabą siłę zaleceń dla tych substancji.</p> <p><u>Opinia eksperta</u></p> <p>Prof. Paweł Łąguna wskazał, że obecnie pacjenci stosują gancyklowir lub foskarnet, jednak jedynie w terapii wyprzedzającej, a nie w profilaktyce zakażeń CMV.</p> <p>W zbliżonym wskazaniu (zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie) refundowany jest również walgancyklowir, jednak ekspert wskazał, że lek ten nie jest stosowany u dzieci.</p> <p><u>Biorąc powyższe pod uwagę przyjęto brak aktywnej profilaktyki w ocenianym wskazaniu.</u></p>

## 8. Wskazanie dowodów naukowych

### 8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Korzystano ponadto z wyszukiwarek internetowych (przegląd niesystematyczny), a także z referencji włączonych do analizy dowodów naukowych. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 19.01.2024 r.

Wykorzystaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 12.1 niniejszego opracowania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Wyników wyszukiwania nie ograniczono względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 9. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Populacja pediatryczna seropozytywna względem CMV, które była poddana zabiegowi przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Letermowir	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT włączano następujące typy badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane,</li> <li>badania kliniczne jednoramienne,</li> <li>badanie obserwacyjne z grupą kontrolną,</li> <li>serie przypadków i opisy przypadków.</li> </ul> W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście;</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu lub listu;</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

### 8.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego przeglądu włączono 1 badanie wtórne oraz 2 badania pierwotne spełniające kryteria włączenia do analizy:

- Groll 2024 – wielośrodkowe, otwarte jednoramienne badanie, dotyczące stosowania letermowiru w populacji pediatrycznej (wyniki analizy okresowej dotyczą dzieci w wieku 12-17 lat, natomiast w badaniu głównym dzieci 0-17 lat) w profilaktyce przeciw CMV po allo-HSCT,
- Li 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym uwzględniono 28 badań (26 retrospektywnych i 2 prospektywne, porównujący skuteczność i bezpieczeństwo letermowiru



u dorosłych (25 badań) i dzieci (3 badania obejmujące wyłącznie dzieci i młodzież) w profilaktyce przeciw CMV po allo-HSCT.

- Körholz 2023 – jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe, dotyczące stosowania letermowiru w profilaktyce i terapii wyprzedzającej przeciw CMV u pacjentów poniżej 20 lat po allo-HSCT.
- Kuhn 2023 – jednoośrodkowa retrospektywna analiza dokumentacji medycznej, dotycząca stosowania letermowiru w profilaktyce pierwszo- i drugorzędowej przeciw CMV u pacjentów poniżej 20 lat po allo-HSCT.

W poniższej tabeli zestawiono metodykę i wyniki badań.

**Tabela 10. Opis badań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodologia	Wyniki
<p><b>Li 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Key Research and Development Program of China, National Natural Science Foundation of China, CAMS Innovation Fund for Medical Sciences oraz Tongzhou District Distinguished Young Scholars</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p><b>Cel opracowania:</b> Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania letermowiru w profilaktyce CMV po allo-HSCT.</p> <p><b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed i Embase</p> <p><u>Oceniana interwencja:</u> letermowir</p> <p><u>Oceniana populacja:</u> pacjenci ze zdiagnozowanym CMV po allo-HSCT oraz stosujący letermowir przeciw CMV po allo-HSCT:</p> <p><u>Rodzaj badań:</u> badania retrospektywne (26) i prospektywne (2)</p> <p><b>Włączone badania:</b> Uwzględniono 28 badań, z czego 3 badania retrospektywne dotyczyły wyłącznie dzieci i młodzieży (zakres wieku 7,1-17,8 lat, łącznie 27 pacjentów).</p> <p>Zostało również przeprowadzone porównanie pomiędzy subpopulacją dzieci i dorosłych (hipoteza zerowa: brak różnic pomiędzy populacją dzieci a dorosłych).</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność infekcji CMV po 14 tygodniach od allo-HSCT.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność infekcji CMV w innym punkcie czasowym (np. 100 dni, 6 miesięcy) od allo-HSCT,</li> <li>• choroba cytomegalowirusowa po allo-HSCT,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• całkowite przeżycie (ang. <i>overall survival</i>, OS).</li> </ul>	<p><u>Wybrane wyniki (dotyczące jedynie subpopulacji pediatrycznej)</u></p> <p>Analiza subpopulacji wykazała porównywalny poziom aktywacji CMV po 14 tygodniach pomiędzy grupą dorosłych, a dzieci (10% vs 0%, 95% CI, 4-21%, dla efektu losowego p=1,0). Dla częstości wystąpienia infekcji CMV w dowolnym czasie trwania badania, wartości były porównywalne i wyniosły dla dorosłych 6% oraz dla dzieci 10% (95% CI, 3%–13%, dla efektu losowego p=0,14). Częstość wystąpienia choroby cytomegalowirusowej w 14 tygodniu po allo-HSCT była porównywalna między grupami i wyniosła 1% u dorosłych i 0% u dzieci (1% vs 0%, 95% CI, 0–3%, dla efektu losowego p=1,0).</p> <p>W przeglądzie umieszczono informację, że w badaniu Richert-Przygonska 2021 nie zaobserwowano mielotoksyczności podczas stosowania letermowiru.</p> <p><u>Ograniczenia</u></p> <p>Autorzy przeglądu zidentyfikowali pewne ograniczenia analizy. Większość badań była retrospektywna, a tylko 3 dotyczyły stosowania letermowiru wyłącznie u dzieci. Większość włączonych badań nie porównywała dawców allo-HSCT różnego typu; niemożliwe było określenie skuteczności i bezpieczeństwa u poszczególnych biorców allo-HSCT. Przeważnie nie podawano informacji dotyczącej profilaktyki letermowirem przeciw innym chorobom, statusie choroby i chorób współistniejących przed allo-HSCT.</p> <p>Dodatkowo, analitycy zidentyfikowali, że mimo iż w przeglądzie Li 2024 stwierdzono, że letermowir jest skuteczny w profilaktyce przeciw CMV, nie wskazano jakie są wyniki analizy w porównaniu do komparatora. Nie przedstawiono wszystkich wyników zawartych w publikacjach włączonych do przeglądu.</p>

Skróty: allo-HSCT – przeszczepienie allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych (ang. *allogenic hematopoietic stem cell transplant*); CMV – cytomegalowirus (ang. cytomegalovirus); OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*).

