



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Prevymis (letermowir)
w całym zakresie zarejestrowanych
wskazań i przeznaczeń**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.20.2018

Data ukończenia: 31 stycznia 2019

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. 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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) 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: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRR	Adverse drug reactions reports
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
AGIHO	Niemiecka grupa robocza ds. chorób zakaźnych
AKL	Analiza kliniczna
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
allo-HSCT	Allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych
ALP	Fosfataza alkaliczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
ASBMT	American Society of Blood and Marrow Transplantation
AspAT	Aminotransferaza asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB/BIA	Analiza wpływu na budżet
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające
BSH	British Society for Haematology
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	Cena detaliczna
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (confidence interval)
CMV	Cytomegalowirus
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CYP3A	Enzym CYP3A
CZN	cena zbytu netto
DGHO	German Society for Hematology and Medical Oncology
DR-AEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
DR-SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGTP	Gamma-glutamylotranspeptydazy
GVHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Iloraz hazardów (hazard ratio)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplant)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IgG	immunoglobuliny klasy G

Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KM	Kaplana-Meiera
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211, z późn. zm.)
LTV	Letermowir
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	Iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PET	Leczenie wyprzedzające (pre-emptive therapy)
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PTEILCHZ	Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
PTDM	Cukrzyca potransplantacyjna
PTLD	Potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne
PTT	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane
SE	Błąd standardowy (standard error)
TDM	Monitorowanie stężeń terapeutycznych (ang. therapeutic drug monitoring)
Technologia	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
TNF	Czynnik martwicy nowotworów
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	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	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	12
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	19
4. Ocena analizy klinicznej	20
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	21
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	23
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	24
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	24
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	31
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	31

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	31
4.3.	Komentarz Agencji	32
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	34
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	34
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	34
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	35
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	37
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	37
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	38
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	39
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	40
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	41
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	41
5.4.	Komentarz Agencji	43
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	44
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	46
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	48
6.4.	Komentarz Agencji	49
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	50
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	51
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	52
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	54
11.	Kluczowe informacje i wnioski	55
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	58
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	59
14.	Źródła.....	60
15.	Załączniki.....	61

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.11.2018
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3839.2018.2.PB,
PLR.4600.3838.2018.2.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018899,
 - Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018905,
 - Wnioskowane wskazanie:
w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek dostępny w aptece na receptę
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt
-

Proponowana cena zbytu netto:

- Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl. –
 - Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl. –
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holandia

Wnioskodawca:

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
Polska, 00-867 Warszawa,
ul. Chłodna 51

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 27.11.2018, znak PLR.4600.3839.2018.2.PB, PLR.4600.3838.2018.2.PB (data wpływu do AOTMiT 27.11.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia 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.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 19 grudnia 2018 r., znak OT.4330.20.2018.AKI.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

W dniu 10.01.2019 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia wnioskodawcy wraz z zaktualizowanymi analizami.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Przemysław Ryś, Kraków, Wrzesień 2018.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.
- Analiza ekonomiczna dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Prevymis (letermowir) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie OT.4330.20.2018.AKI.3

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018899 Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018905
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	J05AX18 Leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki działające bezpośrednio na wirusy
Substancja czynna	letermowir
Wnioskowane wskazanie	W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Prevymis to jedna tabletkę 480 mg raz na dobę. Jeśli Prevymis jest stosowany równocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego Prevymis należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę. 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. 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.
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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.

Źródło: ChPL Prevymis

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA, 08.01.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Zapobieganie 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).
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Źródło: ChPL Prevymis, https://www.ema.europa.eu/documents/additional-monitoring/list-medicinal-products-under-additional-monitoring_en-0.pdf (data dostępu: 21.12.2018 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Previmis (letermowir) nie był do tej pory przedmiotem oceny w Agencji.

Rada Przejrzystości 4-krotnie wydawała natomiast opinię odnośnie zasadności finansowania walgancyklowiru (w 2013 r. opinia dotyczyła również acyklowiru, jednak obecnie nie jest on refundowany w ramach profilaktyki CMV) w profilaktyce zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek (dotychczas wskazanie pozarejestacyjne).

Treści opinii Rady Przejrzystości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące finansowania walgancyklowiru

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
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	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 151/2016 z dnia 16 maja 2016 roku</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną walgancyclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Odnalezione publikacje wskazują na skuteczność profilaktyki CMV u pacjentów poddawanych przeszczepieniu szpiku, tkanek lub komórek (CADTH 2015, Knoll 2013). Zgodnie z rekomendacjami klinicznymi walgancyklowir zalecany jest głównie w terapii wyprzedzającej w pierwszej linii leczenia w przypadku pacjentów z niezaburzonym wchłanianiem z przewodu pokarmowego. Również eksperci kliniczni popierają finansowanie ze środków publicznych leków zawierających walgancyklowir w rozważanych wskazaniach pozarejestacyjnych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 125/2014 z dnia 5 maja 2014 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości podtrzymuje opinię z 2 grudnia 2013 r. dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne walgancyclovirum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, 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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Dowody naukowe, zalecenia towarzystw naukowych, w tym Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, wskazują na zasadność podtrzymania opinii Rady z dnia 2 grudnia 2013 r. dotyczącą objęcia refundacją leków zawierających ww. substancję, które są powszechnie stosowane w profilaktyce zakażeń wirusem cytomegalii po transplantacji, także po przeszczepieniu szpiku, tkanek lub komórek, do co najmniej 110 dni po transplantacji.</p>
Zapobieganie i leczenie zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów i szpiku - u dzieci w wieku do 18 roku życia; Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2013 z dnia 2 grudnia 2013 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, sulfamethoxazolom + trimethoprimum, walgancyclovirum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego objętych zleceniem MZ.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rada nie znalazła danych uzasadniających zmianę stanowiska z dnia 18 czerwca 2012r. Rada nadal uważa za zasadne finansowanie tych produktów leczniczych w zakresie wskazań objętych zleceniem MZ, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p>
Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepieniu kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepieniu	
<p>Opinia Rady Przejrzystości 109/2012 z dnia 18 czerwca 2012 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków stosowanych w transplantologii, określonych w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12, w zakresie wskazań do stosowania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, pod warunkiem ich stosowania w oparciu o aktualne dowody naukowe oraz wytyczne i dyrektywy międzynarodowych organizacji medycznych i towarzystw naukowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zdaniem Rady istotność wskazań (stanów klinicznych), w których stosowane są leki stosowane w transplantologii, określone w załączniku do pisma o sygn. MZ-PLR-460-14910-33/DG/12 uzasadnia objęcie ich refundacją.</p>

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Prevymis (letermowir), 480 mg - [redacted] Prevymis (letermowir), 240 mg - [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
Poziom odpłatności	Ryczałt
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	W całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, tj: "Zapobieganie 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)."
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie obejmuje cały zakres zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Zgodnie z ChPL Prevymis, lek jest wskazany w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów, którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Prevymis ma być stosowany do czasu wykrycia wirerii, której próg nie jest jednoznacznie określony. W rzeczywistej praktyce klinicznej interpretacja wirerii może się różnić u pacjentów a czas stosowania może być dłuższy od czasu stosowania leku Prevymis w opisanym w AKL badaniu Marty 2017, na co wskazywano również w rekomendacji NICE 2018 i CADTH 2018.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Prevymis, będzie on dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Zgodnie z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, lek stosowany powyżej 30 dni, oraz którego miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przy odpłatności 30% limitu finansowania przekraczałaby 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę kwalifikuje się do odpłatności ryczałtowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności, ponieważ jest on zgodny z zapisami ustawy o refundacji, również po aktualizacji wysokości minimalnego wynagrodzenia w 2019 roku.

Na terenie Polski zarejestrowany jest również Prevymis w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (fiolki 240 mg/12 ml i 480 mg/12 ml), przy czym nie odnaleziono informacji o cenie tej postaci leku w Polsce. Na podstawie porównania cen obu postaci leku, odnalezionych na stronie internetowej www.drugs.com (dostęp 29.01.2019 r.), cena 1 mg letermowiru w postaci tabletek jest [redacted] od ceny 1 mg letermowiru w postaci roztworu do infuzji.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku Prevymis do nowej grupy limitowej, wskazując na fakt, iż letermowir nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce, a także brak obecnie refundacji jakichkolwiek produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu. Zdaniem analityków Agencji wnioskowanie o utworzeniu nowej grupy limitowej jest zasadne.

Wnioskodawca założył, że w przypadku objęcia refundacją leku Previmis

, dlatego to opakowanie leku będzie wyznaczać podstawę grupy limitowej. Wg danych z badania Marty 2017, włączonego do analizy klinicznej, proporcje obu dawek leku są podobne, ale również autorzy rekomendacji NICE 2018 zaznaczyli, że w praktyce klinicznej zdecydowana większość pacjentów będzie stosować mniejszą dawkę. Dlatego wg analityków Agencji podejście wnioskodawcy jest zasadne.

Instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie proponuje instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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. Infekcja CMV wymaga profilaktyki, szybkiej diagnostyki, monitorowania i leczenia.

Przez zakażenie CMV rozumiemy replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek i wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusa. Pierwotna infekcja CMV u biorcy przeszczepu to zakażenie seronegatywnego biorcy wirusem CMV, które nastąpiło wraz z przeszczepem dawcy lub już po transplantacji. Wtórna infekcja CMV to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie innym szczepem CMV (np. od dawcy) u seropozytywnego biorcy.

Etiologia i patogenez

Wirus CMV (cytomegalowirus) należy do rodziny *Herpesviridae*, podrodziny *Betaherpesvirinae*. 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 immunologiczno-zapalnej 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, 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 superinfekcja szczepem dawcy.

Rozpoznanie

Aktywne zakażenie CMV rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych oraz obecności CMV w narządzie lub wirerii. 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 mózgowo-rdzeniowym i innym materiale tkankowym;
3. szybkie hodowle komórkowe: metoda przyspieszonej inkubacji wirusa za pomocą wirowania (*shell via*) – 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).

Do zalecanych metod należą jakościowy lub ilościowy PCR we krwi pełnej i antygenemia pp65. Wykrywają one aktywne zakażenie przed pojawieniem się objawów klinicznych, a czas wykonania badania nie przekracza 24 godzin.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Infekcja CMV może przebiegać bezobjawowo lub jako zespół objawów klinicznych, który nazywamy chorobą CMV, o różnym nasileniu do ciężkich, śmiertelnych postaci włącznie. Objawy kliniczne najczęściej występują od 2-go do 4-go miesiąca po transplantacji.

Choroba CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni, stawów, osłabienie, leukopenia i/lub trombocytopenia) lub inwazyjną obejmującą różne układy i narządy jak:

- zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego (przełyk, żołądek, jelito cienkie, jelito grube) – stany podgorączkowe, dysfagia, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, krwawienie, perforacja;
- zapalenie wątroby – najczęstsza postać u biorców przeszczepu wątroby – umiarkowany wzrost aktywności gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz po 2-4 dniach także aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (ASPAT), niewielki wzrost stężenia bilirubiny;
- zapalenie trzustki;
- śródmiąższowe zapalenie płuc – gorączka, duszność, suchy kaszel, hipoksemia, w RTG zmiany śródmiąższowe;
- zapalenie mięśnia sercowego;
- zapalenie pęcherza moczowego;
- zapalenie mózgu;
- zapalenie siatkówki (postać późna po upływie 6 miesięcy od transplantacji).

Wirusowi CMV przypisuje się szereg pośrednich efektów mających niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepów. Zjawiska te są związane z bezobjawowym zakażeniem, niezależnym od stopnia wiremii CMV. Często ograniczone miejscowe zakażenie z niskim poziomem replikacji wirusa jest przyczyną przewlekłego stanu zapalnego prowadzącego do uszkodzenia i dysfunkcji komórek i tkanek. Jako efekty pośrednie zakażenia CMV należy wymienić: przewlekłe uszkodzenie przeszczepu, proces ostrego odrzucania, zakażenia oportunistyczne, zmiany sercowo-naczyniowe, cukrzycę potransplantacyjną (PTDM), rozwój nowotworów, w tym PTLD (potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne).

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Ze wszystkich opisanych do tej pory herpeswirusów, ludzki CMV jest prawdopodobnie przyczyną największej liczby zachorowań i śmiertelności. Ocenia się, że przeciwciała świadczące o przebytych zakażeniach tym wirusem posiada 40-80% ludzi na świecie, i to zarówno w środowiskach o wysokim, jak i o niskim statusie socjoekonomicznym. Mimo szerokiego rozpowszechnienia wirusa cytomegalii w świecie, częstość występowania przeciwciał anti-CMV w populacjach różnych kontynentów nie jest jednakowa: w Europie wykrywa się je u 40% populacji, w USA – u 70%, a w krajach Trzeciego Świata u nawet u 100% badanych.

Choroba CMV rozwija się odpowiednio u 8%, 29%, 25%, 50%, 22%, 39% biorców nerki, wątroby, serca, trzustki, jelita cienkiego, płuco-serca. Największe ryzyko wystąpienia choroby CMV ma miejsce w przebiegu pierwotnej infekcji CMV (40-60% biorców).

Aktualne postępowanie medyczne

Zakażenie CMV stanowi istotny problem u chorych po przeszczepieniu narządu ze względu na ryzyko wywołania choroby oraz pośredni wpływ na przeżycie pacjentów i czynność przeszczepu. 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:

- a) dobór seronegatywnego dawcy dla seronegatywnego biorcy - w praktyce przypadek niestosowany ze względu na powszechność zakażenia CMV w populacji, dostępność metod diagnostyki CMV oraz skutecznych leków hamujących replikację CMV;
- b) przetaczanie CMV-negatywnych (lub z zastosowaniem filtrów leukocytarnych) produktów krwi;
- c) szczepienia ochronne - obecnie nie ma dostępnej skutecznej szczepionki anti-CMV. W badaniach klinicznych jest rekombinowana szczepionka zawierająca glikoproteinę B;

- d) immunizacja bierna w postaci IgG - skuteczność porównywalna do farmakologicznej, jednak wysokie koszty;
 e) stosowanie przeciwwirusowych środków farmakologicznych.

Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru dożylnie lub walgancyklowiru. Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 10 dnia), a profilaktyka wybiórcza, nazywana także leczeniem wyprzedzającym (*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.

Zaletą wybiórczej profilaktyki jest obniżenie kosztów leczenia, mniejsze ryzyko oporności szczepów CMV, zmniejszenie działań niepożądanych leków. Wadą – konieczność monitorowania wirerii, co stwarza dla pacjentów trudności logistyczne. Jedną z potencjalnych zalet tego rodzaju postępowania może być również umożliwienie wytworzenia swoistej komórkowej odpowiedzi przeciwwirusowej i zmniejszenie ryzyka wystąpienia późnej choroby CMV. Krytycy profilaktyki wybiórczej podkreślają nieudowodnioną skuteczność w kontroli efektów pośrednich CMV. Leczenie wyprzedzające może „pomiąć” miejscową reaktywację CMV i przez to spowodować narządową postać choroby, ponieważ miejscowy ładunek wirusa może przekroczyć próg potrzebny do wywołania choroby zanim poziom we krwi stanie się wykrywalny.

Źródła: raport AOTMiT nr BOR.434.14.2016, Lisowska 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Z uwagi na to, że wnioskowane wskazanie nie posiada kodu w klasyfikacji ICD-10, a także ze względu na dostępne dane na temat liczby wykonywanych w Polsce zabiegów allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych krwi wg. Statystyk JGP NFZ oraz według biuletynu Centrum Organizacyjno-Koordinacyjnego do spraw Transplantacji „Poltransplant”, w ramach niniejszej analizy nie występowało do NFZ z prośbą o dane na temat wielkości populacji pacjentów.

Poniżej przedstawiono dane Poltransplant oraz statystyki JGP za lata 2006-2017 dotyczące allogenicznych przeszczepień komórek krwiotwórczych opracowane przez wnioskodawcę na potrzeby oszacowania wpływu na budżet płatnika publicznego. W toku obecnej analizy otrzymano opinię od 2 ekspertów klinicznych, wg których zabieg allogenicznego HSCT jest wykonywany rocznie u ok. 600-639 pacjentów, wliczając w to ośrodki pediatryczne, co jest zbieżne z danymi NFZ i Poltransplant.