**Tabela 11. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Groll 2024 (NCT03940586)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p><b>Typ badania:</b> Wieloośrodkowe (40 ośrodków) jednoramienne otwarte badanie IIb fazy mające na celu określić</p>	<p>Uczestnikami głównego badania byli pacjenci poniżej 18 lat., którzy przeszli allo-HSCT, <u>jednak przedstawione wyniki dotyczą pacjentów 12-17 lat.</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> Ocena skuteczności Ocena PK (farmakokinetyczna) na podstawie:</p>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Merck Sharp &amp; Dohme LLC</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiło występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p>PK, bezpieczeństwo i skuteczność letermowiru o pacjentów &lt;18 lat. z ryzykiem zakażenia CMV lub choroby cytomegalowirusowej po allo-HSCT.</p> <p><b>Populacja:</b></p> <p>Pacjenci poniżej 18 lat, po allo-HSCT – w badaniu głównym.</p> <p>Pacjenci w wieku 12-17 lat w analizie okresowej.</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>U pacjentów 12-17 lat letermowir doustnie w tabletkach albo w formie granulek lub dożylnie w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 480 mg 1xdziennie (N=9),</li> <li>• 240 mg 1xdziennie w przypadku przyjmowania cyklosporyny A (N=19, 67,9%)</li> </ul> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Letermowir podawany przez okres: czas rozpoczęcia maksymalnie 28 dni po przeszczepieniu, czas zakończenia do 14 tygodni po przeszczepieniu.</p> <p>Pacjenci byli obserwowani pod kątem pojawienia się choroby cytomegalowirusowej przez 24 tygodnie.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczepienie allo-HSCT w ciągu 28 dni przed rekrutacją,</li> <li>• seropozytywni pod kątem CMV IgG (R+) w trakcie 90 dni przed rekrutacją,</li> <li>• brak wykrywalnej wirerii CMV przy pomocy PCR w trakcie 5 dni przed rekrutacją.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia dla grupy wiekowej 12-17 lat:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• narządowa choroba cytomegalowirusowa w czasie 6 miesięcy przed rekrutacją,</li> <li>• wcześniejszy przeszczep allo-HSCT,</li> <li>• wykrywalna wiremia CMV w jakimkolwiek czasie pomiędzy podpisaniem zgody albo zabiegiem HSCT do czasu rekrutacji,</li> <li>• poważna niewydolność wątroby,</li> <li>• schyłkowa niewydolność nerek albo potrzeba terapii nerkozastępczej.</li> </ul> <p><b>Do badania włączono:</b></p> <p>60 pacjentów podzielonych na 3 grupy wiekowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-1,</li> <li>• 2-11,</li> <li>• 12-17 (N=28).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stanu stacjonarnego AUC0-24,</li> <li>• maksymalne stężenie w surowicy (dla pacjentów przyjmujących lek doustnie oraz stężenia pod koniec infuzji u pacjentów przyjmujących lek dożylnie,</li> <li>• czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego i okresu półtrwania dla pacjentów przyjmujących lek doustnie.</li> </ul> <p>W analizie okresowej wartości dotyczące PK zebrano 7 dnia.</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>Ocena skuteczności przy użyciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba klinicznie istotnych zakażeń CMV (rozwój postaci narządowej choroby cytomegalowirusowej) lub rozpoczęcie terapii wyprzedzającej w 14 i 24 tygodniu po HSCT.</li> </ul> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Körholz 2023</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>W ramach Projektu DEAL</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Część autorów zgłosiło występowanie potencjalnego konfliktu interesów</p>	<p><b>Typ badania:</b></p> <p>Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe dotyczące stosowania profilaktyki przeciw CMV po allo-HSCT oraz terapii wyprzedzającej przy użyciu letermowiru.</p> <p><b>Populacja:</b></p> <p>Pacjenci poniżej 20 lat, przyjmujący letermowir</p> <p><b>Interwencja:</b></p> <p>Letermowir (doustnie) w dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci &gt; 30 kg – 480 mg letermowiru dziennie,</li> <li>• pacjenci &lt; 30 kg i &gt; 18 kg – 240 mg,</li> <li>• pacjenci &lt; 18 kg – 120 mg</li> </ul> <p>U pacjentów przyjmujących cyklosporynę, dawkę zmniejszono o 50%.</p> <p>W przypadku pacjentów przyjmujących letermowir dożylnie, dawki były podobne z wyjątkiem pacjentów &lt; 12 lat i &gt; 30 kg, którzy otrzymywali 120 mg letermowiru bez względu na stosowanie lub nie cyklosporyny.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b></p> <p>Letermowir był stosowany do czasu zakończenia immunosupresji i zwiększenia poziomu limfocytów CD4+ do 200</p>	<p>Uczestnikami badania byli pacjenci poniżej 20 lat, którzy przeszli allo-HSCT.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci nie leczeni letermowirem w ramach badań klinicznych,</li> <li>• wiek poniżej 20 lat.</li> </ul> <p><b>Kryteria wyłączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nie podano</li> </ul> <p><b>Do badania włączono:</b></p> <p>17 pacjentów (mediana wieku 12,2 lat (3,5-19 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 stosujących letermowir w profilaktyce przeciw CMV</li> <li>• 12 stosujących letermowir w terapii wyprzedzającej</li> </ul> <p>88,2% pacjentów przyjmowało cyklosporynę A.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy :</u></p> <p>Ocena skuteczności (przez 6 miesięcy):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reaktywacja CMV (zwiększenie kopii CMV lub replikacji), prowadząca do potrzeby zmiany leczenia</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <p>Ocena skuteczności przy użyciu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływ leczenia choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. <i>graft versus host disease</i>, GVHD) na replikację CMV,</li> <li>• pojawienie się reaktywacji CMV lub choroby cytomegalowirusowej po zaprzestaniu stosowania letermowiru</li> </ul> <p>Ocena profilu bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	komórek/μl lub zakończony wcześniej po stwierdzeniu zwiększonej replikacji cząstek wirusa, objawów choroby cytomegalowirusowej lub pojawienie się zdarzeń niepożądanych (ocenianych przez lekarza prowadzącego). Mediana czasu leczenia 139,7 ± 86,3 dnia.		
<b>Kuhn 2023</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak finansowania <u>Konflikt interesów:</u> Brak konfliktu interesów	<b>Typ badania:</b> Retrospektywne badanie kohortowe w oparciu o analizę dokumentacji medycznej z jednego ośrodka medycznego, mające na celu ocenę profilaktyki pierwszo- i drugorzędowej przeciw CMV przy użyciu letermowiru po allo-HSCT w populacji pediatrycznej. <b>Populacja:</b> Pacjenci poniżej 20 lat, przyjmujący letermowir w ramach profilaktyki przeciw CMV. <b>Interwencja:</b> Letermowir (doustnie lub zgłębnikiem nosowo-żołądkowym) w dawce: <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci ≥ 30 kg – 480 mg letermowiru dziennie,</li> <li>pacjenci &lt; 30 kg – 240 mg.</li> </ul> 4 z 9 pacjentów otrzymywało leki przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Letermowir został włączony jako profilaktyka po przyjęciu przeszczepu (mediana 27,8 dnia). <b>Okres obserwacji:</b> Mediana czasu terapii wyniosła 182 dni.	Uczestnikami badania byli pacjenci poniżej 20 lat, którzy przeszli allo-HSCT. <b>Kryteria włączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci pediatryczni poddani allo-HSCT, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę letermowiru,</li> <li>wiek poniżej 20 lat.</li> </ul> <b>Kryteria wyłączenia:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie podano</li> </ul> <b>Do badania włączono:</b> 9 pacjentów (mediana wieku 14 lat (4-19 lat)): <ul style="list-style-type: none"> <li>7 stosujących letermowir w profilaktyce pierwszorządowej,</li> <li>2 stosujących letermowir w profilaktyce drugorzędowej.</li> </ul>	<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Opisanie stosowania letermowiru w profilaktyce przeciw CMV w praktyce klinicznej.</li> </ul> <b>Drugorzędowe punkty końcowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>opis przypadków reaktywacji CMV w trakcie stosowania profilaktyki letermowirem (stężenie CMV DNA ≥35 IU/mL (≥1,54 log IU/mL),</li> <li>zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