Tabela 6. Przeszczepienia allo-HSCT - dane Poltransplant i statystyki JGP

Rok	Liczba przeszczepień komórek krwiotwórczych	
	Statystyki JGP*	Dane Poltransplant
2006	Brak danych	310
2007	Brak danych	292
2008	Brak danych	284
2009	149 (79/70)	363
2010	382 (238/144)	397
2011	381 (253/128)	377
2012	433 (262/171)	449
2013	480 (329/151)	493
2014	553 (400/153)	572
2015	586 (422/164)	605
2016	628 (460/168)	629
2017	607 (446/161)	639

* dane łączne (grupy S22/S23)

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, European Society for Organ Transplantation, The Transplantation Society, American Society of Transplantation;
- wyszukiwarka Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.01.2019 r. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 polskie oraz 3 zagraniczne rekomendacje.

W odnalezionych wytycznych nie odnaleziono informacji na temat zastosowania letermowiru w profilaktyce zakażenia CMV u pacjentów po allo-HSCT, jednak warto zauważyć, że letermowir został zarejestrowany w styczniu 2018 r., a więc po opublikowaniu wszystkich odnalezionych wytycznych.

W polskich wytycznych PTEILCHZ 2016 letermowir został wymieniony w grupie nowych leków stosowanych w zapobieganiu chorobie CMV, natomiast w niemieckich wytycznych AGIHO/DGHO 2016 jako lek będący w trakcie badań klinicznych.

Rekomendacje wskazują, że profilaktyka zakażenia CMV nie jest postępowaniem rutynowym ze względu na działania niepożądane leków oraz brak jednoznacznych dowodów potwierdzających wyższość profilaktyki nad terapią wyprzedzającą. Profilaktykę można rozważyć w szczególnych grupach pacjentów np. u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem choroby CMV. Wytyczne jako leki stosowane w profilaktyce CMV wymieniają gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir oraz walacyklowir. Polskie wytyczne PTT 2007 wspominają również foscarnet. Brytyjskie wytyczne BSH 2013 podkreślają konieczność połączenia farmakoterapii z metodami monitorowania CMV we krwi. Żadne z zagranicznych wytycznych nie rekomendują stosowania immunoglobulin w profilaktyce zakażenia CMV.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTT 2007 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	<u>Rekomendacja dot. postępowania w zakażeniach wirusem CMV</u> Uniwersalna profilaktyka może zostać rozważona u pacjentów z przewlekłą chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi, po intensywnej terapii glikokortykosteroidami oraz po usunięciu komórek T z przeszczepu. Do leków stosowanych w profilaktyce choroby CMV u chorych po allo-HSCT należą gancyklowir oraz foscarnet. <i>Brak informacji odnośnie siły rekomendacji i jakości dowodów.</i>
PTEILCHZ 2016 (Polska) Konflikt interesów: brak informacji	<u>Rekomendacja dot. postępowania w zakażeniach wirusem CMV</u> Rutynowa profilaktyka anty-CMV nie jest rekomendowana u wszystkich pacjentów. Profilaktyka przeciwwirusowa jest postępowaniem alternatywnym w stosunku do terapii wyprzedzającej i może być stosowana w podgrupach pacjentów po allo-HSCT o wysokim ryzyku choroby CMV (terapia gancyklowirem) oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem (terapia walgancyklowirem). <i>Brak informacji odnośnie siły rekomendacji i jakości dowodów.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje zagraniczne	
<p>AGIHO/DGHO 2016 (Niemcy) Konflikt interesów: zadeklarowano</p>	<p><u>Rekomendacja dot. postępowania w zakażeniach u pacjentów po HSCT</u> Profilaktyka anty-CMV może być rozważona jako jedna z opcji terapeutycznych. Długotrwałe stosowanie gancyklowiru spowodowało opóźnienie powrotu do zdrowia z powodu specyficznej reakcji immunologicznej limfocytów T.</p> <p>W randomizowanym badaniu klinicznym profilaktyka z zastosowaniem walgancyklowiru nie wykazała wyższej skuteczności w stosunku do terapii wyprzedzającej.</p> <p>Nie zaleca się stosowania ludzkich immunoglobulin w celu profilaktyki lub leczenia choroby CMV (DII).</p> <p>Niektórzy badacze publikują prace dotyczące skuteczności wysokich dawek acyklowiru lub walacyklowiru w zapobieganiu chorobie CMV, jednakże acyklowir nie zdołał zapobiec chorobie CMV po autologicznym przeszczepie i w związku z tym nie jest rekomendowany w profilaktyce (DIII).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: silna rekomendacja B: umiarkowana rekomendacja C: słaba rekomendacja D: rekomendacja przeciwko zastosowaniu technologii</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> I: dowody z co najmniej 1 odpowiednio zaprojektowanego, randomizowanego, kontrolowanego badania II: dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej od >1 ośrodka); z wielu okresów czasowych; lub z badań dotyczących pojedynczych incydentów III: dowody z opinii uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisy przypadków</p>
<p>BSH 2013 (Wielka Brytania) Konflikt interesów: nie zadeklarowano</p>	<p><u>Rekomendacja dot. postępowania w zakażeniach wirusem CMV u pacjentów po HSCT</u> Podstawowa profilaktyka z zastosowaniem gancyklowiru nie jest na ogół rekomendowana, ponieważ toksyczność leku przeważa nad skutecznością u pacjentów po HSCT (1B).</p> <p>Podstawowa profilaktyka z zastosowaniem acyklowiru lub walacyklowiru może być wdrożona, ale tylko w połączeniu z odpowiednimi metodami monitorowania CMV we krwi (1B).</p> <p>Walacyklowir lub walgancyklowir są uzasadnione w profilaktyce wtórnej w połączeniu z odpowiednimi metodami monitorowania CMV we krwi (1C).</p> <p>Dożylne immunoglobuliny nie są rekomendowane w profilaktyce zakażeń CMV (1A).</p> <p><u>Jakość dowodów:</u> 1: przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne 2: przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe 3: przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne 4: opisy przypadków 5: opinie ekspertów</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 1 (przeglądy systematyczne badań RCT, randomizowane badania kliniczne) B: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 2 (przeglądy systematyczne badań kohortowych, badania kohortowe) lub 3 (przeglądy systematyczne badań kliniczno-kontrolnych, badania kliniczno-kontrolne) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 1 C: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 4 (opisy przypadków) albo ekstrapolacji wyników badań poziomu 2 lub 3 D: Rekomendacja poparta dowodami z badań poziomu 5 (opinie ekspertów) lub niespójnymi dowodami z badań innych poziomów</p>
<p>ASBMT 2009 (Międzynarodowe) Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p><u>Rekomendacja dot. postępowania w zakażeniach u pacjentów po HSCT</u> Gancyklowir, acyklowir w dużych dawkach i walacyklowir wykazały skuteczność w randomizowanych badaniach w zmniejszeniu ryzyka zakażenia CMV po HSCT.</p> <p>W przypadku zastosowania gancyklowiru terapię rozpoczyna się zwykle w dniu przeszczepienia (AI), jednak można wdrożyć krótką profilaktykę w ramach przygotowań do przeszczepu (CIII).</p> <p>W przypadku zastosowania acyklowiru lub walacyklowiru pacjent musi być monitorowany wirusologicznie i otrzymać leczenie wyprzedzające w przypadku potwierdzenia replikacji CMV (AI).</p> <p>Dożylne immunoglobuliny nie są rekomendowane w profilaktyce choroby CMV u biorców HSCT (EIII).</p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> A: mocne dowody na skuteczność i istotna korzyść kliniczna wspierają zastosowanie technologii B: umiarkowane dowody na skuteczność, lub silne dowody na skuteczność, ale ograniczona korzyść kliniczna wspierają zastosowanie technologii</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>C: dowody na skuteczność są niewystarczające do poparcia zaleceń dla lub przeciwko zastosowaniu, lub dowody na skuteczność nie mogą przeważać niekorzystnych konsekwencji (np. toksyczność leku, interakcje leków), lub koszt profilaktyki oraz alternatywnych technologii</i></p> <p><i>D: umiarkowane dowody na brak skuteczności lub działania niepożądane wspierają rekomendację przeciwko zastosowaniu technologii</i></p> <p><i>E: solidne dowody na brak skuteczności lub działania niepożądane wspierają rekomendację przeciwko zastosowaniu technologii</i></p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p><i>I: dowody z co najmniej 1 odpowiednio zaprojektowanego, randomizowanego, kontrolowanego badania</i></p> <p><i>II: dowody z co najmniej 1 dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji; z badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych (najlepiej od >1 ośrodka); z wielu okresów czasowych; lub z badań dotyczących pojedynczych incydentów</i></p> <p><i>III: dowody z opinii uznanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisy przypadków</i></p>

Skróty: PTEILCHZ – Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, CMV – cytomegalowirus, HSCT – przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, British Society for Haematology, AGIHO – niemiecka grupa robocza ds. chorób zakaźnych, DGHO – German Society for Hematology and Medical Oncology, ASBMT - American Society of Blood and Marrow Transplantation

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku pracy nad zleceniem otrzymano 2 odpowiedzi od ekspertów klinicznych. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Zarówno prof. M. Komarnicki, konsultant wojewódzki w dziedzinie hematologii, jak i prof. L. Cierpka, konsultant krajowy w dziedzinie transplantologii klinicznej, nie wymienili potencjalnych problemów oraz możliwości nadużyć związanych ze stosowaniem ocenianej technologii.

Prof. Cierpka, jako leki przeciwwirusowe stosowane po przeszczepach allo-HSCT wymienił gancyklowir, foskarnet i cydofowir, natomiast jako leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny, pochodne kwasu mykofenolowego, przeciwciała poliklonalne, inhibitory sygnału proliferacji oraz przeciwciała przeciwko receptorom interleukiny-2.

Prof. Komarnicki zwrócił uwagę, że nie ma obecnie dostępnych danych jak długo faktycznie będzie stosowany Previmis, a ponieważ lek nie wywiera działania supresyjnego na szpik, będzie go można stosować w dowolnym momencie. Dane literaturowe, zdaniem prof. Komarnickiego, wskazują na rozpoczęcie stosowania leku w 9 dni po przeszczepie, natomiast przerwanie podawania Previmisu powinno nastąpić w momencie reaktywacji wirusa CMV. Wg eksperta nie ma również wyznaczonych jednolitych progów wirerii, przy których należy rozpocząć leczenie terapią wyprzedzającą, ale jeden z zakładanych progów to liczba kopii na poziomie 10^2 .

Wśród wymienianych przez ekspertów, najbardziej dotkliwych dla pacjenta konsekwencji cytomegalii, są działania depresyjne na szpik oraz zapalenia płuc, siatkówki, mózgu i przewodu pokarmowego.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie we wnioskowanym wskazaniu brak jest leków finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

We wskazaniu zbliżonym, 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, finansowany ze środków publicznych w Polsce jest walgancyklowir (wskazanie pozarejestryjne), w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Grupa limitowa 116.0: Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postaci do stosowania doustnego								
Sperart, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	5909991257354	756,00	793,80	818,49	512,31	ryczałt	309,38
Valcylox, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	5909991228620	918,00	963,90	988,59	512,31	ryczałt	479,48
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but.po 12 g	5902768001082	955,80	1003,59	1016,60	94,87	ryczałt	924,93
Valganciclovir Teva, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991195151	750,60	788,13	812,82	512,31	ryczałt	303,71
Valhit, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991284381	464,40	487,62	512,31	512,31	ryczałt	3,20

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał brak aktywnej profilaktyki. Poniżej przedstawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak aktywnej profilaktyki (w badaniach klinicznych określane jako placebo)	Rutynowa profilaktyka za pomocą dostępnych na rynku leków (m.in. gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir) w populacji pacjentów CMV(+) po allo-HSCT nie jest rekomendowana z uwagi na ich niekorzystny profil bezpieczeństwa. W związku z tym, że większość pacjentów w polskiej praktyce klinicznej nie otrzymuje żadnej profilaktyki [redacted], jako komparator wybrano brak aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT.	W profilaktyce zakażenia CMV, we wskazaniu pozarejestryjnym, finansowany jest walgancyklowir. Nie jest on jednak rutynowo stosowany w praktyce klinicznej, w związku z czym wybór placebo jako komparatora jest w opinii analityków zasadny.

Komentarz Agencji:

[redacted] Prof. M. Komarnicki, ekspert ankietowany przez Agencję, nie wskazał żadnej technologii opcjonalnej we wnioskowanym wskazaniu.

Wytyczne praktyki klinicznej nie rekomendują stosowania rutynowej profilaktyki u wszystkich pacjentów. Można ją rozważyć w szczególnych grupach pacjentów (np. pacjenci o wysokim ryzyku choroby CMV). Jako możliwe do zastosowania technologie wymieniane są głównie acyklowir lub walcycyklowir, jednak w połączeniu z metodami monitorowania CMV we krwi oraz wdrożeniem PET w przypadku potwierdzenia wirerii. Zastosowanie gancyklowiru oraz walgancyklowiru jest ograniczone z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa oraz brak dowodów świadczących o wyższej skuteczności w stosunku do terapii wyprzedzającej.

Analitycy Agencji uznali wybór braku aktywnej profilaktyki jako komparatora za zasadny, tj. odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wnioskodawcy było odnalezienie badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania letermowiru w populacji pacjentów seropozytywnych względem CMV (CMV(+)) poddanych zabiegowi allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT, bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia	Inne niż określone w kryteriach włączenia	-
Interwencja	Letermowir w postaci tabletek lub wlewów (w przypadku przeciwwskazań do terapii doustnej) w dziennej dawce 480 mg lub dawce zredukowanej do 240 mg u pacjentów stosujących jednocześnie cyklosporynę	Inne niż określone w kryteriach włączenia	Letermowir w postaci wlewów nie jest przedmiotem oceny
Komparatory	Placebo	Inne niż określone w kryteriach włączenia	-
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> aktywna infekcja CMV (potwierdzona wiremiam CMV), narządowa choroba CMV, odsetek pacjentów, którzy rozpoczęli PET, odsetek pacjentów, u których stwierdzono GVHD, ponowne hospitalizacje, zgony z jakiegokolwiek przyczyny, rozwój infekcji oportunistycznych, utrata z badania, AE oraz SAE (ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania terapii), najczęściej występujące AE szczegółowe 	Inne niż określone w kryteriach włączenia	W ramach kryteriów włączenia nie uwzględniono oceny jakości życia, która jest istotnym klinicznie punktem końcowym.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne, randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo LTV, badania obserwacyjne oceniające efektywność LTV w rzeczywistej praktyce klinicznej 	<ul style="list-style-type: none"> abstrakty lub doniesienia konferencyjne, opisy pojedynczych przypadków 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Inne kryteria	-	-	-

Skróty: CMV – cytomegalowirus, allo-HSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, PET – leczenie wyprzedzające, GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, LTV – letermowir

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach medycznych PubMed, Embase oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 26.06.2018 r. (data przeglądu aktualizacyjnego: 10.09.2018 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia odpowiednimi operatorami logicznymi.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych, cytomegalowirusa oraz letermowiru. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 14.12.2018 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją P001 (Marty 2017) porównujące letermowir z placebo. Ponadto wnioskodawca włączył 1 przegląd systematyczny (Gagelman 2018) oraz 1 badanie II fazy (Chemaly 2014) w ramach analizy uzupełniającej, jednak nie zostały one uwzględnione w niniejszej AWA, z uwagi na krytycznie niską jakość metodyczną przeglądu systematycznego Gagelman 2018 wg skali AMSTAR II oraz niezgodny schemat interwencji wnioskowanej w badaniu 2. fazy Chemaly 2014 (stosowano w nim letermowir w dawkach 60 mg, 120 mg lub 240 mg na dobę).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
P001 (Marty 2017) <u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp & Dohme Corp.	Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie fazy 3 <u>Testowana hipoteza:</u> Superiority <u>Interwencja:</u> Grupa LTV: letermowir w dawce 480 mg/dzień (240 mg/dzień u pacjentów stosujących cyklosporynę) doustnie lub dożylnie Grupa PLC: placebo <u>Okres interwencji:</u> do 14 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> do 48 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci (≥18 lat) 2. CMV IgG seropozytywność stwierdzona w okresie 1 roku przed HSCT 3. Pacjenci poddawani pierwszemu zabiegowi allo-HSCT (ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub pępownikowej) 4. Miano CMV DNA niewykrywalne w próbce osocza w okresie 5 dni przed randomizacją 5. W przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, stosowanie metod antykoncepcji wyszczególnionych w protokole <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci poddani allo-HSCT w przeszłości 2. Choroba CMV narządu z krańcową niewydolnością w okresie 6 miesięcy przed randomizacją 3. Potwierdzona wiremia CMV w okresie od podpisania zgody do randomizacji 4. Przyjmowanie w przebiegu 7 dni przed screeniowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania następujących leków: gancyklowir, walgancyklowir, foscarnet, acyklowir (w dawce >3200 mg/dzień lub >25 mg/kg m.c./dzień), 	<u>Pierwszorzędowy:</u> Odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV* w przebiegu 24 tygodni od przeszczepu <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> • Ponowne hospitalizacje • Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi • Infekcje oportunistyczne • Zgony • Zdarzenia niepożądane

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>walacyklowir (w dawce >3000 mg/dzień), famcyklowir (w dawce >1500 mg/dzień)**</p> <ol style="list-style-type: none"> 5. Przyjmowanie w przebiegu 30 dni przed screeningiem lub zamiar stosowania w trakcie badania cidofoviru, immunoglobulin CMV, któregośkolwiek z eksperymentalnych leków przeciwwirusowych lub terapii biologicznych przeciw CMV 6. Ciężka niewydolność wątroby lub końcowe stadium niewydolności nerek w ciągu 5 dni przed randomizacją 7. Niekontrolowana infekcja w dniu randomizacji 8. Pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji lub chorzy hemodynamicznie niestabilni w momencie randomizacji 9. Udokumentowana obecność przeciwciał anti-HIV, anti-HCV z HCV RNA lub antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) w czasie 90 dni przed randomizacją 10. Lite zmiany nowotworowe za wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub innych jeśli są poddane leczeniu 11. Ciąża lub karmienie piersią obecne lub planowane w okresie od podpisania zgody do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku 12. Pacjenci nadużywający alkoholu lub narkotyków w przebiegu ostatniego roku 13. Wszelkie choroby, terapie i nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogą zakłócać przebieg badania <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa LTV: 373 Grupa PLC: 192</p>	

* złożony punkt końcowy, na który składają się rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego oraz narządowa choroba CMV

**w badaniu dozwolone było stosowanie acyklowiru, walacyklowiru lub famcyklowiru w ramach profilaktyki zakażenia wirusem opryszczki pospolitej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca w dawkach niższych niż określone w kryteriach wykluczenia

Skróty: CMV – cytomegalowirus, allo-HSCT – allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych, LTV – letermowir, PLC – placebo, IgG – immunoglobuliny klasy G

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w aneksie A.2. AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny badania randomizowanego P001 uwzględnionego w analizie klinicznej za pomocą narzędzia Cochrane Handbook służącego do oceny ryzyka błędu systematycznego.

W ocenie analityków Agencji proces randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji zostały prawidłowo wykonane (metoda permutowanych bloków, stratyfikacja ze względu na ośrodek badawczy), co skutkuje niskim ryzykiem błędu systematycznego. Badanie zostało podwójnie zaślepienie, a placebo było identyczne z ocenianą interwencją. Oceniający wyniki również zostali zaślepieni, z wyjątkiem grupy oceniającej bezpieczeństwo, co przełożyło się na wysokie ryzyko błędu systematycznego.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego na podstawie Cochrane Handbook

Oceniany element		Ryzyko
Proces randomizacji		niskie
Ukrycie kodu alokacji		niskie
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu	niskie
	Zaślepienie oceny wyników	niskie
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu	niskie

Oceniany element	Ryzyko
Zaślepienie oceny wyników	wysokie
Kompletność danych	niskie
Selektywne raportowanie wyników	niskie
Inny czynnik	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 9 AKL wnioskodawcy):

- W badaniu P001 z podstawowej oceny skuteczności wykluczono 70 pacjentów, w związku ze stwierdzeniem u nich wirerii przed rozpoczęciem leczenia, co interpretowano jako uzyskanie punktu końcowego w momencie podania leku.
- „W badaniu Marty 2017 punkty końcowe dotyczące zgonów miały charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obarczone błędem [...]”
- „W badaniu P001 u 26% chorych konieczne było zastosowanie formy dożylniej, a zatem informacje na temat bezpieczeństwa tej postaci są ograniczone.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Postać dożylna letermowiru nie stanowi przedmiotu oceny, a wyniki uzyskane przez tych pacjentów zostały włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa.
- W badaniu P001 dozwolone było stosowanie acyklowiru, walacyklowiru lub famcyklowiru w ramach profilaktyki zakażenia wirusem opryszczki pospolitej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca w dawkach niższych niż określone w kryteriach wykluczenia. Pomimo, że żaden z ww. leków nie posiada wskazań dotyczących CMV, to niektóre badania oraz wytyczne kliniczne wskazują na ich skuteczność w profilaktyce zakażenia CMV, co może wpływać na końcowe wyniki badania P001. Według danych z badania P001, przytoczonych w raporcie CADTH 2018, ww. leki były stosowane u danego odsetka pacjentów odpowiednio z grupy LTV (N=373) i PLC (N=192): acyklowir – 311 (83,4%) i 152 (79,2%); walacyklowir – 100 (26,8%) i 47 (24,5%); famcyklowir – 9 (2,4%) i 4 (2,1%). Odsetki w poszczególnych grupach nie sumują się do 100%, ponieważ każdorazowe podanie leku było liczone jako 1, a pacjent mógł otrzymywać więcej niż jeden lek.
- Zgodnie z raportem CADTH 2018 do 14 tyg. po przeszczepie pacjenci z grupy LTV (N=373) i PLC (N=192) jako terapie towarzyszące otrzymywali: acyklowir – odpowiednio 287 (76,9%) i 139 (72,4%); foskarnet – 20 (5,4%) i 20 (10,4%); gancyklowir – 13 (3,5%) i 34 (17,7%); walacyklowir – 125 (33,5%) i 60 (31,3%); walgancyklowir – 16 (4,3%) i 45 (23,4%). Odsetki w poszczególnych grupach nie sumują się do 100%, ponieważ każdorazowe podanie leku było liczone jako 1, a pacjent mógł otrzymywać więcej niż jeden lek. Łącznie ww. leki antywirusowe otrzymywało 98% pacjentów w każdej z badanych grup. Budzi to zastrzeżenia analityków, szczególnie, że stosowanie foskarnetu, gancyklowiru lub walgancyklowiru jest jednym z kryteriów wykluczenia z badania. Możliwym jest, że ww. leki były stosowane w ramach PET, jednak dostępne dane nie pozwalają na całkowite stwierdzenie słuszności tego przypuszczenia.
- Przedmiotem oceny jest profilaktyka zakażenia CMV, a niektóre punkty końcowe (ponowne hospitalizacje, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi) mogą wystąpić już po zastosowaniu terapii wyprzedzającej (PET), która jest kolejnym etapem leczenia i gdzie stosuje się inne leki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Brak

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W związku z brakiem przesłania przez wnioskodawcę raportu z badania klinicznego P001, analitycy Agencji nie mieli możliwości zweryfikowania wszystkich wyników przedstawionych w analizie klinicznej. Analitycy odnaleźli inne dane dotyczące zgonów i ciężkich zdarzeń niepożądanych niż te przedstawione przez wnioskodawcę.
- Wnioskodawca nie przedstawił wyników dotyczących jakości życia, które zgodnie z protokołem badania P001 były oceniane oraz które zostały uwzględnione w raportach ocenianych przez NICE i przez CADTH w 2018 r.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki randomizowanego badania klinicznego P001 dotyczącego stosowania wnioskowanej technologii (LTV) w populacji docelowej. Wyniki przedstawiano dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Przeżycie

Prawdopodobieństwo zgonów

[Redacted text block]

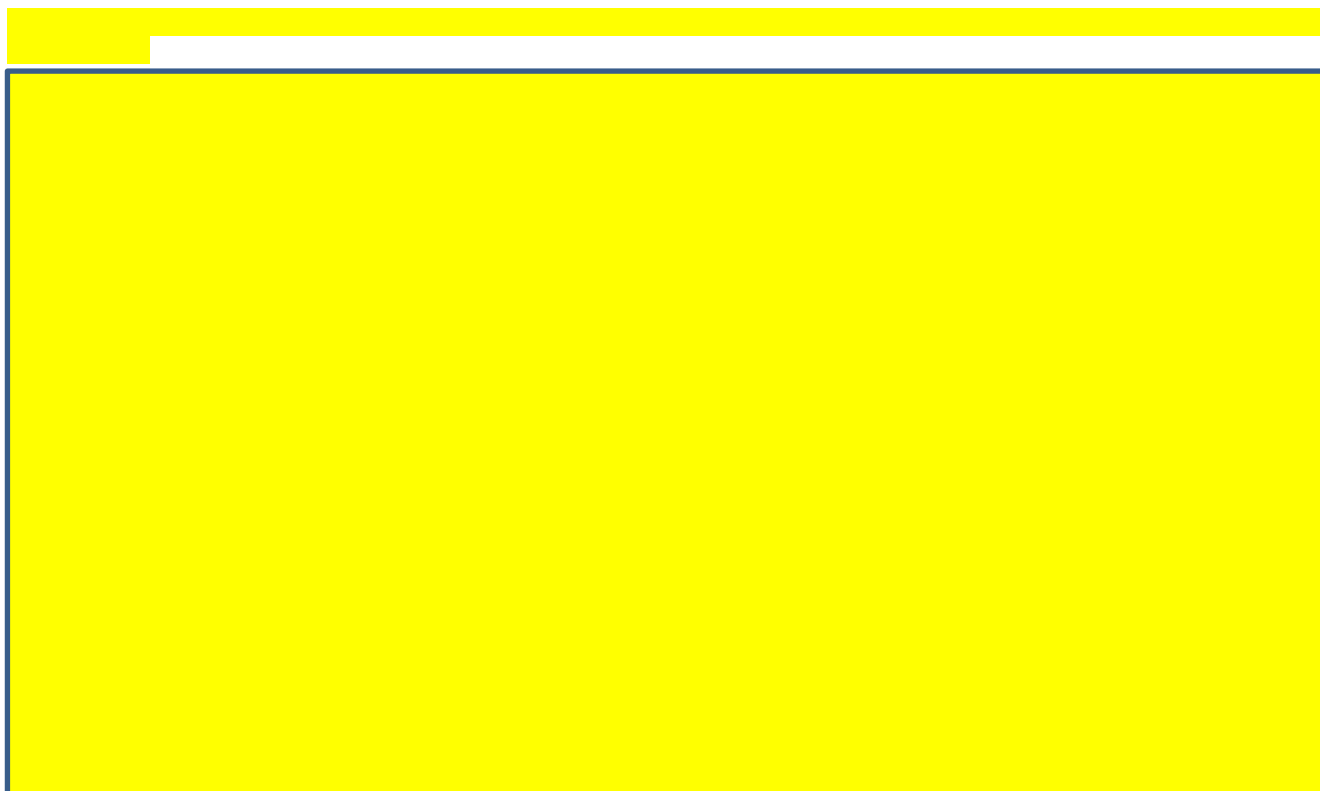
[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]



Jakość życia

Zgodnie z odnalezionym protokołem badania P001 oceniano punkty końcowe związane z jakością życia, jednak nie zostały one przedstawione przez wnioskodawcę w AKL. Jakość życia była natomiast oceniana w raportach NICE 2018 oraz CADTH 2018. Szczegółowe rezultaty przedstawiono w raporcie CADTH 2018.

Do oceny jakości życia pacjentów w badaniu P001 posłużyły dwa kwestionariusze – EQ-5D-3L oraz FACT-BMT (Functional Assessment of Cancer Therapy – Bone Marrow Transplant).

EQ-5D jest instrumentem oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, który można zastosować w szerokim zakresie warunków zdrowotnych i terapii. Pierwsza z dwóch części EQ-5D jest systemem opisowym, który klasyfikuje respondentów (w wieku ≥ 12 lat) na podstawie następujących pięciu domen: mobilności, samoopieki, zwykłych czynności, bólu lub dyskomfortu oraz lęku lub depresji. EQ-5D-3L ma trzy możliwe poziomy (1, 2 lub 3) dla każdej domeny, co oznacza odpowiednio brak problemów, jakieś problemy i skrajne problemy. Wyniki EQ-5D-index mniejsze od zera reprezentują stany zdrowotne, które są oceniane jako gorsze niż śmierć, podczas gdy wyniki 0 i 1 są przypisywane odpowiednio do stanów zdrowia oznaczonych jako "śmierć" i "doskonały stan zdrowia". Drugą część to 20 cm wizualna skala analogowa (EQ VAS), która ma punkty końcowe oznaczone jako 0 i 100, z odpowiednimi krańcami o najgorszym możliwym do wyobrażenia stanie zdrowia i najlepszym możliwym do wyobrażenia stanie zdrowia.

Zgodnie z wynikami kwestionariusza EQ-5D-3L w 48 tyg. po przeszczepie w stosunku do wartości początkowych jakość życia pacjentów w obu badanych grupach poprawiła się, jednak statystycznie istotną różnicę pomiędzy LTV a PLC zaobserwowano tylko na skali EQ-5D index.

Tabela 14. Jakość życia – wyniki kwestionariusza EQ-5D-3L (na podstawie raportu CADTH 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)		MD* (95% CI), p
		LTV (N=325)	PLC (N=170)	
EQ-5D index	48	0,164 (0,3534)	0,084 (0,3840)	0,08 (0,01; 0,15) p=0,02
EQ-5D VAS		15,7 (21,89)	13,1 (23,30)	2,60 (-1,55; 6,75) p=0,22

Skróty: LTV – letermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

FACT-BMT to narzędzie do samooceny jakości życia pacjentów, którzy otrzymali autologiczny lub allogeniczny HSCT w celu leczenia schorzeń hematologicznych. FACT-BMT zawiera 47 pytań mierzących następujące domeny: samopoczucie fizyczne, samopoczucie społeczne lub rodzinne, samopoczucie emocjonalne, samopoczucie funkcjonalne i dodatkowe obawy związane ze stanem klinicznym pacjenta. Każde pytanie jest punktowane w skali Likerta, która zawiera się w granicach od 0 do 4 (0 = wcale, 1 = troszkę, 2 = trochę, 3 = całkiem sporo, 4 = bardzo dużo). Łączna liczba punktów możliwa do uzyskania na skali to 0-164, gdzie wyższa wartość oznacza lepszą jakość życia. Zgodnie z informacjami przytoczonymi w raporcie CADTH 2018 za klinicznie istotną zmianę można uznać zmianę o 2-3 punkty na skali FACT-BMT.

Zgodnie z wynikami kwestionariusza FACT-BMT jakość życia pacjentów w obu badanych grupach poprawiła się istotnie klinicznie w 48 tyg. po przeszczepie w stosunku do wartości początkowych, a poprawa jakości życia w grupie LTV była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC.