**Groll 2024 (NCT03940586)**

W publikacji przeprowadzono analizę okresową jednej z grup wiekowych: 12-17 lat (AG1, N=28, mediana wieku 13,5 lat). Wszyscy pacjenci byli seropozytywni. Dane farmakokinetyczne otrzymano dla 12 pacjentów, z czego 4 przyjmowało letermowir w dawce 480 mg oraz 240 mg pacjenci stosujący równocześnie CsA (cyklosporyna A). W grupie przyjmującej letermowir doustnie w dawce 480 mg (N=5), ekspozycja na lek była porównywalna co w badaniu dotyczącym populacji dorosłych (16 900-148 000 h x ng/ml). U 1 pacjenta zaobserwowano wartość powyżej referencyjnej, jednak niższą niż maksymalna w badaniu dorosłych (328 000 h x ng/ml). W grupie przyjmującej lek dożylnie uzyskano ekspozycję na podobnym poziomie co u dorosłych. W ramach analizy skuteczności stwierdzono, że z grupy 25 osób utracono (pacjenci, u których rozwinęła się klinicznie istotna infekcja CMV, przerwali leczenie lub u których odnotowano brak części wyników) 5 oraz 6 pacjentów po odpowiednio 14 i 24 tygodniach po przeszczepieniu; razem 24% pacjentów, co stanowi porównywalną liczbę co u dorosłych. Nie stwierdzono rozwoju narządowej choroby CMV.

Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (14,3%) i interakcje z innymi lekami (CsA, takrolimus i worikonazol) (10,3%), co jest spójne z wynikami poprzednich badań. Najczęstszym powodem przerwania badania były skutki uboczne (5 pacjentów, 17,9%) oraz brak skuteczności (5 pacjentów, 17,9%). Nie znaleziono dowodów świadczących o mielotoksyczności, hepatotoksyczności i nefrotoksyczności letermowiru.

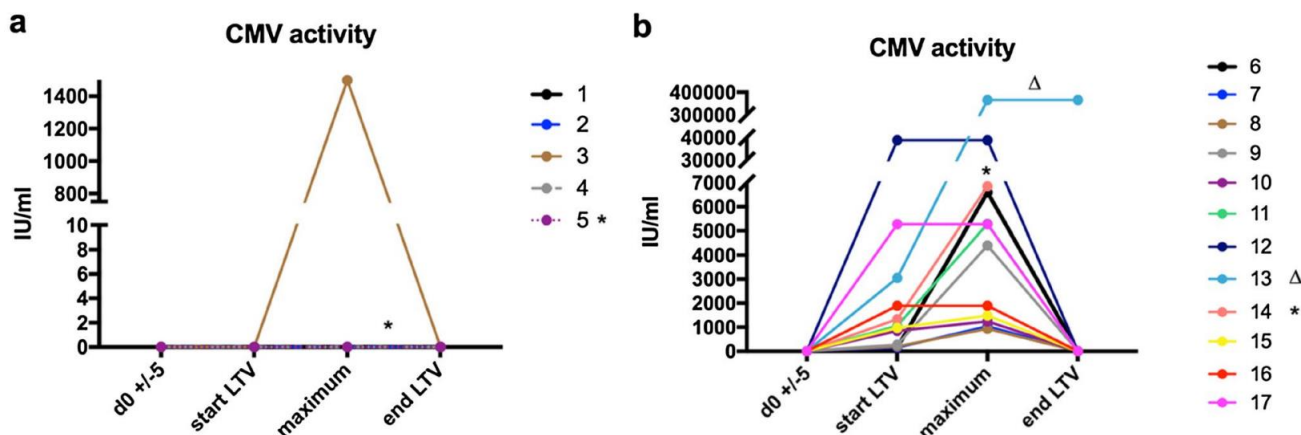
**Ograniczenia:** Dostępne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są ograniczone, gdyż głównym celem badania było ustalenie odpowiedniej dawki letermowiru dla pacjentów pediatrycznych. Dodatkowo, opublikowano wyniki jedynie dla najstarszej grupy pacjentów powyżej 12 lat.

### Körholz 2023

U 5 z 17 pacjentów włączono letermowir w ramach profilaktyki przeciw CMV po allo-HSCT, pozostali pacjenci stosowali lek w ramach terapii wyprzedzającej. Ze względu na nawrót białaczki (1 pacjent w grupie profilaktyki oraz 1 terapii wyprzedzającej) i zwiększone miano wirusa (grupa terapii wyprzedzającej) 3 z 17 pacjentów przerwało leczenie. U pacjentów z nawrotem choroby wdrożono opiekę paliatywną, w trakcie której nie wystąpiła reaktywacja CMV. Pacjent u którego zaobserwowano zwiększone miano CMV nie wykazał odpowiedzi na letermowir i nastąpiła zmiana terapii na gancyklowir. Pozostałych 14 pacjentów kontynuowało leczenie do 180 dni po HSCT, osiągając medianę stężenia CD4+ w wysokości 352,3 komórek/ $\mu$ l. Przyjęcie przeszczepu nastąpiło pomiędzy 11 a 26 dniem i sześciu pacjentów doświadczyło ostrej GVHD, którą skutecznie kontrolowano steroidami. Pacjenci byli obserwowani przez średnio 362,6 dni po zakończeniu terapii; przez ten czas u 3 pacjentów stwierdzono przejściowe zwiększenie replikacji CMV, które jednakże nie wymagało dalszego leczenia przeciwwirusowego.