Tabela 15. Jakość życia – wyniki kwestionariusza FACT-BMT (wyniki z raportu CADTH 2018)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)		LTV vs PLC MD* (95% CI) p=0,035
		LTV (N=325)	PLC (N=170)	
Skala punktowa FACT-BMT	48	10,0 (18,36)	5,8 (25,42)	

Skróty: LTV – letermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

Istotne klinicznie punkty związane z przebiegiem choroby

Klinicznie istotna infekcja CMV

W badaniu P001 złożony punkt końcowy klinicznie istotna infekcja CMV ogółem, definiowany jako rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego (PET) lub narządowa choroba CMV, był oceniany w 24 tyg. po przeszczepie. W grupie pacjentów leczonych letermowirem było istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w porównaniu do grupy placebo. Istotność statystyczna złożonego punktu wynika z istotności statystycznej rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego, ponieważ dla drugiej składowej nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – ocena klinicznie istotnej infekcji CMV (wyniki badania P001)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)	NNT* (95% CI)
Klinicznie istotna infekcja CMV ogółem	24	57/325 (17,5)	71/170 (41,8)	0,42 (0,31; 0,56)	5 (4;7)
1) Rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego		52/325 (16,0)	68/170 (40,0)	0,40 (0,29; 0,55)	5 (4;7)
2) Narządowa choroba CMV		5/325 (1,5)	3/170 (1,8)	0,87 (0,21; 3,60)	-

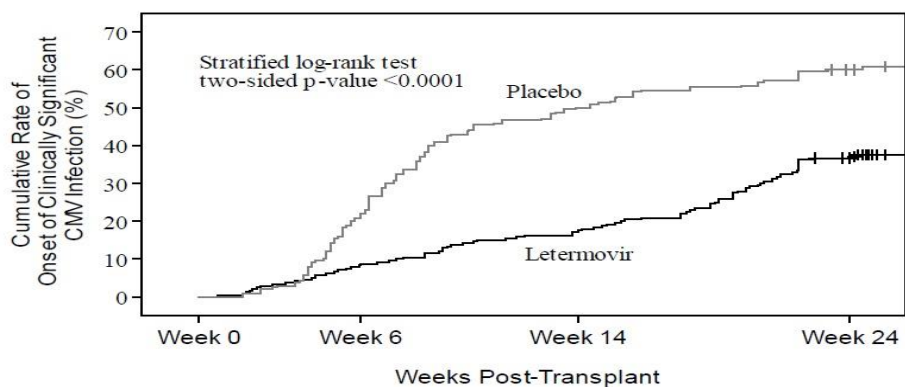
Skróty: CMV – cytomegalowirus, LTV – letermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

W analizie metodą Kaplana-Meiera badano prawdopodobieństwo wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV z podziałem na jej składowe. Wykazano, że zastosowanie LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (p<0,0001).

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	Zmiana względem wartości początkowej Średnia (SD)		LTV vs PLC MD* (95% CI) p=0,035
		LTV (N=325)	PLC (N=170)	
Skala punktowa FACT-BMT	48	10,0 (18,36)	5,8 (25,42)	

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV



Ponowne hospitalizacje



Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi

Infekcje oportunistyczne

W badaniu P001 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LTV a PLC odnośnie ryzyka wystąpienia zakażeń oportunistycznych ogółem ani w podziale ze względu na wywołujący je czynnik etiologiczny w okresie 48 tyg. po przeszczepie, chociaż odsetek pacjentów, u których wystąpiły infekcje oportunistyczne ogółem, [redacted], bakteryjne i wirusowe był wyższy w grupie letermowiru niż w grupie placebo.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności – ocena ryzyka wystąpienia infekcji oportunistycznych (wyniki badania P001)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)
Infekcje oportunistyczne				
Ogółem	48	143/325 (44,0)	72/170 (42,4)	1,04 (0,84; 1,29)
[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bakteryjne		97/325 (29,8)	45/170 (26,5)	1,13 (0,83; 1,52)
Grzybicze		34/325 (10,5)	20/170 (11,8)	0,89 (0,53; 1,50)
Wirusowe		71/325 (21,8)	36/170 (21,2)	1,03 (0,72; 1,47)

Skróty: LTV – letermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zgony

W badaniu P001 w 24 tyg. od przeszczepu nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku zgonów raportowanych pomiędzy grupami LTV a PLC. Odsetek zgonów był mniejszy w grupie LTV niż w grupie PLC (16,4% vs 19,8%).

Dane dotyczące zgonów (zgony raportowane jako zdarzenia niepożądane) zostały zaczerpnięte z suplementu do badania P001 odnalezione przez analityków w Internecie. Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił inne dane liczbowe dotyczące zgonów. W związku z brakiem możliwości weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników zdecydowano się przedstawić dane opublikowane, zbieżne z raportem CADTH 2018.

Dane przedstawione w tabeli poniżej dotyczą populacji bezpieczeństwa (safety population).

Tabela 21. Analiza bezpieczeństwa – zgony (badanie P001)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)
Zgon	24	61/373 (16,4)	38/192 (19,8)	0,83 (0,57; 1,19)

Skróty: LTV – letermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

Zdarzenia niepożądane

W grupie LTV istotnie statystycznie niższe niż w grupie PLC było ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (wyniki na granicy istotności statystycznej), jak również ryzyko przerwania profilaktyki z powodu zdarzeń niepożądanych. Dla pozostałych punktów końcowych nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Dane dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych zostały zaczerpnięte z suplementu do badania P001 odnalezione przez analityków w Internecie. Wnioskodawca w analizie klinicznej przedstawił inne dane liczbowe dotyczące ciężkich zdarzeń niepożądanych. W związku z brakiem możliwości weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę wyników zdecydowano się przedstawić dane opublikowane.

Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa – ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem (badanie P001)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)	NNT (95% CI)
DR-SAEs	24	3/373 (0,8)	3/192 (1,6)	0,51 (0,10; 2,53)	-
DR-AEs		63/373 (16,9)	23/192 (12,0)	1,41 (0,90; 2,20)	-
SAEs		193/373 (51,7)	109/192 (56,8)	0,91 (0,78; 1,07)	-
AEs		365/373 (97,9)	192/192 (100,0)	0,98 (0,96; 0,99)	47 (28;149)
Przerwanie leczenia z powodu DR-SAEs		3/373 (0,8)	3/192 (1,6)	0,51 (0,10; 2,53)	-
Przerwanie leczenia z powodu DR-AEs		18/373 (4,8)	7/192 (3,6)	1,32 (0,56; 3,11)	-
Przerwanie leczenia z powodu SAEs		35/373 (9,4)	27/192 (14,1)	0,67 (0,42; 1,07)	-
Przerwanie leczenia z powodu AEs		72/373 (19,3)	98/192 (51,0)	0,38 (0,29; 0,49)	4 (3;5)

Skróty: AEs – zdarzenia niepożądane, DR-AEs – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane, DR-SAEs – ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, LTV – letermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

W analizie poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych w 3 przypadkach zaobserwowano różnice istotne statystycznie. Warto zwrócić uwagę, że w grupie LTV ryzyko wystąpienia zaburzeń serca było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC. Dla pozostałych rodzajów zdarzeń w grupie LTV ryzyko było istotnie statystycznie niższe.

Szczegółową charakterystykę przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa – ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych (badanie P001)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	24	18/373 (4,8)	6/192 (3,1)	1,54 (0,62; 3,83)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		17/373 (4,6)	7/192 (3,6)	1,25 (0,53; 2,96)
Zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania		16/373 (4,3)	10/192 (5,2)	0,82 (0,38; 1,78)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		5/373 (1,3)	4/192 (2,1)	0,64 (0,17; 2,37)
Zaburzenia układu immunologicznego		44/373 (11,8)	31/192 (16,1)	0,73 (0,48; 1,12)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)
Infekcje i infestacje		93/373 (24,9)	47/192 (24,5)	1,02 (0,75; 1,38)
Obrażenia, zatrucia i powikłania proceduralne		8/373 (2,1)	9/192 (4,7)	0,46 (0,18; 1,17)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		48/373 (12,9)	28/192 (14,6)	0,88 (0,57; 1,36)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		13/373 (3,5)	14/192 (7,3)	0,48 (0,23; 0,996)
Zaburzenia układu oddechowego		12/373 (3,2)	8/192 (4,2)	0,77 (0,32; 1,86)
Choroba żylna-zatorowa		5/373 (1,3)	3/192 (1,6)	0,86 (0,21; 3,55)

Skróty: LTV – Ietermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa – ryzyko zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów (badanie P001)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)	NNT/NNH*
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego					
Ogółem	16	98/373 (26,3)	51/192 (26,6)	0,99 (0,74; 1,32)	-
Zaburzenia serca					
Ogółem	16	47/373 (12,6)	12/192 (6,3)	2,02 (1,10; 3,71)	NNH=16 (9;65)
Zaburzenia okulistyczne					
Ogółem	16	62/373 (16,6)	32/192 (16,7)	1,00 (0,68; 1,47)	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe					
Ogółem	16	261/373 (70,0)	129/192 (67,2)	1,04 (0,92; 1,17)	-
Ból brzucha		44/373 (11,8)	18/192 (9,4)	1,26 (0,75; 2,12)	-
Zaparcia		27/373 (7,2)	20/192 (10,4)	0,69 (0,40; 1,21)	-
Biegunka		97/373 (26,0)	47/192 (24,5)	1,06 (0,79; 1,44)	-
Nudności		99/373 (26,5)	45/192 (23,4)	1,13 (0,83; 1,54)	-
Wymioty		69/373 (18,5)	26/192 (13,5)	1,37 (0,90; 2,07)	-
Zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania					
Ogółem	16	211/373 (56,6)	100/192 (52,1)	1,09 (0,92; 1,28)	-
Zmęczenie		50/373 (13,4)	21/192 (10,9)	1,23 (0,76; 1,98)	-
Zapalenie błony śluzowej		46/373 (12,3)	24/192 (12,5)	0,99 (0,62; 1,57)	-
Obrzęki obwodowe		54/373 (14,5)	18/192 (9,4)	1,54 (0,93; 2,56)	-
Gorączka		77/373 (20,6)	43/192 (22,4)	0,92 (0,66; 1,28)	-
Zaburzenia układu immunologicznego					
Ogółem	16	153/373 (41,0)	80/192 (41,7)	0,98 (0,80; 1,21)	-
GVHD		146/373 (39,1)	74/192 (38,5)	1,02 (0,82; 1,26)	-
Infekcje i infestacje					
Ogółem	16	241/373 (64,6)	139/192 (72,4)	0,89 (0,80; 1,001)	-
Zakażenie CMV		31/373 (8,3)	88/192 (45,8)	0,18 (0,13; 0,26)	NNT=3 (3;4)
Obrażenia, zatrucia i powikłania proceduralne					
Ogółem	16	42/373 (11,3)	27/192 (14,1)	0,80 (0,51; 1,26)	-
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych					

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)	RR* (95% CI)	NNT/NNH*
Ogółem	16	133/373 (35,7)	60/192 (31,3)	1,14 (0,89; 1,47)	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					
Ogółem	16	134/373 (35,9)	63/192 (32,8)	1,09 (0,86; 1,40)	-
Obniżenie apetytu		38/373 (10,2)	22/192 (11,5)	0,89 (0,54; 1,46)	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					
Ogółem	16	121/373 (32,4)	57/192 (29,7)	1,09 (0,84; 1,42)	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)					
Ogółem	16	39/373 (10,5)	17/192 (8,9)	1,18 (0,69; 2,03)	-
Zaburzenia układu nerwowego					
Ogółem	16	137/373 (36,7)	64/192 (33,3)	1,10 (0,87; 1,40)	-
Ból głowy		52/373 (13,9)	18/192 (9,4)	1,49 (0,90; 2,47)	-
Zaburzenia psychiatryczne					
Ogółem	16	78/373 (20,9)	30/192 (15,6)	1,34 (0,91; 1,96)	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					
Ogółem	16	81/373 (21,7)	46/192 (24,0)	0,91 (0,66; 1,24)	-
Ostre uszkodzenie nerek		36/373 (9,7)	25/192 (13,0)	0,74 (0,46; 1,20)	-
Zaburzenia układu oddechowego					
Ogółem	16	147/373 (39,4)	71/192 (37,0)	1,07 (0,85; 1,33)	-
Kaszel		53/373 (14,2)	20/192 (10,4)	1,36 (0,84; 2,21)	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					
Ogółem	16	179/373 (48,0)	80/192 (41,7)	1,15 (0,94; 1,40)	-
Wysypka		76/373 (20,4)	41/192 (21,4)	0,95 (0,68; 1,34)	-
Zaburzenia układu krążenia					
Ogółem	16	69/373 (18,5)	40/192 (20,8)	0,89 (0,63; 1,26)	-
Nadciśnienie		31/373 (8,3)	21/192 (10,9)	0,76 (0,45; 1,29)	-

Skróty: LTV – Ietermowir, PLC – placebo

* obliczenia analityków Agencji

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, które spełniałyby kryteria włączenia obrane przez wnioskodawcę.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL Prevymis

W ChPL Prevymis nie wymieniono działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$).

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) należą: nudności, biegunka, wymioty.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Prevymis

Interakcje z lekami

Produkt leczniczy Prevymis należy stosować ostrożnie z produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanyl, fentanyl i chinidyna), ponieważ jednoczesne stosowanie może spowodować zwiększenie stężenia substratów CYP3A w osoczu. Zaleca się uważną obserwację i (lub) modyfikację dawki przyjmowanych jednocześnie substratów CYP3A. Przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru, a także po zmianie drogi podawania letermowiru, zaleca się zwiększone monitorowanie cyklosporyny, takrolimusu, syrolimusu.

Letermowir jest umiarkowanym induktorem enzymów i transporterów. Indukcja może spowodować zmniejszenie stężeń w osoczu niektórych metabolizowanych i transportowanych produktów leczniczych. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych (TDM, ang. *therapeutic drug monitoring*) worykonazolu i fenytoiny. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabigatranu, ze względu na ryzyko zmniejszonej skuteczności dabigatranu.

Letermowir może powodować zwiększenie stężeń w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OATP1B1/3, takich jak wiele statyn.

Substancje pomocnicze

Prevymis zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

URPL

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej URPL.

EMA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej EMA.

FDA

Wnioskodawca oraz analitycy Agencji nie odnaleźli materiałów dot. bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji na stronie internetowej FDA.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess 10 stycznia 2019 r. odnaleziono dane na temat 70 zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia preparatem Prevymis (letermowir). Najczęstsze zgłoszenia dotyczyły zaburzeń wyników badań (27); zaburzeń układu immunologicznego (21); urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (19) oraz zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania* (18).

Baza ADRR

Analitycy Agencji dokonali również wyszukiwania zgłoszeń dot. zdarzeń niepożądanych w bazie ADRR. Odnaleziono informację o 61 zgłoszeniach. Najczęstsze zgłoszenia dotyczyły zakażeń i zarażeń (13); zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania* (10); urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (10) oraz zaburzeń wyników badań (7).

*lek dostępny jest również w formie dożylniej i dlatego prawdopodobnie występowały stany w miejscu podania

4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej leku Prevymis w profilaktyce reaktywacji wirusa CMV u pacjentów po allo-HSCT. Obecnie w Polsce w zapobieganiu chorobie CMV refundowany jest walgancyklowir, jednak rutynowa profilaktyka tym lekiem nie jest rekomendowana z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa, [redacted]. Z tego względu jako komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy przyjęto brak leczenia przyczynowego/placebo, co w opinii analityków jest zasadne.

U pacjentów poddanych zabiegowi allo-HSCT istotną kwestią jest zapobieganie namnażania się wirusa CMV, które może prowadzić do komplikacji narządowych i konieczności zastosowania dodatkowej terapii. W zakresie złożonego punktu końcowego jakim była klinicznie istotna infekcja CMV, definiowana jako rozpoczęcie leczenia

wyprzedzającego (PET) lub narządowa choroba CMV, wykazano istotną statystycznie przewagę letermowiru w porównaniu z placebo, przy czym istotność statystyczna złożonego punktu wynikała przede wszystkim z mniejszego ryzyka rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego w 24. tygodniu w grupie LTV niż w grupie PLC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła narządowa choroba CMV w 24. tygodniu był niski zarówno w grupie LTV (1,5% pacjentów) jak i w grupie PLC (1,8% pacjentów). Wynik taki może sugerować (na co zwracano uwagę również w CADTH 2018), że zastosowanie letermowiru w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko zastosowania antywirusowej terapii wyprzedzającej, która najczęściej prowadzona jest za pomocą gancyklowiru o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa. W rekomendacji CADTH 2018 zwracano jednak również uwagę, że na wykresie Kaplana-Meiera można zaobserwować wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpiła klinicznie istotna infekcja CMV po zakończonym leczeniu (między 14. a 24. tygodniem obserwacji), co implikuje niepewność dotyczącą czasu trwania efektu leczenia letermowirem.

Warto jednak pamiętać, że analiza śmiertelności miała w badaniu P001 charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obciążone błędem. Zwracano na to uwagę również w raportach CADTH 2018 i w NICE 2018.

Z analizy klinicznej wynika ponadto, że terapia LTV

Zgodnie z wynikami kwestionariusza EQ-5D-3L w 48 tyg. po przeszczepie w stosunku do wartości początkowych jakość życia pacjentów w obu badanych grupach poprawiła się, jednak statystycznie istotną różnicę pomiędzy LTV a PLC zaobserwowano tylko na skali EQ-5D index. Jakość życia mierzona wg. kwestionariusza FACT-BMT pacjentów w obu badanych grupach poprawiła się istotnie klinicznie w 48 tyg. po przeszczepie w stosunku do wartości początkowych, a poprawa jakości życia w grupie LTV była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC.

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu P001 raportowano zgony oraz zdarzenia niepożądane. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku zgonów pomiędzy grupami, natomiast odsetek zgonów był mniejszy w grupie LTV niż w grupie PLC (16% vs 20%). Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było znamienne statystycznie niższe w grupie LTV niż PLC, jednak ryzyko wystąpienia zaburzeń serca w grupie LTV było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC.

Do ograniczeń analizy klinicznej należy zastosowanie u części pacjentów w trakcie badania formy doustnej leku, która nie stanowi przedmiotu oceny, a wyniki tych pacjentów zostały uwzględnione w analizie skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto u pacjentów dozwolone było stosowanie acyklowiru, walacyklowiru lub famcyklowiru w ramach profilaktyki zakażeń wirusem opryszczki pospolitej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca, co może skutkować zmianą aktywności wirusa CMV i tym samym wpływać na końcowe wyniki badania. Zastrzeżenia analityków budzi również stosowanie przez pacjentów leków wymienionych w kryteriach wykluczenia z badania (foskarnet, gancyklowir, walgancyklowir) do 14 tyg. po przeszczepie, a także fakt, że niektóre z punktów końcowych (ponowne hospitalizacje, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi) mogą wystąpić już po zastosowaniu terapii wyprzedzającej (PET), podczas gdy ocenie podlega profilaktyka zakażenia CMV.

Duże ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi fakt, że analitycy Agencji nie mieli możliwości zweryfikowania wszystkich wyników przedstawionych w analizie klinicznej w związku z brakiem przesłania przez wnioskodawcę raportu z badania klinicznego P001. Część danych została zweryfikowana na podstawie suplementu do badania P001 odnalezionego przez analityków w Internecie oraz na podstawie danych przedstawionych w rekomendacji CADTH 2018 dla leku Prevymis.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności produktu leczniczego Prevymis (letermowir) we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, tj. w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. letermowir (LTV) porównano z brakiem aktywnej profilaktyki zakażenia CMV.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy na podstawie danych z badania klinicznego dla 48-tygodniowego okresu obserwacji.

Dyskontowanie

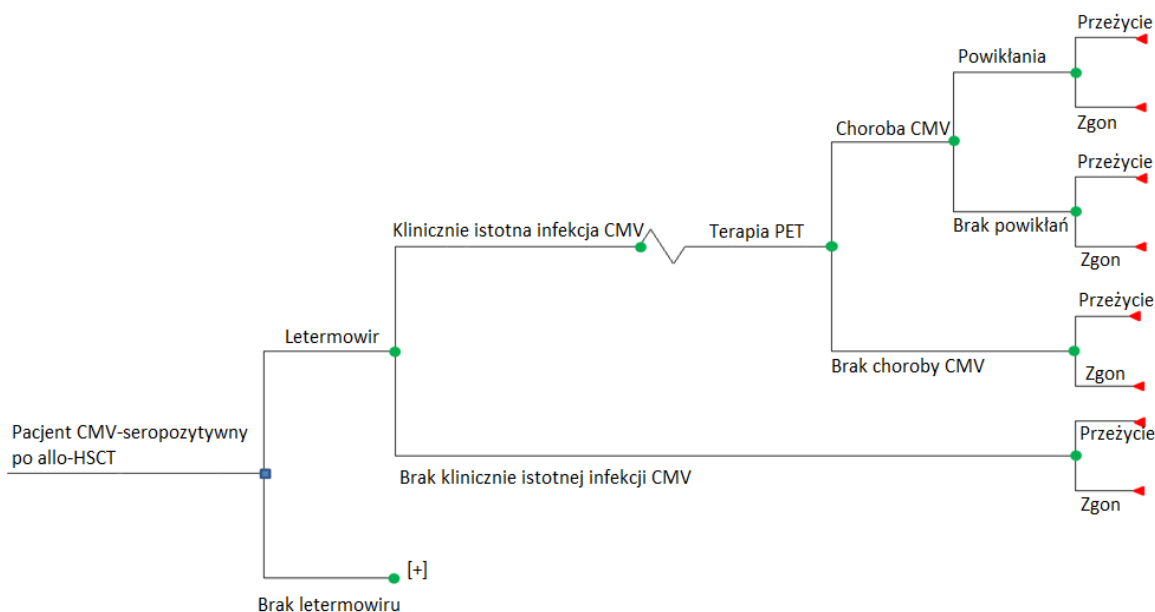
W analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Model

W AE wykorzystano model globalny wnioskodawcy (który był wcześniej wykorzystany przy analizach dla brytyjskiej agencji NICE oraz kanadyjskiej agencji CADTH) wykonany w programie Microsoft Excel i dostosowany do warunków polskich. W strukturze modelu odzwierciedlono symulację rozwoju zakażenia CMV. Pacjenci wchodzący do drzewa decyzyjnego mogą zostać poddani profilaktyce CMV letermowirem lub nie być leczeni żadnym innym preparatem. Na kolejnych etapach uwzględniono możliwości wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (definiowanej jako rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego), rozwinięcia choroby CMV oraz wystąpienia powikłań tej choroby (infekcja bakteryjna, zakażenie grzybicze czy choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GVHD)). W modelu uwzględniono również możliwość wystąpienia ponownej hospitalizacji związanej z CMV oraz zgonu z dowolnej przyczyny.

Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę modelu wnioskodawcy.

Rysunek 6. Struktura modelu wnioskodawcy (źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy)



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Model wnioskodawcy uwzględnia następujące parametry wejściowe określone na podstawie badania Marty 2017, którego charakterystykę przedstawiono w analizie klinicznej:

- początkowy wiek pacjentów - [redacted],
- odsetek mężczyzn wśród osób chorych - [redacted]
- średnia liczba dni od przeszczepu do rozpoczęcia podawania LTV - [redacted]
- średnia długość terapii LTV - [redacted], w tym:
 - [redacted] - podanie LTV w formie dożyłnej,
 - [redacted] - podanie LTV w formie doustnej.

Średnią długość hospitalizacji związanej z przeszczepieniem HSCT wyznaczono zgodnie ze statystykami NFZ za 2017 rok w ramach Jednorodnych Grup Pacjentów na poziomie 38,3 dni. [redacted]

Biorąc pod uwagę, przyjęty na podstawie badania Marty 2017, średni czas od momentu przeszczepu do rozpoczęcia podawania letermowiru ([redacted]), pacjent w modelu będzie leczony LTV przez [redacted] w ramach hospitalizacji, natomiast później w trybie ambulatoryjnym LTV będzie podawany doustnie średnio przez [redacted]

Skuteczność kliniczna

W analizie uwzględniono wyniki uzyskane w badaniu Marty 2017. W przypadku punktów końcowych: klinicznie istotna infekcja CMV, rozwój choroby CMV oraz zgon z dowolnej przyczyny prawdopodobieństwo zostało wyznaczone na podstawie krzywych Kaplana-Meiera. Częstość ponownych hospitalizacji związanych z CMV, zakażeń oportunistycznych (bakteryjnych lub grzybiczych) oraz choroby GVHD raportowano w 14., 24. i 48 tygodniu leczenia, natomiast odsetki pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV oraz pacjentów, u których nastąpił rozwój choroby CMV raportowano jedynie w 14. i 24. tygodniu. W związku z tym wnioskodawca przyjął założenie, że odsetki te w 48. tyg. będą takie same jak w 24. tygodniu.

Ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianej technologii, w modelu w horyzoncie czasowym dłuższym niż 1 rok uwzględniono jedynie śmiertelność pacjentów. Wyznaczono ją na podstawie prawdopodobieństw zgonu populacji ogólnej oraz współczynników RR dla pacjentów po przeszczepach allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. Współczynniki RR przyjęto, w zależności od choroby będącej wskazaniem do przeszczepu, na podstawie badania Wingard 2011. Badanie to przedstawia długoterminowe przeżycie pacjentów po przeszczepie allo-HSCT, ujętych w międzynarodowym rejestrze CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). Ponieważ do badania tego włączano pacjentów

bez względu na wiek, wnioskodawca przeprowadził przeliczenie współczynników RR dla populacji pacjentów dorosłych. Wykorzystano do tego celu mnożniki¹ wyznaczone na podstawie badań Andersen 1999 i Bhatia 2007, w których prezentowano wyniki w zależności od wieku.

W badaniu Wingard 2011 uwzględniono jedynie pacjentów, u których od wykonania przeszczepu minęło od 2 do 15 lat. W analizie podstawowej wnioskodawcy, współczynniki śmiertelności po pierwszym roku przyjęto takie same jak w roku drugim, natomiast dla lat >15 przyjęto średnie wartości współczynników z lat 10-15 (ważone częstością wykonywania zabiegów HSCT w zależności od pierwotnej choroby, która była wskazaniem do przeszczepu). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze z przyjęciem średnich współczynników z lat 2-15 oraz współczynników tożsamyh z populacją ogólną.

Uwzględnione koszty

Wnioskodawca w modelu uwzględnił następujące koszty:

- koszty leków,
- koszty monitorowania,
- koszty terapii wyprzedzającej,
- koszty związane z efektami zdrowotnymi:
 - koszt leczenia choroby CMV,
 - koszt rehospitalizacji związanej z CMV,
 - koszt leczenia zakażeń oportunistycznych,
 - koszt leczenia GVHD,

Koszt leku Prevymis przyjęto na podstawie ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę zakładając, że lek ten będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej, na zasadzie odpłatności ryczałtowej. We wniosku refundacyjnym nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że koszt podawania letermowiru w ramach leczenia szpitalnego będzie się zawierał w kosztach hospitalizacji, w związku z tym jako dodatkowy wydatek dla płatnika publicznego uwzględniono tylko koszt LTV stosowanego ambulatoryjnie.

Dawkowanie letermowiru przyjęto wg ChPL Prevymis (240 mg lub 480 mg dziennie), w zależności czy pacjent równocześnie otrzymuje cyklosporynę (mniejsza dawka LTV) czy nie (większa dawka LTV).

Koszty tych leków uwzględniono w ramach kosztów hospitalizacji (ze względu na sposób rozliczania JGP), które oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących średniego kosztu hospitalizacji dla powikłań infekcyjnych u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu) >3 dni i <4 dni².

Średni dzienny koszt leku określono na podstawie danych sprzedażowych (wg portalu <http://www.ikarpro.pl>) oraz wg Obwieszczenia MZ z dn. 29 sierpnia 2018 r.

Do obliczenia kosztu monitorowania wykorzystano koszt (271 zł) wizyty monitorującej wg Zarządzenia Prezesa NFZ nr 22/2018/DSOZ oraz liczbę wizyt monitorujących po allo-HSCT (16-24 wizyty w I roku i po 4 wizyty w dalszych latach), którą przyjęto wg analizy ekonomicznej leku Ponatynib (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Jako koszt leczenia choroby CMV wnioskodawca przyjął koszt leczenia terapią wyprzedzającą, ze względu brak możliwości oszacowania kosztów powikłań związanych z wystąpieniem choroby. Założenie to obniża łączne koszty związane z leczeniem PET, jest więc podejściem konserwatywnym, ponieważ liczba wystąpień choroby

¹ mnożnik stanowił iloraz RR pacjentów dorosłych oraz RR wszystkich pacjentów w badaniu

² Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 119/2017/DSOZ

CMV jest wyższa w ramieniu komparatora. Koszty rehospitalizacji, leczenia zakażeń oportunistycznych oraz choroby GVHD (przeszczep przeciw gospodarzowi) przyjęto wg danych NFZ dotyczących Jednorodnych Grup Pacjentów (Zarządzenia Prezesa NFZ nr 119/2017/DSOZ).

Użyteczności stanów zdrowia

W pierwszym roku horyzontu czasowego w modelu przyjęto użyteczności stanów zdrowia na podstawie danych z pełnego raportu z badania klinicznego Marty 2017 uwzględnionego w analizie klinicznej. Wartość użyteczności dla pacjentów leczonych letermowirem wyniosła [redacted], natomiast dla pacjentów w ramieniu placebo - [redacted].

W celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia u pacjentów CMV-seropozytywnych, po 1. roku od przeszczepu allo-HSCT, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazie PubMed, ale nie odnalazł publikacji z danymi na temat jakości życia takich pacjentów. W związku z tym w analizie przyjęto wartości użyteczności dla pacjentów po przeszczepie allo-HSCT, ale bez względu na występowanie CMV-seropozytywności. W ramach analizy podstawowej, w obu ramionach, uwzględniono jakość życia holenderskich pacjentów biorących udział w badaniu Leunis 2014 na poziomie 0,820, natomiast w ramach analizy wrażliwości przyjęto użyteczność na poziomie 0,750, z japońskiego badania opisanego w publikacjach Kurosawa 2015 i Kurosawa 2016.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	LTV	Brak leczenia	LTV	Brak leczenia
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

Skróty: LTV - letermowir

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie letermowiru w porównaniu do braku leczenia jest [redacted] zarówno z perspektywy NFZ jak i z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta). Oszacowany ICUR dla porównania letermowir vs brak leczenia wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie: 139 953 zł/QALY).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na fakt, że dnia 31 października 2018 r. doszło do zmiany wysokości progu opłacalności, w niniejszej części odstąpiono od przedstawienia oszacowań wnioskodawcy przeprowadzonych względem poprzednio obowiązującego progu. Analitycy Agencji przeprowadzili w tym zakresie obliczenia własne, których wyniki zaprezentowano poniżej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted] dla opakowania 240 mg oraz [redacted] dla opakowania 480 mg, a z perspektywy wspólnej [redacted] dla opakowania 240 mg oraz [redacted] dla opakowania 480 mg. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

³ 139 953 zł/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził zarówno jednokierunkową (deterministyczną) analizę wrażliwości, jak i analizę probabilistyczną, w ramach których testował wpływ zmiany wybranych parametrów na wyniki analizy.

W poniżej tabeli przedstawiono wyniki 16 wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości wraz z ich wpływem na wartość ICUR. Pogrubioną czcionką zaznaczono scenariusze mające największy wpływ na uzyskiwane wyniki.

Zarówno z perspektywy NFZ jak i perspektywy wspólnej największy wzrost wartości ICUR powoduje:

- przyjęcie 48-tygodniowego horyzontu czasowego,

natomiast największy spadek wartości ICUR powoduje:

- przyjęcie scenariusza, w którym nie uwzględniono dyskontowania kosztów ani efektów zdrowotnych.

W ramach niektórych scenariuszy wzrost ICUR jest na tyle duży, że [redacted]. Dzieje się tak w przypadku:

- przyjęcia 48-tygodniowego horyzontu czasowego;
- przyjęcia nieskorygowanych wartości RR (Wingard 2011);
- przyjęcia prawdopodobieństwa zgonu po 1 roku od allo-HSCT wg danych Haematological Malignancy Research Network (dane HMRN agencja NICE uznała za bliższe praktyce klinicznej w Wlk. Brytanii);
- przyjęcia odsetka pacjentów stosujących cyklosporynę na poziomie [redacted].