Na początku leczenia, zaobserwowano replikację CMV u 12 pacjentów, w związku z czym poddano ich terapii wyprzedzającej. W trakcie leczenia, u 8 wystąpiło przejściowe zwiększenie miana CMV (**Ryc. 1**). Pod koniec badania, 10 pacjentów miało niewykrywalne miano CMV.

W grupie 5 pacjentów stosujących letermowir profilaktycznie, tylko 1 miał przejściowo zwiększone stężenie CMV do wartości 1498 IU/ml (**Ryc. 1.**), jednakże pod koniec leczenia u żadnego z pacjentów z grupy stosującej letermowir profilaktycznie nie wykryto CMV. Nie zaobserwowano działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia ani rozwoju choroby cytomegalowirusowej.



Ryc. 1. Stężenie CMV u pacjentów stosujących letermowir w ramach profilaktyki oraz terapii wyprzedzającej przeciw CMV po allo-HSCT. Letermowir został podany po przyjęciu przeszczepu (pojawienie się neutrofilii, mediana 27,8 dnia po przeszczepieniu). (\*) oznacza zgon pacjenta. Panel (a) przedstawia pacjentów stosujących letermowir w ramach profilaktyki, natomiast (b) w ramach terapii wyprzedzającej przeciw CMV

**Ograniczenia badania:** Brak komparatora zarówno dla profilaktyki jak i terapii wyprzedzającej przeciw CMV, co wiąże się z brakiem analizy statystycznej skuteczności i bezpieczeństwa. Do badania włączono niewielką grupę pacjentów. Badanie miało retrospektywny charakter.

### Kuhn 2023

Profilaktykę pierwszorzędowną letermowirem rozpoczęto w okresie okołotransplantacyjnym u 7 z 9 pacjentów; z czego u 2 lek podano później w odpowiedzi na nietolerancję gancyklowiru/walgancyklowiru. Letermowir w ramach profilaktyki drugorzędowej po skutecznej terapii gancyklowirem/walgancyklowirem stosowało 2 pacjentów. Reaktywacja CMV wystąpiła u jednego pacjenta w 28 dniu po powtórny przeszczepie: terapia została przerwana w 32 dniu na rzecz walgancyklowiru. U żadnego pacjenta, nie zaobserwowano rozwoju choroby cytomegalowirusowej w trakcie terapii letermowirem.

Zaobserwowano łagodne i przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej u dwóch pacjentów w trakcie terapii letermowirem. Nie wystąpiły inne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.

**Ograniczenia badania:** Brak określenia stężenia letermowiru w surowicy. Do badania włączono niewielką grupę pacjentów. Badanie miało retrospektywny charakter.

### 8.3. Informacje dodatkowe

Przegląd uzupełniono o abstrakt plakatu konferencyjnego Martin 2023 przedstawiający retrospektywne jednoośrodkowe badanie mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki przeciw CMV u pacjentów pediatrycznych po HSCT przyjmujących letermowir (N=9, średnia wieku 11,5 lat) i walgancyklowir (N=48, średnia wieku 12 lat). W grupie przyjmującej letermowir nie zanotowano wystąpienia modyfikacji dawki lub przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane, natomiast w grupie przyjmującej walgancyklowir było to 14 (29,2%) pacjentów. Po przyjęciu przeszczepu, 12 (25%) pacjentów na walgancyklowirze oraz 4 (44,4%) na letermowirze potrzebowało podania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte colony stimulating factor*, G-CSF). Reaktywacja CMV wystąpiła u 10 (20,8%) pacjentów w grupie walgancyklowiru vs 1 (11,1%) w grupie letermowiru.

Ograniczenia: Pacjenci stosowali terapie w różnym czasie oraz badanie zawierało niewielkie grupy pacjentów (walgancyklowir N=48 w latach 2000-2020 r., natomiast letermowir N=9 w latach 2020-2022 r.).

### 8.4. Podsumowanie

Do niniejszego przeglądu, włączono 1 badanie wtórne dotyczące stosowania letermowiru w profilaktyce zakażeń CMV po allo-HSCT u pacjentów pediatrycznych:

- Li 2024 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym uwzględniono 28 badań (26 retrospektywnych i 2 prospektywne), porównujący skuteczność i bezpieczeństwo letermowiru u dorosłych (25 badań) i dzieci (3 badania obejmujące wyłącznie dzieci i młodzież),

oraz 3 badania pierwotne:

- Groll 2024 (NCT03940586) – wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie, w populacji pediatrycznej (wyniki analizy okresowej dotyczą dzieci w wieku 12-17 lat, natomiast pełne badanie będzie obejmować dzieci 0-17 lat),
- Körholz 2023 – jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe, dotyczące stosowania letermowiru w profilaktyce i terapii wyprzedzającej przeciw CMV u pacjentów poniżej 20 lat,
- Kuhn 2023 – jednoośrodkowa retrospektywna analiza dokumentacji medycznej, dotycząca stosowania letermowiru w profilaktyce pierwszo- i drugorzędowej przeciw CMV u pacjentów poniżej 20 lat.

Dodatkowo, uwzględniono abstrakt plakatu konferencyjnego Martin 2023, w którym przedstawiono porównanie stosowania walgancyklowiru/gancyklowiru z letermowirem w profilaktyce przeciw CMV.

#### Opis badań włączonych do analizy

W przeglądzie systematycznym z metaanalizą Li 2024 autorzy porównali skuteczność letermowiru w profilaktyce CMV u dorosłych i dzieci. Po 14 tygodniach od rozpoczęcia stosowania letermowiru zauważono porównywalną częstość aktywacji CMV, częstość wystąpienia infekcji CMV w dowolnym czasie trwania badania i pojawienia się choroby cytomegalowirusowej między obiema grupami. Przedstawiono wyniki bezpieczeństwa dla 1 badania, stwierdzające brak mielotoksyczności w trakcie przyjmowania letermowiru.

Wyniki analizy okresowej ujęte w Groll 2024 obejmują dzieci w wieku 12-17 lat. Ekspozycja na lek była porównywalna w grupie pediatrycznej przyjmującej letermowir dożylnie i doustnie (5 z 6 pacjentów) co we wcześniejszym badaniu, w którym uczestniczyli dorośli, natomiast pojedynczy przypadek podwyższonej wartości był wciąż niższy niż maksymalna zanotowana u dorosłych. Po 24 tygodniach terapii utracono 24% pacjentów. Nie stwierdzono rozwoju narządowej choroby CMV. Najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności i interakcje z innymi lekami. Najczęstszym powodem przerwania badania były zdarzenia niepożądane oraz brak skuteczności. Nie stwierdzono mielotoksyczności, hepatotoksyczności i nefrotoksyczności letermowiru.