Dokładne informacje na temat scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - wartości ICUR

Wariant	ICUR [zł/QALY] dla porównania LTV vs PLC	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Dyskontowanie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	[redacted]	[redacted]
Horyzont czasowy 48 tygodni	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie nieskorygowane wartości RR z badania Wingard 2011	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie alternatywnych współczynników RR dla poszczególnych jednostek chorobowych z badań Andersen 1999, Socie 1999, Goldman 2010, van Gelder 2017	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie współczynników RR dla lat >15 po przeszczepie równych współczynnikom w populacji ogólnej	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie wartości współczynników RR dla lat >15 jako średniej wartości współczynników RR z lat 1-15 po allo-HSCT	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie prawdopodobieństwa zgonu po 1 roku od allo-HSCT wg danych HMRN	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie jakości życia po 1 roku od allo-HSCT wg badania Kurosawa 2015/2016	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę [redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę [redacted]	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie kosztu leczenia zakażeń oportunistycznych wg grupy S57 - Inne choroby wirusowe	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie kosztu leczenia zakażeń oportunistycznych wg grupy S60 - Choroby zakaźne niewirusowe	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie kosztu leczenia GVHD wg kosztu grupy „Przewlekłe odrzucanie przeszczepu lub przewlekła choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie (diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu)”	[redacted]	[redacted]

Wariant	ICUR [zł/QALY] dla porównania LTV vs PLC	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Przyjęcie kosztu leczenia GVHD wg kosztu grupy „Ostre sterydooporne odrzucanie przeszczepu lub ostra choroba przeszczep przeciw gospodarzowi - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia od wykonania przeszczepu”	██████████	██████████
Przyjęcie kosztu leczenia zakażeń oportunistycznych i kosztu GVHD na poziomie 0 zł	██████████	██████████

Skróty: HMRN - Haematological Malignancy Research Network, GVHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft Versus Host Disease)

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

Zgodnie z danymi z modelu, wnioskodawca przeprowadził 10 000 symulacji. Z uwagi na fakt, że dnia 31 października 2018 r. doszło do zmiany wysokości progu opłacalności, analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia korzystając z modelu wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej w oparciu o aktualnie obowiązujący próg opłacalności. Ze względu na nieznaczne różnice w wynikach analizy między perspektywą NFZ i wspólną, w niniejszej AWA ograniczono się jedynie do przedstawienia wyników z perspektywy płatnika publicznego.

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z ██████████ ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych. Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie z kosztami wyższymi od komparatora wynosi ██████████.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności (139 953 zł/QALY) technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo (tj. wyniki znajdują się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. ██████████. Przeprowadzona analiza wykazała również, że oceniana technologia jest mniej skuteczna i droższa (zdominowana) w ok. ██████████.

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

Rysunek 7. Wyniki analizy probabilistycznej (PSA) - letermowir vs brak leczenia



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę płatka publicznego oraz wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy klinicznej przeprowadził przegląd systematyczny dowodów dot. oceny porównawczej skuteczności wnioskowanej interwencji i komparatorów.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto dożywny horyzont czasowy, a w ramach analizy wrażliwości testowano 48-tygodniowy okres horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Ze względu na fakt iż horyzont czasowy analizy przekracza 1 rok, uwzględniono dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	Przyjmując wartości użyteczności w I roku analizy, wnioskodawca skorzystał z wyników ujętych w oryginalnym modelu (opublikowane w pełnym raporcie z badania klinicznego). W celu odnalezienia wartości użyteczności w kolejnych latach po przeszczepie, wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny literatury (ostatecznie uwzględnił wartości użyteczności z badania Leunis 2014 przeprowadzonego wśród pacjentów bez względu na występowanie CMV seropozytywności).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór analizy kosztów użyteczności dla porównania LTV vs BSC jako techniki analitycznej, jest zasadny ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem.

W analizie przyjęto dożywny horyzont czasowy. Przyjęcie takiego okresu jest zdaniem analityków zasadne, aczkolwiek warto zwrócić uwagę, że długość horyzontu jest czynnikiem w największym stopniu wpływającym na wnioskowanie z analizy. Skrócenie tego okresu powoduje znaczny wzrost ICUR dla porównania letermowir vs placebo, ze względu na fakt, iż koszty, które generuje terapia ocenianą technologią w przyjętym modelu, są największe na początku horyzontu czasowego.

Ważnym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii. W związku z tym wnioskodawca wykonał jedynie uproszczone modelowanie dla lat >1 od wykonania przeszczepu allo-HSCT. Obejmuje ono uwzględnienie parametrów przyjętych w 48. tygodniu analizy, a zmianie ulega jedynie prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów żyjących na koniec tego okresu obserwacji. Prawdopodobieństwo to przyjęto na podstawie śmiertelności populacji ogólnej w Polsce oraz pacjentów po allo-HSCT.

Wśród ograniczeń należy również wymienić uwzględnienie w modelu parametrów, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (rozwoj choroby GVHD, zakażenia oportunistyczne i zgonu). Nie wyjaśniono również dlaczego jako wartość parametru "zakażenie oportunistyczne" przyjęto jedynie [] zamiast ogólnego ryzyka wystąpienia infekcji

oportunistycznych. Uwzględnienie wartości ogólnego ryzyka infekcji w modelu powoduje zmniejszenie wartości ICUR, zatem przyjęte przez wnioskodawcę założenie było konserwatywne.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Jako ograniczenie analizy należy wskazać rozbieżności w prezentowaniu danych. Dla punktu końcowego "zgon z dowolnej przyczyny" w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono wyniki zbierane systematycznie w trakcie trwania badania, natomiast w analizie klinicznej przedstawiono wyniki uzupełnione o dane zebrane po zakończeniu badania. Przyjęcie nowych, uzupełnionych danych w modelu analizy ekonomicznej skutkuje wzrostem wartości ICUR o 15%, a Premymis przestaje być [redacted] w przypadku uwzględnienia aktualnego progu opłacalności.

Innym ograniczeniem analizy jest również przyjęcie w modelu współczynników śmiertelności z badania Wingard 2011, do którego włączano pacjentów bez względu na wiek, podczas gdy populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych. Współczynniki te skorygowano kierując się proporcjami pacjenci dorośli/dzieci z innego badania dotyczącego pacjentów po allo-HSCT (Andersen 1999), co jednak nie eliminuje niepewności związanej z przyjęciem tych wartości.

Wnioskodawca, pomimo sugestii analityków Agencji przesłanej w ramach pisma o niespełnieniu wymagań minimalnych, nie zdecydował się także na testowanie scenariusza, który zakładałby dłuższy, niż założony w badaniu, czas leczenia letermowirem. Wyjaśnienie wnioskodawcy, że przyjęcie dłuższego okresu leczenia LTV wpływałoby jedynie na stronę kosztową, a nie wpływałoby na efekty kliniczne, jest niewystarczające, gdyż dokładnie w ten sam sposób przeliczane są w modelu również inne scenariusze analizy wrażliwości, np. wariant z różnym odsetkiem pacjentów stosujących cyklosporynę. Na niedoszacowanie długości okresu leczenia letermowirem zwracano również uwagę w rekomendacjach innych agencji HTA: NICE 2018, CADTH 2018 i PBAC 2018.

W AE jako całkowity koszt terapii wyprzedzającej (PET) konserwatywnie przyjęto tylko koszt leków stosowanych w PET, pomijając koszty powikłań i zdarzeń niepożądanych związanych z tą terapią. W praktyce klinicznej całkowity koszt leczenia PET powinien być wyższy, jednak ponieważ w badaniu klinicznym nie raportowano częstości występowania tych zdarzeń, jest on trudny do oszacowania.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz walidację konwergencji. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej ze względu na niedawną rejestrację ocenianej technologii. Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez weryfikację poprawności wprowadzonych danych, struktury obliczeń oraz testowania wpływu na wynik skrajnych wartości parametrów. Sprawdzone również model pod kątem błędów syntaktycznych. Wnioskodawca zapewnił, że wszystkie błędy wykryte podczas walidacji zostały poprawione. W związku z brakiem raportu z walidacji analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

Analiza konwergencji została przeprowadzona na podstawie przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dotyczących stosowania letermowiru w docelowej populacji pacjentów. W przeglądzie odnaleziono 2 analizy ekonomiczne spełniające kryteria włączenia do analizy (NICE 2018 i CADTH 2018). Większość danych wejściowych zaimplementowana w niniejszym modelu jest taka sama jak w ww. analizach. Różnice występują w przypadku przyjęcia w niniejszej analizie:

- danych dla 48-tygodniowego okresu obserwacji (w analizach NICE i CADTH były to dane dla 24-tygodniowego okresu);
- danych charakterystycznych dla polskiej populacji odnośnie śmiertelności naturalnej oraz częstość występowania poszczególnych jednostek chorobowych prowadzących do allo-HSCT.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku ze zmianą 31.10.2018 r. ustawowego progu opłacalności, analitycy Agencji przeprowadzili korektę obliczeń cen progowych oraz uwzględnili nową wysokość progu w przeprowadzonej analizie probabilistycznej. Obliczenia te zostały przedstawione w rozdziałach 5.2.2 i 5.2.3.

W ramach obliczeń własnych analitycy wykonali też dodatkowe 3 warianty analizy wrażliwości, w których testowano dłuższy czas leczenia letermowirem wynoszący 82 dni (mediana czasu leczenia w badaniu

Marty 2017), uzupełnione dane dotyczące odsetka zgonów, które zawarto w analizie klinicznej oraz wariant z założeniem stosowania mniejszej dawki 240 mg przez [redacted] pacjentów (odzwierciedlające przyjęte przez wnioskodawcę założenie dotyczące omówionej w rozdziale 6.3 AWA wielkości dostaw). Pozostałe założenia pozostały niezmienione względem założeń wnioskodawcy (w przypadku scenariusza wydłużającego stosowanie letermowiru przyjęto, że LTV jest stosowany [redacted] dnia w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem, a pozostałe [redacted] dnia ambulatoryjnie).

Należy ponadto zwrócić uwagę na innych kluczowy parametr analizy, który nie został wzięty pod uwagę przez wnioskodawcę. Mianowicie letermowir dostępny będzie w aptece na receptę w opakowaniach zawierających 28 tabletek. Biorąc pod uwagę, że nawet jeżeli pacjent miałby stosować lek w trybie ambulatoryjnym przez [redacted] dnia (jak wynika z wariantu z łącznym czasem stosowania LTV na podstawie mediany z badania Marty 2017), istnieje konieczność zakupu przez niego 3 pełnych opakowań leku, które wystarczyłyby na 84 dni terapii ambulatoryjnej [redacted]

W scenariuszu dotyczącym:

- przyjęcia dłuższego, 82-dniowego okresu stosowania letermowiru u pacjentów w modelu, wartości współczynnika ICUR wzrastają o ok. 25% w porównaniu do wariantu podstawowego, zarówno w perspektywie NFZ jak i perspektywie wspólnej.
- przyjęcia dłuższego, [redacted] stosowania letermowiru u pacjentów w modelu (tj. zakupu i refundacji 3 pełnych opakowań leku), wartości współczynnika ICUR wzrastają o ok. 62% w porównaniu do wariantu podstawowego, zarówno w perspektywie NFZ jak i perspektywie wspólnej.
- uwzględnienia w modelu uzupełnionych danych dotyczących zgonów z dowolnej przyczyny (zebranych po zakończeniu badania), wartości ICUR wzrastają o ok. 15% w porównaniu do wariantu podstawowego.
- przyjęcia proporcji stosowania dawki 240 mg i dawki 480 mg letermowiru wg założonych przez wnioskodawcę wielkości dostaw ([redacted]), wartości współczynników ICUR wzrastają o ok. 47% w porównaniu do wariantu podstawowego.

Należy zwrócić uwagę, że w powyższych 4 scenariuszach, stosowanie Previmisu [redacted] w porównaniu do placebo bez względu na przyjętą perspektywę. O ile wariant z przyjęciem innych proporcji stosowania dawek LTV jest mało prawdopodobny (w analizach NICE i CADTH również zakładano zdecydowanie większe zużycie mniejszego opakowania), o tyle trzy pierwsze scenariusze są, wg analityków Agencji bardziej prawdopodobne niż założone w analizie podstawowej wnioskodawcy. W rekomendacji NICE 2018, w przeprowadzonych obliczeniach własnych, uwzględniono podobne założenia (przyjęto czas stosowania LTV - 83 dni), jako bliższe praktyce klinicznej.

Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości – obliczenia własne Agencji

Wariant	ICUR [zi/QALY] dla porównania LTV vs PLC		Ceny progowe [perspektywa NFZ]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	240 mg [PLN]	480 mg [PLN]
Analiza podstawowa (LTV stosowany przez [redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dłuższy czas stosowania LTV (82 dni)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dłuższy czas stosowania LTV ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Przyjęcie uzupełnionych danych dotyczących ryzyka zgonu zebranych po zakończeniu badania (na podstawie AKL wnioskodawcy)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inny odsetek pacjentów stosujących poszczególne dawki LTV ([redacted])	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: LTV - letermowir

5.4. Komentarz Agencji

W celu porównania efektywności kosztowej letermowiru z przyjętym komparatorem, czyli brakiem aktywnego leczenia (placebo), wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów. Analiza wykazała, że LTV jest droższy i skuteczniejszy od komparatora niezależnie od przyjętej perspektywy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy ICUR dla porównania LTV vs placebo wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Wartości te znajdują się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji. Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie opłacalna przy aktualnej ustawowej wysokości progu opłacalności wyniosło ok. [redacted]. Największy wpływ na wzrost wskaźnika ICUR ma skrócenie horyzontu czasowego analizy, natomiast nieuwzględnienie dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych skutkuje największym spadkiem ICUR.

Niektóre założenia przyjęte w modelu, jak i źródła wykorzystanych danych ograniczają wiarygodność wyników ocenianej analizy ekonomicznej. Istotnym ograniczeniem jest brak danych dotyczących skuteczności letermowiru w długim okresie czasu. Powoduje to konieczność oszacowania przyjętych w modelu danych dotyczących śmiertelności oraz jakości życia powyżej 1 roku od procedury allo-HSCT, na podstawie innych badań w populacji pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych. Również niewykorzystanie w analizie ekonomicznej uzupełnionych danych dotyczących zgonów, które przedstawiono w analizie klinicznej budzi wątpliwości analityków. Uwzględnienie tych danych w modelu ekonomicznym powoduje wzrost wartości ICUR o 15% i [redacted].

Wątpliwości budzi również założenie dotyczące czasu stosowania letermowiru na podstawie średniego czasu, w którym stosowany był lek w badaniu Marty 2017. Mediana czasu stosowania letermowiru w tym badaniu była o blisko [redacted] dni dłuższa, a zakładany w ChPL czas leczenia jest dłuższy o blisko [redacted] dni. Również w odnalezionych rekomendacjach zagranicznych agencji HTA (NICE 2018, CADTH 2018, PBAC 2018) zwracano uwagę, że zakładany czas leczenia ocenianą technologią na poziomie [redacted] może okazać się mało prawdopodobny w praktyce klinicznej. W związku z tym, że dłuższy czas stosowania LTV nie był testowany przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości, analitycy przeprowadzili obliczenia własne takiego scenariusza. Wykazano, że przyjęcie 82-dniowego okresu stosowania letermowiru wiąże się ze wzrostem ICUR o ok. 25% w porównaniu do wariantu podstawowego i również sprawia, że oceniana technologia [redacted] w porównaniu do PLC bez względu na przyjętą perspektywę. Ponadto należy zwrócić uwagę, że ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej wnioskowanego leku, zdaniem analityków Agencji należało uwzględnić, że koszty płatnika i pacjenta będą ponoszone na zakup pełnych opakowań leku. W wyniku uwzględnienia tych danych w modelu wnioskodawcy ICUR oszacowany w obliczeniach własnych znacznie wzrasta [redacted].

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych letermowiru (Prevymis) stosowanego w celu profilaktyki zakażenia cytomegalowirusem (CMV) u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ + świadczeniobiorca).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy (lata 2019-2021).

Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym profilaktyka przeciwwirusowa lekiem Prevymis nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ wnioskowanej technologii zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w ramach nowej grupy limitowej.