Badanie Körholz 2023 obejmowało 5 pacjentów pediatrycznych przyjmujących letermowir w ramach profilaktyki oraz 12 w ramach terapii wyprzedzającej przeciw CMV po allo-HSCT. Po 180 dniach od HSCT, pacjenci, którzy ukończyli badanie osiągnęli planowane stężenia CD4+. Zaobserwowano przejściowe zwiększenie replikacji CMV u 3 pacjentów, które nie wymagało leczenia. W subpopulacji pacjentów stosujących letermowir profilaktycznie, u 1 z 5 stwierdzono przejściowo zwiększone stężenie CMV. Nie zaobserwowano działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia ani rozwoju choroby cytomegalowirusowej.

Badanie kohortowe z retrospektywną analizą dokumentacji medycznej Kuhn 2023 pacjentów przyjmujących letermowir w profilaktyce pierwszorzędowej w profilaktyce drugorzędowej po terapii (wal)gancyklowirem. Nie

zaobserwowano rozwoju choroby cytomegalowirusowej w trakcie terapii letermowirem. Pod względem bezpieczeństwa, u 2 pacjentów wystąpiło przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

Abstrakt Martin 2023 porównuje skuteczność i bezpieczeństwo walgancyklowiru/gancyklowiru i letermowiru w profilaktyce przeciw CMV. W grupie przyjmującej letermowir nie zanotowano wystąpienia modyfikacji dawki lub przerwania leczenia ze względu na zdarzenia niepożądane, natomiast w grupie przyjmującej walgancyklowir u 29,2% pacjentów. U 25% pacjentów przyjmujących walgancyklowir i 44,4% letermowir, wystąpiła potrzeba podania G-CSF. Reaktywacja CMV wystąpiła 2-krotnie częściej w grupie walgancyklowiru niż letermowiru.

Dodatkowo, odnaleziono jedno badanie RCT III fazy NCT05711667 (trwa nabór) dotyczące stosowania letermowiru w profilaktyce infekcji CMV po HSCT u pacjentów pediatrycznych w wieku 2-18 lat. Celem badania jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii przez 14-52 tygodni po HSCT (zależnie od wybranego punktu końcowego). Pierwszorzędnym punktem końcowym jest częstotliwość wystąpienia klinicznie istotnego zakażenia CMV w ciągu 100 dni po HSCT.

### **Ograniczenia analizy**

Zidentyfikowano następujące ograniczenia analizy:

Znaczącym ograniczeniem analizy były niewielkie grupy pacjentów uczestniczących w badaniach: 27 w metaanalizie Li 2024, 25 w Groll 2024, 17 w Körholz 2023 (z czego tylko 5 przyjmowało letermowir w ramach profilaktyki) oraz 9 w Kuhn 2023.

W żadnym z opisanych badań nie uwzględniono komparatora (włącznie z metaanalizą Li 2024, gdzie wskazano skuteczność terapii letermowirem, jednak porównywano skuteczność jedynie między poszczególnymi badaniami).

Wszystkie uwzględnione badania za wyjątkiem Groll 2024 są retrospektywne i jednośrodkowe.

Wyniki badania NCT03940586 nie zostały w pełni opublikowane, dostępne są wyniki wyłącznie dla dzieci w wieku 12-17 (Groll 2024).



## 9. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Obecnie ze środków publicznych w Polsce w zbliżonym do ocenianego wskazaniu, tj. zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie, refundowany jest walgancyklowir. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego walgancyklowir nie jest stosowany u dzieci (szczegóły: rozdz. 5), stosowany jest natomiast gancyklowir bądź foskarnet<sup>7</sup>, aczkolwiek w ramach terapii wyprzedzającej, nie zaś w profilaktyce. W profilaktyce CMV stosowany jest letermowir, ale wyłącznie w populacji dorosłych.

### 9.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

#### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak stosowania 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 B.132.

Scenariusz nowy zakłada stosowanie letermowiru w ww. populacji w ramach PL B.132

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zestawienie danych wejściowych uwzględnionych w oszacowaniach

Parametr	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
<b>Substancje czynne</b>			
Koszt za mg substancji [PLN/mg]	Letermowir	■	Rozliczona wartość średnia za 1 mg letermowiru (kod 5.08.09.0000232) odnotowana za czerwiec 2023 r. Źródło: Baza SWIAD
<b>Dawkowanie</b>			
Dawka letermowiru [mg]	<ul style="list-style-type: none"> <li>480 mg dla dzieci o masie ciała &gt;30 kg</li> <li>240 mg dla dzieci o masie ciała 18-30 kg</li> <li>120 mg dla dzieci o masie ciała &lt;18 kg</li> </ul> <p>W przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny dawkowanie jest redukowane o 50%.</p>		Źródło: Körholz 2023, opinia KK prof. Jana Styczyńskiego

<sup>7</sup> Substancje czynne rozliczane w ramach hospitalizacji, produkty jednostkowe o nazwach: powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) < 4 dni; powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) > 3 dni; ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirycznego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu > 3 dni