Jako komparator przyjęto brak profilaktyki CMV. Założono, że rozpowszechnienie leku Prevymis w populacji docelowej w przypadku objęcia go refundacją wyniesie [redacted] w kolejnych latach analizy. Testowano również wariant, w którym od pierwszego roku analizy rozpowszechnienie leku Prevymis wyniesie [redacted]. Wariant ten stanowi wariant maksymalny analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową wyznaczono w oparciu o dane publikowane w biuletynie Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do spraw Transplantacji „Poltransplant” dotyczące liczby wykonanych w Polsce w latach 2006-2017 allogenicznych przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Na tej podstawie dokonano prognozy liczby przeszczepów na lata 2019-2021, a następnie, na podstawie statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP) publikowanych przez NFZ, oszacowano odsetek jaki stanowią dorośli pacjenci spośród wszystkich pacjentów poddawanych zabiegowi allo-HSCT (75,49%). Po uwzględnieniu odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych (na podstawie dostępnej literatury) oszacowano populację docelową na [redacted] w kolejnych latach analizy.

Dodatkowo testowano wariant analizy, w którym [redacted].

Koszty

Koszty uwzględnione w ramach AWB były takie same jak w AE. Szczegółowy opis kosztów przedstawiono w rozdziale 5.1.2.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – maks)	II rok (min – maks)	III rok (min – maks)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku			
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana			
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym			

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ w kolejnych latach horyzontu czasowego. Wydatki z perspektywy wspólnej będą zbliżone do wydatków z perspektywy NFZ i w kolejnych latach.

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			Perspektywa wspólna		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe*						
Koszty sumaryczne						

*Koszty pozostałe obejmują: koszt monitorowania CMV, koszt terapii wyprzedzającej PET, koszt leczenia choroby CMV, rehospitalizacji z powodu choroby CMV, koszt leczenia zakażeń oportunistycznych oraz choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD)

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	?	Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym, uzasadniając to okresem potrzebnym do ustalenia równowagi na rynku. Z założeń modelu wynika jednak, że równowaga na rynku zostanie osiągnięta dopiero w roku 4.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	W związku z brakiem alternatywnej terapii stosowanej w profilaktyce zakażeń CMV po allo-HSCT wnioskodawca spodziewa się wysokiego rozpowszechnienia LTV w populacji docelowej. Jednocześnie przyjął arbitralne założenie o stopniowym wdrażaniu LTV w pierwszych trzech latach analizy. Założenie to było testowane w ramach analizy wrażliwości. Wariant analizy, w którym rozpowszechnienie LTV wyniesie [redacted] począwszy od pierwszego roku objęcia refundacją stanowi wariant maksymalny AWB.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	–
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W toku analizy nie występowało z prośbą o dane NFZ. W ramach analizy wnioskodawca przedstawił dane dotyczące liczby wykonywanych w Polsce przeszczepów wg statystyk JGP i wg danych publikowanych w biuletynie POLTRANSPLANT. Dane z obu źródeł są zbliżone, choć ostatecznie do oszacowania populacji docelowej przyjęto dane POLTRANSPLANT, które obejmują dłuższy okres. Główna niepewność oszacowania sprzedaży wynika z konieczności przyjęcia odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych na podstawie danych literaturowych [redacted] (w ramach analizy wrażliwości).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Biorąc pod uwagę łączną liczbę mg letermowiru zagwarantowaną przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym jest ona wystarczająca na pokrycie łącznego zapotrzebowania na ten lek w mg w scenariuszu podstawowym i minimalnym, ale jest zbyt mała na pokrycie zapotrzebowania w scenariuszu maksymalnym. Struktura dostaw leku Prevymis zaproponowana przez wnioskodawcę jest jednak niedostosowana do założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet. Wnioskodawca zakłada, że [redacted] a jednocześnie zadeklarował, że opakowania zawierające mniejszą dawkę leku będą stanowiły niecałe [redacted] gwarantowanych dostaw.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3.1.2 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Szczegółowo zagadnienie omówiono w rozdziale 3.1.2 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Założenia dotyczące skuteczności LTV i kosztów zostały w AWB przyjęte analogicznie do analizy ekonomicznej, w związku z czym uwagi przedstawione w AE mają również zastosowanie do AWB.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego w przypadku objęcia leku Prevymis refundacją. Główną składową wydatków płatnika będzie stanowił wnioskowany lek, dlatego największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące wielkości populacji docelowej i rozpowszechnienia letermowiru.

Przy szacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące liczby wykonanych w Polsce w latach 2006-2017 przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) wg. POLTRANSPLANT (ze względu na pełniejsze dane niż w statystykach JGP) oraz dane ze statystyk JGP (w celu oszacowania odsetka dorosłych pacjentów). Dokonany sposób oszacowania populacji jest wiarygodny, przy czym największa niepewność w oszacowaniu dotyczy odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych wśród wszystkich dorosłych pacjentów po allo-HSCT. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, jest to jeden z parametrów w największym stopniu wpływający na wyniki analizy (im większy odsetek pacjentów CMV-seropozytywnych, tym większy wpływ na budżet płatnika publicznego).

Wnioskodawca spodziewa się wysokiego rozpowszechnienia LTV w populacji docelowej. Jednocześnie przyjął arbitralne założenie o stopniowym wdrażaniu LTV w pierwszych trzech latach analizy. Z założeń modelu wynika, że równowaga na rynku (rozpowszechnienia LTV) zostanie osiągnięta dopiero w roku 4, co może sugerować, że AWB należało przeprowadzić w 4-letnim horyzoncie czasowym. W związku z brakiem alternatywnej terapii stosowanej w profilaktyce zakażeń CMV po allo-HSCT okres ten może się wydawać długi, a jednocześnie w przypadku większego rozpowszechnienia LTV w populacji docelowej niż założył wnioskodawca w wariancie podstawowym, wzrost wydatków płatnika publicznego również będzie większy. Wzrost wydatków płatnika publicznego w scenariuszu maksymalnym (rozpowszechnienia LTV począwszy od pierwszego roku objęcia refundacją) będzie większy o zł odpowiednio w kolejnych latach w porównaniu do wariantu podstawowego AWB.

W analizie nie testowano założenia dotyczącego czasu trwania terapii (dnia). W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych w zakresie przeprowadzenia analizy wrażliwości zakładającego stosowanie letermowiru przez 100 dni (co jest zgodne z zaleceniami ChPL), wnioskodawca nie uwzględnił takiego wariantu argumentując, że przyjęcie dłuższego okresu leczenia LTV wpływałoby na stronę kosztową, a jednocześnie nie wpływałoby na efekty kliniczne (ponieważ średni czas leczenia w badaniu klinicznym wynosił właśnie dnia). Zdaniem analityków bardzo prawdopodobne wydaje się, że LTV będzie w praktyce klinicznej stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL (100 dni), zwłaszcza, że w badaniu Marty 2017 50% pacjentów stosowało LTV dłużej niż 82 dni (mediana czasu leczenia). Na prawdopodobieństwo dłuższego niż w analizie podstawowej czasu trwania terapii zwracano również w czasie oceny leku Prevymis w NICE w 2018 roku i w CADTH w 2018 roku. Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że przyjęcie założenia o czasie stosowania LTV na poziomie mediany z badania Marty 2017 skutkuje wzrostem wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach analizy o w porównaniu do wariantu podstawowego analizy, a łączny wzrost wydatków w ciągu 3 lat w takim wariancie (zł) jest bardzo zbliżony do łącznego wzrostu wydatków w wariancie maksymalnym AWB wnioskodawcy (zł).

W opinii analityków warto również zwrócić uwagę na niedostosowanie struktury dostaw leku Prevymis zaproponowanej przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym do założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet. Wnioskodawca zakłada, że a jednocześnie zadeklarował, że opakowania zawierające mniejszą dawkę leku będą stanowiły niecałe gwarantowanych dostaw. Najmniejszy uwzględniony w analizie wrażliwości odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę to (wg opinii ekspertów), a największy to . Analitycy wykonali dodatkowy wariant obliczeń, w którym przyjęli, że pacjentów będzie stosowało cyklosporynę (a w konsekwencji mniejszą dawkę leku Prevymis) tak, aby odzwierciedlić założenia wnioskodawcy dotyczące struktury dostaw leku. Wyniki takiego wariantu obliczeń własnych wskazują, że wydatki płatnika publicznego w kolejnych latach analizy wzrosłyby o dodatkowe w porównaniu do wariantu podstawowego analizy, a łączny wzrost wydatków w ciągu 3 lat w takim wariancie (zł) stanowiłby wariant maksymalny oszacowania. Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę , a także uwagi z raportu NICE 2018 dot. odsetka pacjentów stosujących cyklosporynę, wydaje się, że założenie takie jest mało prawdopodobne.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano następujące założenia:

- Odsetek CMV-seropozytywnych dorosłych pacjentów wśród biorców allo-HSCT,
- Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę,
- Prawdopodobieństwo zgonu po 1. i 2. roku od allo-HSCT,

- Rozpowszechnienie LTV w scenariuszu nowym,
- Koszt leczenia zakażeń oportunistycznych,
- Koszt leczenia GvHD,
- Brak uwzględnienia kosztu leczenia zakażeń oportunistycznych i GvHD.

Spośród testowanych scenariuszy największy wpływ na wynik analizy miały założenia dotyczące odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych spośród wszystkich dorosłych pacjentów po allo-HSCT () oraz stopień rozpowszechnienia letermowiru (rozpowszechnienia począwszy od pierwszego roku od objęcia leku Previmis refundacją).

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Previmis wydatki płatnika publicznego wzrosną w kolejnych latach o zł w scenariuszu minimalnym oraz o zł w scenariuszu maksymalnym.

Wyniki scenariuszy skrajnych analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne w scenariuszach skrajnych z perspektywy NFZ

Wariant	Perspektywa NFZ [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy			
Scenariusz minimalny			
Scenariusz maksymalny			

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy wykonali dodatkowe warianty analizy wrażliwości, w których testowano:

1. dłuższy czas leczenia letermowirem wynoszący 82 dni (mediana czasu leczenia w badaniu Marty 2017). Pozostałe założenia pozostały niezmienione względem założeń wnioskodawcy, tj. przyjęto, że w ramach ww. 82 dni LTV jest stosowany dni w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem, a pozostałe dni ambulatoryjnie.
2. dłuższy czas leczenia letermowirem wynoszący co odzwierciedla konieczność zakupu 3 pełnych opakowań leku Previmis przez pacjenta nawet przy założeniu, że lek będzie stosował jedynie przez dni jak w wariantcie powyżej). Pozostałe założenia pozostały niezmienione względem założeń wnioskodawcy, tj. przyjęto, że w ramach ww. LTV jest stosowany dni w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem, a pozostałe dni ambulatoryjnie.
3. mniejszy odsetek (pacjentów stosujących cyklosporynę, a w konsekwencji mniejszą dawkę leku Previmis, tak aby odzwierciedlał strukturę dostaw leku zaproponowaną przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym.

Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wyniki dodatkowych wariantów analizy wrażliwości – wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ – obliczenia własne Agencji

Wariant	Perspektywa NFZ [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz podstawowy			
Dłuższy czas stosowania LTV (łącznie 82 dni)			
Dłuższy czas stosowania LTV (z uwzględnieniem wastage,)			
Odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę –			

W zależności od czasu trwania profilaktyki za pomocą leku Previmis w ramach leczenia ambulatoryjnego koszt terapii dla pacjenta wyniesie [redacted] zł. Na wysokość dopłaty nie ma wpływu stosowana przez pacjenta dawka (240/480 mg).

Tabela 34. Analiza dopłat pacjenta w zależności od czasu trwania terapii

Liczba dni stosowania LTV			Liczba dawek w opakowaniu	Cena za opakowanie dla pacjenta [zł]	Liczba opakowań	Koszt dla pacjenta [zł]
Łącznie	w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem	w ramach leczenia ambulatoryjnego				
[redacted]		[redacted]	28	3,20	[redacted]	[redacted]
82,0*	[redacted]	[redacted]			[redacted]	[redacted]
100,0**		[redacted]			[redacted]	[redacted]

*Mediana czasu leczenia w badaniu Marty 2017

**Zalecany czas stosowania leku Previmis wg ChPL

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Previmis wydatki w kolejnych latach horyzontu czasowego [redacted] z perspektywy NFZ i [redacted] z perspektywy wspólnej pacjenta i NFZ. Minimalny i maksymalny wzrost wydatków oszacowany przez wnioskodawcę z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio [redacted] zł w pierwszym roku, [redacted] zł w drugim roku oraz [redacted] zł w trzecim roku analizy.

Główną składową wydatków płatnika będzie stanowił wnioskowany lek, dlatego największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące wielkości populacji docelowej i rozpowszechnienia letermowiru testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości. Wpływ na wyniki AWB ma również czas stosowania profilaktyki za pomocą letermowiru. W analizie podstawowej wnioskodawca przyjął, że łączny czas stosowania LTV będzie równy średniej z badania Marty 2017 ([redacted]). Zdaniem analityków prawdopodobne jest, że LTV będzie w praktyce klinicznej stosowany zgodnie z zaleceniami ChPL (100 dni), zwłaszcza, że w badaniu Marty 2017 50% pacjentów stosowało LTV dłużej niż 82 dni (mediana czasu leczenia). Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że łączny wzrost wydatków w ciągu 3 lat w wariantcie uwzględniającym medianę czasu leczenia w badaniu Marty 2017 ([redacted] zł) jest bardzo zbliżony do łącznego wzrostu wydatków w wariantcie maksymalnym AWB wnioskodawcy ([redacted] zł), a przy uwzględnieniu *wastage* łączny wzrost kosztów w ciągu 3 lat jest jeszcze większy i wynosi ([redacted] zł).

Koszt profilaktyki letermowirem w zależności od długości terapii wyniesie dla pacjenta [redacted] zł niezależnie od zastosowanej dawki leku (240/480 mg). Warto jednak zwrócić uwagę na niedostosowanie struktury dostaw leku Previmis zaproponowanej przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym do założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet. Wnioskodawca zakłada, że [redacted] a jednocześnie zadeklarował, że opakowania zawierające mniejszą dawkę leku będą stanowiły niecałe [redacted] gwarantowanych dostaw.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Previmis w analizowanym wskazaniu przyniesie dla budżetu NFZ

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR), proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać ma z obniżenia wysokości limitu finansowania w grupach limitowych 1050.1, blokery TNF – adalimumab, 1043.1, czynniki stymulujące erytropoezę – darbepoetyna oraz 1073.0, palivizumab w związku z wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności

Tabela 35. Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]			
	I rok	II rok	III rok	Łącznie
Koszty inkrementalne – wariant maksymalny [mln zł]				
Redukcja kosztów refundacji po wystąpieniu zaproponowanego rozwiązania [mln zł]				
Różnica [mln zł]				

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Prevymis (letermowir) we wskazaniu: zapobieganie reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), 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/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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 21.01.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Prevymis, letermowir. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną – niemiecką G-BA 2018, 1 rekomendację pozytywną pod warunkiem obniżenia ceny oraz prowadzenia terapii pod kontrolą ekspertów w dziedzinie HSCT – CADTH 2018 oraz 2 rekomendacje negatywne – brytyjską NICE 2018 i australijską PBAC 2018. W rekomendacjach negatywnych zwrócono uwagę na wątpliwości dotyczące redukcji śmiertelności w wyniku terapii (NICE 2018) oraz niemożność oszacowania efektywności kosztowej (PBAC 2018).

Szczegóły opis rekomendacji przedstawiono poniżej.