Parametr	Wartość		Źródło/Komentarz
	Scenariusz istniejący	Scenariusz nowy	
Odsetek pacjentów przyjmujących cyklosporynę [%]	88,2%		Źródło: Körholz 2023
Udziały poszczególnych dawek letermowiru	<ul style="list-style-type: none"> <li>5% pacjentów – dawka 480 mg</li> <li>55% pacjentów – dawka 240 mg</li> <li>40% pacjentów – dawka 120 mg lub mniejsza w zależności od masy ciała w momencie podania leku.</li> </ul>		Źródło: opinia KK prof. Jana Styczyńskiego (szczegóły: rozdz. 2). W oszacowaniach przyjęto konserwatywnie, że 40% będzie stosować dawkę 120 mg, z uwagi na brak danych jaki odsetek pacjentów może stosować niższą dawkę.
Czas trwania terapii (min.; maks.) [dni]	86 (72; 100)		Źródło: Opinia KK prof. Jana Styczyńskiego „Czas stosowania letermowiru u dzieci jest tożsamy z czasem stosowania u dorosłych” (szczegóły: rozdz. 2). Zgodnie z zapisami PL B.132 „Stosowanie letermowiru można rozpocząć w dniu przeszczepienia i nie później niż 28 dni po przeszczepieniu. Stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki, należy kontynuować do 100 dni po przeszczepieniu”. Czas stosowanie jest również zgodny z badaniem NCT03940586. Wartość średnia przyjęta arbitralnie w oparciu o okres minimalny i maksymalny czasu leczenia w programie lekowym.
<b>Populacja</b>			
Odsetek populacji ze stwierdzoną seropozytywnością (min., maks.)[%]	82,5 (70,3; 94,6)		Wartość minimalna i maksymalna została określona na podstawie danych przedstawionych w przeglądzie systematycznym Fowler 2022 dot. populacji w wieku 12-20 lat, u której stwierdzono seropozytywność CMV na podstawie IgG. Wartość średnia oszacowana została na podstawie wartości minimalnej i maksymalnej. Należy zaznaczyć, że wiek populacji, dla której dane uwzględniono jest wyższy niż populacji ocenianej, co może zaważyć występowanie seropozytywności i tym samym wielkość liczebności populacji docelowej. Niemniej jednak warto, zauważyć, że seropozytywność biorcy po przeszczepie jest zależna również od dawcy przeszczepu – zgodnie z przeglądem systematycznym Zuhair 2019 oszacowana seroprewalencja CMV w regionie europejskim dla dawców krwi oraz narządów wynosi 69% (95% CI: 61; 77%).
Liczebność populacji, u której przeprowadzono przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych – średnia (min.; maks.)	126 (118; 136)		Liczebność populacji określono w oparciu o dane NFZ za lata 2019-2022 dotyczące liczby pacjentów pediatrycznych u których wykonano przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2).
Liczebność populacji stosująca letermowir Wariant podstawowy (min.; maks.)	0	104 (83; 129)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Scenariusz istniejący: brak stosowania letermowiru we wnioskowanym wskazaniu.</li> <li>Scenariusz nowy: liczebność populacji docelowej określono w oparciu o dane NFZ dot. pacjentów pediatrycznych, u których wykonano przeszczepienie allogenicznych komórek krwiotwórczych oraz seroprewalencje w populacji pediatrycznej (szczegóły powyżej). W wariantcie podstawowym uwzględniono wartości średnie. Założono, że letermowir będzie stosowany w całej populacji docelowej (100% udziałów). Wariant maksymalny i minimalny określono względem wartości odpowiednio maksymalnych i minimalnych dla odsetka populacji ze stwierdzoną seropozytywnością oraz liczebność populacji w oparciu o dane NFZ.</li> </ul>

## Wyniki

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji letermowiru ocenianym wskazaniu o około [REDAKTOWANE].

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 13. Wyniki analizy wpływu na budżet – koszty letermowiru

Wariant	Wpływ na budżet [PLN]
Wariant podstawowy (N=104, okres trwania leczenia=86 dni)	██████████
Wariant minimalny (N=83, okres trwania leczenia=72 dni)	██████████
Wariant maksymalny (N=123, okres trwania leczenia=100 dni)	██████████

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać, iż:

- nie uwzględniono kosztów terapii wyprzedzającej gancyklowirem bądź forskarnetem, ich działań niepożądanych oraz wydłużonego czasu hospitalizacji oraz powikłań wynikających z zakażenia CMV.
- nie uwzględniono kosztów świadczeń tj. diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Należy przy tym zaznaczyć, że w okresie październik 2022 r. – czerwiec 2023 r. koszty ww. świadczeń stanowiły 1% udziałów w kosztach całkowitych ponoszonych na program lekowy B.132, zaś 99% udziału w kosztach miał letermowir.
- Przedstawiona analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.



## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia

Pismem z dnia 9 stycznia 2024 r., znak PLR2.4506.8.2023.1.PR (data wpływu do AOTMiT: 11.01.2024 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826.) zlecił przygotowanie materiałów analitycznych oraz opinii Rady Przejrzystości, w terminie wynikającym z ustawy o refundacji, w sprawie zastosowania letermowiru we wskazaniu pozarejestacyjnym:

- zapobieganie 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.

Do zlecenia załączono korespondencję z prof. Janem Styczyńskim, Konsultantem Krajowym w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej, który zawnioskował o objęcie refundacją ww. substancji czynnej w powyższym wskazaniu pozarejestacyjnym.

### Problem zdrowotny

Zakażenie CMV może przebiegać jako:

- pierwotne, u seronegatywnego biorcy, który nie miał wcześniej styczności z CMV;
- wtórne, u seropozytywnego biorcy, pod postacią reaktywacji zakażenia latentnego lub nadkażenie innym szczepem CMV.

W populacji ogólnoswiatowej, odsetek CMV-seropozytywnych pacjentów wynosi 83%, natomiast w Europie 66%. Występowanie nawrotów CMV w grupie pacjentów immunokompetentnych wyniosło 37% po allo-HSCT.

Istnieją dwie możliwości zapobiegania rozwojowi choroby cytomegalowirusowej u pacjentów HSCT: terapia wyprzedzająca i profilaktyka. W profilaktyce reaktywacji CMV podaje się leki pacjentom wysokiego ryzyka nie posiadając dowodów na infekcję lub reaktywację choroby w ciągu 28 dni od allo-HSCT. Terapia wyprzedzająca polega na monitorowaniu i wczesnym wykryciu CMV, a następnie podaniu leków po przekroczeniu ustalonego poziomu wirerii.

U osoby w stanie immunosupresji po HSCT, reaktywacja CMV wiąże się z dużym ryzykiem zgonu niezwiązanym z nawrotem choroby podstawowej. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%. Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru dożylnie lub walgancyklowiru.

### Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 dokumenty opisujące profilaktykę przeciw CMV po allo-HSCT u dzieci: Konsensus Ekspertów 2021, ASTCT 2021a, ASTCT 2021b (wytyczne dotyczące subpopulacji z opornym CMV) oraz ASTCT 2021c. Jako profilaktykę przeciw CMV wytyczne zalecają: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet (ASTCT 2021a, Konsensus Ekspertów 2021) oraz walacyklowir i acyklowir (ASTCT 2021c, Konsensus Ekspertów 2021), jednak siła zaleceń dla tych substancji jest słaba. W wytycznych ASTCT 2021a wskazano, że letermowir nie jest zarejestrowany do stosowania u dzieci, ale jest stosowany off-label. Brak zaleceń dla letermowiru jest zapewne podyktowany brakiem badań w populacji pediatrycznej w momencie publikacji.

### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla letermowiru w analizowanym wskazaniu.

### Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz otrzymaną opinię ekspercką jako technologię alternatywną przyjęto brak aktywnej profilaktyki.

Wytyczne kliniczne opisują możliwość stosowania gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu, walacyklowiru i acyklowiru, aczkolwiek wskazano słabą siłę zaleceń dla tych substancji. Ekspert wskazuje na brak leków w profilaktyce reaktywacji zakażeń CMV, a jedynie stosowanie gancyklowiru i foskarnetu w terapii

wyprzedzającej. Mimo iż w zbliżonym wskazaniu (zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie) refundowany jest również walgancyklowir, to ekspert wskazał, że nie jest stosowany u dzieci.

### **Wskazanie dowodów naukowych**

Do przeglądu, włączono 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.

#### **Analiza skuteczności**

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/ $\mu$ 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.

Badanie Kuhn 2023 obejmowało pacjentów stosujących letermowir w profilaktyce pierwszorzędowej (N=7) oraz drugorzędowej (N=2) po skutecznej terapii gancyklowirem/walgancyklowirem. U jednego pacjenta wystąpiła reaktywacja CMV i konieczna była zmiana leczenia. U żadnego pacjenta nie zaobserwowano rozwoju choroby cytomegalowirusowej.

#### **Analiza bezpieczeństwa**

Li 2024 przedstawiono wyniki bezpieczeństwa jedynie dla 1 badania dotyczącego populacji pediatrycznej, w którym stwierdzono, że przyjmowanie letermowiru nie powoduje mielotoksyczności.

W badaniu Groll 2024 najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi były nudności (14,3%) i interakcje z innymi lekami (10,3%). Najczęstszym powodem przerwania badania były zdarzenia niepożądane (17,9%) oraz brak skuteczności (17,9%). Nie stwierdzono mielotoksyczności, hepatotoksyczności i nefrotoksyczności letermowiru.

W publikacji Körholz 2023 w ramach analizy bezpieczeństwa stosowania letermowiru nie zaobserwowano działań niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia.

W ramach analizy bezpieczeństwa, w badaniu Kuhn 2023 u 2 pacjentów wystąpiło przejściowe zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej.

#### **Ograniczenia analizy**

Znaczącym ograniczeniem analizy były niewielkie grupy pacjentów uczestniczących w badaniach: 27 w metaanalizie Li 2024, 25 w Groll 2024, 17 w Körholz 2023 (z czego tylko 5 przyjmowało letermowir w ramach profilaktyki) oraz 9 w Kuhn 2023.

W żadnym z opisanych badań nie uwzględniono komparatora (włącznie z metaanalizą Li 2024, gdzie wskazano skuteczność terapii letermowirem, jednak porównywano skuteczność jedynie między poszczególnymi badaniami).

Wszystkie uwzględnione badania za wyjątkiem Groll 2024 są retrospektywne i jednośrodkowe.

Wyniki badania NCT03940586 nie zostały w pełni opublikowane, dostępne są wyniki wyłącznie dla dzieci w wieku 12-17 lat (Groll 2024).

## Opinie ekspertów

Otrzymano opinię 1 eksperta klinicznego. W swoim stanowisku Konsultant Wojewódzki prof. dr hab. n. med. Paweł Łaguna zauważył, że obecnie nie stosuje się profilaktyki przeciw CMV po allo-HSCT u dzieci (jedynie gancyklowir i foskarnet w terapii wyprzedzającej). Natomiast jako problemy związane z aktualnie dostępnymi opcjami leczenia wskazał, że u pacjentów pediatrycznych w większości przypadków konieczna jest hospitalizacja.

## Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego w przypadku refundacji letermowiru ocenianym wskazaniu o około [REDAKTOWANE].

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać, iż:

- nie uwzględniono kosztów terapii wyprzedzającej gancyklowirem bądź foskarnetem, ich działań niepożądanych oraz wydłużonego czasu hospitalizacji oraz powikłań wynikających z zakażenia CMV.
- nie uwzględniono kosztów świadczeń tj. diagnostyki, wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Należy przy tym zaznaczyć, że w okresie październik 2022 r. – czerwiec 2023 r. koszty ww. świadczeń stanowiły 1% udziałów w kosztach całkowitych ponoszonych na program lekowy B.132, zaś 99% udziału w kosztach miał letermowir.
- Przedstawiona analiza uwzględnia wyłącznie koszty ponoszone przez płatnika publicznego, natomiast nie uwzględnia m.in. wpływu zwiększenia dostępu do leczenia na efekty zdrowotne.

## 11. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Groll 2024** Groll, Andreas et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letermowir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *The Pediatric Infectious Disease Journal* ( ):10.1097/INF.0000000000004208, January 19, 2024. | DOI: 10.1097/INF.0000000000004208 [https://journals.lww.com/pidj/fulltext/9900/pharmacokinetics\\_safety\\_and\\_efficacy\\_of.720.aspx1](https://journals.lww.com/pidj/fulltext/9900/pharmacokinetics_safety_and_efficacy_of.720.aspx1) (data dostępu: 25.01.2024)
- Körholz 2023** Körholz, Katharina F et al. "Letermowir for Prophylaxis and Pre-emptive Therapy of Cytomegalovirus Infection in Paediatric Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Patients." *Paediatric drugs* vol. 25,2 (2023): 225-232. doi:10.1007/s40272-022-00547-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36572834/> (data dostępu: 25.01.2024)
- Kuhn 2023** Kuhn, Alexis et al. "Letermowir as Cytomegalovirus Prophylaxis in a Pediatric Cohort: A Retrospective Analysis." *Transplantation and cellular therapy* vol. 29,1 (2023): 62.e1-62.e4. doi:10.1016/j.jtct.2022.10.005 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36244677/> (data dostępu: 25.01.2024)
- Li 2024** Li, Wen-Wen et al. "Efficacy and safety of letermowir prophylaxis for cytomegalovirus infection after hematopoietic stem cell transplantation." *Blood science (Baltimore, Md.)* vol. 6,1 e00178. 10 Jan. 2024, doi:10.1097/BS9.0000000000000178 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38213825/> (data dostępu: 25.01.2024)
- Martin 2023** Kuhn Alexis, et al., A Comparison of Ganciclovir Versus Letermowir for Cytomegalovirus Infection Prophylaxis in High-Risk Pediatric Patients, Abstracts/Transplant Cell Ther 29 2S (2021) S1–S468 <https://tandem.confex.com/tandem/2023/meetingapp.cgi/Paper/21131> (data dostępu: 25.01.2024)

### Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne

- ASTCT 2021a** Hakki, Morgan et al. "American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation." *Transplantation and cellular therapy* vol. 27,9 (2021): 707-719. doi:10.1016/j.jtct.2021.05.001 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452721/> (data dostępu 27.01.2024 r.)
- ASTCT 2021b** Yong, Michelle K et al. "American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation." *Transplantation and cellular therapy* vol. 27,12 (2021): 957-967. doi:10.1016/j.jtct.2021.09.010 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560310/> (data dostępu 27.01.2024 r.)
- ASTCT 2021c** Dahlberg, Ann et al. "Guidelines for Pediatric Unrelated Cord Blood Transplantation-Unique Considerations." *Transplantation and cellular therapy* vol. 27,12 (2021): 968-972. doi:10.1016/j.jtct.2021.09.013 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34571212/> (data dostępu 27.01.2024 r.)
- ECIL-7** P. Ljungman 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: e260–72 [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(19\)30107-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(19)30107-0/fulltext) (data dostępu 27.01.2024 r.)
- GITMO/SITO/AMCLI 2019** Girmenia, Corrado et al. "Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: A multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies." *Clinical transplantation* vol. 33,10 (2019): e13666. doi:10.1111/ctr.13666 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31310687/> (data dostępu 27.01.2024 r.)
- Styczyński 2021** Styczyński Jan, et al., Antimicrobial prophylaxis in adults and children undergoing hematopoietic cell transplantation: 2021 Polish recommendations, *Acta Haematol Pol* 2021;52(6):528-542, doi:10.5603/AHP.a2021.0097 [https://journals.viamedica.pl/acta\\_haematologica\\_polonica/article/view/85687](https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/85687) (data dostępu 27.01.2024 r.)

### Pozostałe publikacje

- Cho 2023** Cho, Sung-Yeon et al. "Epidemiology, treatment patterns, and disease burden of cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients in selected countries outside of Europe and North America: A systematic review." *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society* vol. 25,4 (2023): e14083. doi:10.1111/tid.14083, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37287436/> (data dostępu: 26.01.2024)
- ChPL Prevymis** Charakterystyka Produktu leczniczego Prevymis (ostatnia data aktualizacji przez EMA: 18.01.2024 r.)
- Fowler 2022** Fowler, Karen, et al. "A systematic literature review of the global seroprevalence of cytomegalovirus: possible implications for treatment, screening, and vaccine development." *BMC Public Health* 22.1 (2022): 1-15. <https://bmcpubhealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-022-13971-7> (data dostępu: 29.01.2024 r.)
- Styczyński 2020** Styczyński Jan, Prophylaxis vs preemptive therapy in prevention of CMV infection: new insight on prophylactic strategy after allogeneic hematopoietic cell transplantation, *Acta Haematol Pol* 2020;51(1):17-23, doi:10.2478/ahp-2020-0005

**Zuhair 2019**

[https://journals.viamedica.pl/acta\\_haematologica\\_polonica/article/view/75179](https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/75179) (data dostępu: 26.01.2024)

Zuhair, Mohamed, et al. "Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis." *Reviews in medical virology* 29.3 (2019): e2034.  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.2034> (data dostępu: 29.01.2024 r.)

## 12. Załączniki

### 12.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 19.01.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]	58230
2	„Cord Blood Stem Cell Transplantation"[Mesh]	3715
3	"Stem Cell Transplantation"[Mesh]	100639
4	"Peripheral Blood Stem Cell Transplantation"[Mesh]	3890
5	„Bone Marrow Transplantation"[Mesh]	45738
6	Hematopoietic OR haematopoietic OR Stem OR colony-forming unit* OR marrow OR blood OR Progenitor cell*	6243127
7	Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging	1287129
8	#6 AND #7	537903
9	hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct	28594
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9	544078
11	Cytomegalovirus [Mesh]	23373
12	Cytomegalovirus infection [Mesh]	28738
13	Cytomegalovirus OR CMV OR HCMV OR cytomegal* OR herpes virus 5 OR herpesvirus 5 OR herpesvirus five OR herpes virus five OR HHV 5 OR HHV five OR salivary gland virus OR "cytomegalic inclusion disease" OR "inclusion disease"	96575
14	#11 OR #12 OR #13	96575
15	Letermovir OR AIC246 OR MK-8228	380
16	#10 AND #14 AND #15	243
17	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school [tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	6623808
18	#16 AND #17	48

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 19.01.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp hematopoietic stem cell transplantation/	90240
2	cord blood stem cell transplantation/	7036
3	exp stem cell transplantation/	196278
4	exp peripheral blood stem cell transplantation/	7074
5	exp bone marrow transplantation/	71447
6	(hematopoietic or haematopoietic or stem or 'colony-forming unit*' or marrow or blood or 'progenitor cell*').mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer,	6808953

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	
7	(Transplant* or graft* or mobilization or purging).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	1628645
8	6 and 7	673471
9	(hsct or sct or allo-hsct or allo-sct).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	61332
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8 or 9	683044
11	exp Cytomegalovirus/	47901
12	exp cytomegalovirus infection/	43746
13	(Cytomegalovirus or CMV or HCMV or cytomegal* or herpes virus 5 or herpesvirus 5 or herpesvirus five or herpes virus five or HHV 5 or HHV five or salivary gland virus or "cytomegalic inclusion disease" or "inclusion disease").mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	112243
14	11 or 12 or 13	112247
15	(Letermowir or AIC246 or MK-8228).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	982
16	10 and 14 and 15	633
17	limit 16 to children	106

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 19.01.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	2166
2	MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees	51
3	MeSH descriptor: [Stem Cell Transplantation] explode all trees	3211
4	MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees	227
5	MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees	1622
6	hematopoietic OR haematopoietic OR stem OR 'colony-forming unit*' OR marrow OR blood OR 'progenitor cell*' (Word variations have been searched)	475145
7	Transplant* OR graft* OR mobilization OR purging (Word variations have been searched)	115840
8	#6 AND #7	41600
9	hsct OR sct OR allo-hsct OR allo-sct	4065
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #8 OR #9	42742
11	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus] explode all trees	447
12	MeSH descriptor: [Cytomegalovirus Infections] explode all trees	947
13	Cytomegalovirus OR CMV OR HCMV OR cytomegal* OR herpes virus 5 OR herpesvirus 5 OR herpesvirus five OR herpes virus five OR HHV 5 OR HHV five OR salivary gland virus OR "cytomegalic inclusion disease" OR "inclusion disease" (Word variations have been searched)	4783
14	#11 OR #12 OR #13	4783
15	Letermowir OR AIC246 OR MK-8228	63
16	#10 AND #14 AND #15	54
17	Infant OR infan* OR newborn OR newborn* OR new-born* OR baby OR baby*OR babies OR neonat* OR perinat* OR postnat* OR child OR child* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child OR school child* OR kid OR kids OR toddler* OR adolescent OR adoles* OR teen* OR boy* OR girl* OR minors OR minors* OR underag* OR under ag* OR juvenil* OR youth* OR kindergar* OR puberty OR puber* OR pubescen* OR prepubescen* OR prepuberty* OR pediatrics OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR schools OR nursery school* OR preschool* OR pre school* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR elementary school OR high school* OR highschool* OR school age OR schoolage OR school	585779

---

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	age* OR schoolage* OR infancy OR schools, nursery OR infant, newborn (Word variations have been searched)	
18	#16 AND #17	12