Tabela 36 Charakterystyka rekomendacji finansowych wydanych dla Prevymisu w zapobieganiu reaktywacji CMV u pacjentów po allogenicznym HSCT

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CADTH 2018 (Kanada)	Zapobieganie reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)	<p><u>Stanowisko:</u> Prevymis (letermowir) powinien być refundowany, pod warunkiem, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie będzie się odbywać pod kontrolą ekspertów w dziedzinie przeszczepów HSCT, • cena leku zostanie zredukowana. <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu klinicznym dotyczącym profilaktyki CMV letermowir wykazał istotną statystycznie i klinicznie poprawę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego – ryzyku rozwoju klinicznie istotnej infekcji CMV w 24. tygodniu po przeszczepie.</p> <p>Efektywność kosztowa letermowiru w ocenianym wskazaniu w porównaniu do standardowego postępowania jest niepewna, ze względu na brak danych w jaki sposób letermowir będzie stosowany w rzeczywistej praktyce klinicznej oraz ze względu na niepewność dotyczącą długoterminowego wpływu letermowiru na śmiertelność. W zależności od przyjętych w modelu założeń wartość ICUR znacząco się wahała, dlatego komitet nie może wskazać o jaki procent należy obniżyć cenę leku. Obniżenie ceny leku spowoduje wzrost prawdopodobieństwa kosztowej opłacalności letermowiru.</p>
G-BA 2018 (Niemcy)		<p><u>Stanowisko:</u> Prevymis (letermowir) powinien być refundowany ze środków publicznych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W badaniu klinicznym wykazano dodatkowe korzyści zdrowotne dla pacjentów związane ze stosowaniem terapii letermowirem.</p>
NICE 2018 (Wielka Brytania)		<p><u>Stanowisko:</u> Prevymis (letermowir) nie powinien być refundowany w ramach systemu służby zdrowia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Badanie kliniczne wykazało, że letermowir jest skuteczny w redukcji zakażeń CMV, jednak nie jest pewne czy redukuje śmiertelność z powodu choroby CMV. Istnieją również obawy, w jakim stopniu dane z badania klinicznego odzwierciedlają praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Najbardziej wiarygodne szacunki dotyczące efektywności kosztowej wynoszą powyżej 20 000 GBP/QALY, a w niektórych scenariuszach powyżej 30 000 GBP/QALY. Na szacunki wpływają niewielkie zmiany w założeniach dotyczących śmiertelności, której wielkość jest niepewna. Z tego powodu nie można zalecać stosowania letermowiru</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
		w zapobieganiu reaktywacji CMV u seropozytywnych dorosłych pacjentów po allogeicznym HSCT.
PBAC 2018 (Australia)		<u>Stanowisko:</u> Prevymis (letermowir) nie powinien być refundowany ze środków publicznych. <u>Uzasadnienie:</u> Niemożliwa była ocena efektywności kosztowej terapii letermowirem, ponieważ analiza ekonomiczna nie modelowała odpowiednio korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	100%	-	Nie
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	100%	-	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUTOSTAT za 2017 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 23.01.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Prewymis jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym o PKB zbliżonym do Polski. W obu krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% i nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.11.2018, znak PLR.4600.3839.2018.2.PB, PLR.4600.3838.2018.2.PB (data wpływu do AOTMiT 27.11.2018), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia 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.

Wnioskowana kategoria dostępności, to lek dostępny w aptece na receptę, za odpłatnością ryczałtową co jest zgodne z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Proponowana cena zbytu netto to dla opakowania 480 mg - [REDAKTOWANE], a dla opakowania 240 mg - [REDAKTOWANE]. Wnioskodawca proponuje zakwalifikowanie leku do nowej grupy limitowej, co zdaniem analityków Agencji jest zasadne. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Produkt leczniczy Prevymis (letermowir) nie był do tej pory przedmiotem oceny w Agencji.

Problem zdrowotny

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. Przez zakażenie CMV rozumiemy replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek i wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusa

Choroba CMV przyjmuje postać wiremiczną, czyli zespołu CMV (gorączka, bóle mięśni, stawów, osłabienie, leukopenia i/lub trombocytopenia) lub inwazyjną obejmującą różne układy i narządy.

Ocenia się, że przeciwciała świadczące o przebyłym zakażeniu wirusem CMV posiada 40-80% ludzi na świecie. Choroba CMV rozwija się odpowiednio u 8%, 29%, 25%, 50%, 22%, 39% biorców nerki, wątroby, serca, trzustki, jelita cienkiego, płuco-serca. Największe ryzyko wystąpienia choroby CMV ma miejsce w przebiegu pierwotnej infekcji CMV (40-60% biorców).

Profilaktyka CMV obejmuje m.in. stosowanie przeciwwirusowych środków farmakologicznych. Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 10 dnia), a profilaktyka wybiórcza, nazywana także leczeniem wyprzedzającym (pre-emptive therapy, PET), polega na monitorowaniu wiremii i włączeniu leczenia w momencie stwierdzenia replikacji

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla leku Prevymis wskazał brak aktywnej profilaktyki (placebo). Wybór uzasadniono faktem, że dostępna profilaktyka (gancyklowir, walgancyklowir, acyklowir) nie jest rekomendowana ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa. Powołano się również na [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]. Zdaniem analityków Agencji wybór komparatora jest zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przeprowadził porównanie efektywności klinicznej leku Prevymis z placebo w profilaktyce reaktywacji wirusa CMV u pacjentów po allo-HSCT.

W zakresie złożonego punktu końcowego jakim była klinicznie istotna infekcja CMV, definiowana jako rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego (PET) lub narządowa choroba CMV, wykazano istotną statystycznie przewagę letermowiru w porównaniu z placebo, przy czym istotność statystyczna złożonego punktu wynikała przede wszystkim z mniejszego ryzyka rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego w 24. tygodniu w grupie LTV niż w grupie PLC. Odsetek pacjentów, u których wystąpiła narządowa choroba CMV w 24. tygodniu był niski zarówno w grupie LTV (1,5% pacjentów) jak i w grupie PLC (1,8% pacjentów). Wynik taki może sugerować (na co zwracano uwagę również w CADTH 2018), że zastosowanie letermowiru w porównaniu z placebo zmniejsza ryzyko zastosowania antywirusowej terapii wyprzedzającej, która najczęściej prowadzona jest za pomocą gancyklowiru o niekorzystnym profilu bezpieczeństwa. W rekomendacji CADTH 2018 zwracano jednak również uwagę, że na wykresie Kaplana-Meiera można zaobserwować wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpiła klinicznie

istotna infekcja CMV po zakończonym leczeniu (między 14. a 24. tygodniem obserwacji), co implikuje niepewność dotyczącą czasu trwania efektu leczenia letermowirem.

Warto jednak pamiętać, że analiza śmiertelności miała w badaniu P001 charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obciążone błędem. Zwracano na to uwagę również w CADTH 2018 i w NICE 2018.

Z analizy klinicznej wynika ponadto, że terapia LTV [redacted] a jakość życia wg kwestionariusza EQ-5D-3L w 48 tyg. po przeszczepie w stosunku do wartości początkowych jakości życia pacjentów w obu badanych grupach poprawiła się, jednak statystycznie istotną różnicę pomiędzy LTV a PLC zaobserwowano tylko na skali EQ-5D index. Jakość życia mierzona wg. kwestionariusza FACT-BMT pacjentów w obu badanych grupach poprawiła się istotnie klinicznie w 48 tyg. po przeszczepie w stosunku do wartości początkowych, a poprawa jakości życia w grupie LTV była istotnie statystycznie większa niż w grupie PLC.

Duże ograniczenie analizy klinicznej wnioskodawcy stanowi fakt, że analitycy Agencji nie mieli możliwości zweryfikowania wszystkich wyników przedstawionych w analizie klinicznej w związku z brakiem przesłania przez wnioskodawcę raportu z badania klinicznego P001. Część danych została zweryfikowana na podstawie suplementu do badania P001 odnalezionego przez analityków w Internecie oraz na podstawie danych przedstawionych w rekomendacji CADTH 2018 dla leku Prevymis. Ponadto u pacjentów dozwolone było stosowanie acyklowiru, walacyklowiru lub famcyklowiru w ramach profilaktyki zakażeń wirusem opryszczki pospolitej oraz wirusem ospy wietrznej i półpaśca, co może skutkować zmianą aktywności wirusa CMV i tym samym wpływać na końcowe wyniki badania. Zastrzeżenia analityków budzi również stosowanie przez pacjentów leków wymienionych w kryteriach wykluczenia z badania (foskarnet, gancyklowir, walgancyklowir) do 14 tyg. po przeszczepie, a także fakt, że niektóre z punktów końcowych (ponowne hospitalizacje, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi) mogą wystąpić już po zastosowaniu terapii wyprzedzającej (PET), podczas gdy ocenie podlega profilaktyka zakażenia CMV.

Analiza bezpieczeństwa

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu P001 raportowano zgony oraz zdarzenia niepożądane. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w ryzyku zgonów pomiędzy grupami, natomiast odsetek zgonów był mniejszy w grupie LTV niż w grupie PLC (16% vs 20%). Ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ryzyko przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych było znamienne statystycznie niższe w grupie LTV niż PLC, jednak ryzyko wystąpienia zaburzeń serca w grupie LTV było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie PLC.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza użyteczności kosztów wykazała, że niezależnie od przyjętej perspektywy letermowir jest [redacted] od przyjętego komparatora, czyli braku aktywnej profilaktyki zakażenia CMV. Wartości współczynnika ICUR wynoszą [redacted] z perspektywy NFZ oraz [redacted] z perspektywy wspólnej. Tym samym, biorąc pod uwagę aktualny próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wnioskowany lek [redacted] kosztowo względem komparatora.

Analiza progowa, zaktualizowana przez analityków Agencji względem obecnie obowiązującego progu opłacalności (139 953 PLN/QALY), wykazała, że cena zbytu netto wnioskowanego leku, przy której wartość współczynnika ICUR jest równa wartości wspomnianego progu wynosi z perspektywy NFZ [redacted] dla opakowania 240 mg oraz [redacted] dla opakowania 480 mg, natomiast z perspektywy wspólnej ceny progowe wynoszą odpowiednio [redacted] dla opakowania 240 mg i 480 mg. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

W związku z brakiem długoterminowych danych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii wnioskodawca wykonał uproszczone modelowanie dla lat >1 od wykonania przeszczepu allo-HSCT. Dane dotyczące śmiertelności oraz jakości życia dla dłuższego okresu, zostały przyjęte na podstawie innych badań w populacji pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych. Wątpliwości analityków budzi również nieuwzględnienie w modelu ekonomicznym uzupełnionych danych dotyczących śmiertelności z badania Marty 2017 oraz przyjęcie okresu stosowania LTV jako średniego czasu stosowania letermowiru w tym badaniu. Ponieważ podobne wątpliwości dotyczące tych założeń zostały wyrażone w rekomendacjach innych agencji HTA (NICE 2018 i CADTH 2018), analitycy Agencji przeprowadzili własne obliczenia scenariuszy uwzględniających dłuższy czas stosowania LTV (82 dni) oraz zawierający uzupełnione dane o śmiertelności. W przypadku obu tych

scenariuszy współczynnik ICUR wzrósł odpowiednio o 25% i 15%, jednocześnie powodując, że oceniana technologia [REDAKTOWANE] w porównaniu z przyjętym komparatorem.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że ze względu na kategorię dostępności refundacyjnej wnioskowanego leku, zdaniem analityków Agencji należało uwzględnić, że koszty płatnika i pacjenta będą ponoszone na zakup pełnych opakowań leku. W wyniku uwzględnienia tych danych w modelu wnioskodawcy ICUR oszacowany w obliczeniach własnych znacznie wzrasta [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki w kolejnych latach horyzontu czasowego [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ i [REDAKTOWANE] z perspektywy wspólnej pacjenta i NFZ. Minimalny i maksymalny wzrost wydatków oszacowany przez wnioskodawcę z perspektywy NFZ wynosi odpowiednio [REDAKTOWANE] zł w pierwszym roku, [REDAKTOWANE] zł w drugim roku oraz [REDAKTOWANE] zł w trzecim roku analizy.

Główną składową wydatków płatnika będzie stanowił wnioskowany lek, dlatego największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące wielkości populacji docelowej i rozpowszechnienia letermowiru testowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości. W opinii analityków czas stosowania leku Prevymis może być w praktyce klinicznej dłuższy niż przyjęto w analizie wnioskodawcy, co podkreślano również w raportach NICE 2018 i CADTH 2018. Wyniki obliczeń własnych Agencji wskazują, że łączny wzrost wydatków w ciągu 3 lat w wariantcie uwzględniającym medianę czasu leczenia (zamiast średniej, jak w wariantcie podstawowym) w badaniu Marty 2017 ([REDAKTOWANE] zł) jest bardzo zbliżony do łącznego wzrostu wydatków w wariantcie maksymalnym AWB wnioskodawcy ([REDAKTOWANE] zł). Zgodnie z ChPL Prevymis może być stosowany 100 dni. [REDAKTOWANE] czas terapii (*wastage*) łączny wzrost kosztów w ciągu 3 lat jest jeszcze większy i wynosi ([REDAKTOWANE] zł).

Koszt profilaktyki letermowirem w zależności od długości terapii wyniesie dla pacjenta [REDAKTOWANE] zł niezależnie od zastosowanej dawki leku (240/480 mg). Warto zwrócić uwagę na niedostosowanie struktury dostaw leku Prevymis zaproponowanej przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym (około [REDAKTOWANE] opakowań stanowi dawka 240 mg) do założeń przyjętych w analizie wpływu na budżet (w wariantcie podstawowym około [REDAKTOWANE] pacjentów będzie stosowało dawkę 240 mg).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną – niemiecką G-BA 2018, 1 rekomendację pozytywną pod warunkiem obniżenia ceny oraz prowadzenia terapii pod kontrolą ekspertów w dziedzinie HSCT – CADTH 2018 oraz 2 rekomendacje negatywne – brytyjską NICE 2018 i australijską PBAC 2018. W rekomendacjach negatywnych zwrócono uwagę na wątpliwości dotyczące redukcji śmiertelności w wyniku terapii (NICE 2018) oraz niemożność oszacowania efektywności kosztowej (PBAC 2018).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Przegląd systematyczny nie zawiera opisu metodyki badania, zawartego w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu, uwzględniającego charakterystykę procedur, którym zostały poddane osoby badane (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit. e Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> w charakterystyce badania Marty 2017 brak jest informacji odnośnie interwencji zastosowanych u pacjentów w ramach terapii wyprzedzającej (PET). Przedstawienie takiej informacji jest istotne w celu pełnego zobrazowania ścieżki terapeutycznej pacjentów w ww. badaniu.</p>	NIE	Nie przedstawiono informacji dotyczących interwencji u pacjentów w ramach leczenia wyprzedzającego (PET).
<p>2. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 (§ 5. ust. 2 pkt 6, Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wyniki przyjęte w analizie ekonomicznej różnią się od wyników przedstawionych w analizie klinicznej (wartości parametrów takich jak: klinicznie istotna infekcja CMV, zakażenia oportunistyczne oraz zgony z dowolnej przyczyny), co uniemożliwia weryfikację przeprowadzonych obliczeń.</p>	TAK	Wyjaśniono powody różnic pomiędzy danymi z analizy klinicznej oraz dokonano aktualizacji fragmentów analizy klinicznej w celu ujednoczenia danych.
<p>3. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5. ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>a) W analizie wnioskodawcy przedstawiono jedynie wariant kosztów wnioskowanego leku podawanego w średnim okresie stosowania LTV w badaniu Marty 2017. Wg ChPL Previmis stosowanie leku w ramach profilaktyki należy kontynuować przez 100 dni po przeszczepie. W opinii analityków zasadne jest wykonanie wariantu analizy wrażliwości w dłuższym okresie leczenia LTV.</p>	NIE	Nie przedstawiono wariantu analizy wrażliwości, w którym Previmis jest stosowany przez dłuższy, niż zawarty w badaniu Marty 2017 okres ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności leku.
<p>b) W opinii analityków zasadne jest wykonanie wariantu analizy wrażliwości, w którym nie zostaną uwzględniane parametry skuteczności, dla których nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LTV a PLC (zakażenia oportunistyczne, GVHD).</p>	TAK	-
<p>4. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> nie wyjaśniono w jaki sposób wyznaczono podstawę limitu w grupie limitowej, do której należeć będzie letermowir w przypadku objęcia go refundacją.</p>	TAK	-

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:



Analiza problemu decyzyjnego:

- Brak niezgodności

Analiza kliniczna:

- Brak niezgodności

Analiza ekonomiczna:

- Nie przedstawiono scenariusza analizy wrażliwości, w którym testowano dłuższy okres podawania letermowiru niż stosowany w badaniu klinicznym.
- Wnioskodawca w przesłanej bibliografii nie uwzględnił pełnego raportu z badania Marty 2017, w związku z czym analitycy nie mieli możliwości weryfikacji niektórych wartości parametrów przyjętych w modelu.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie wykonano wariantu analizy wrażliwości testującego założenie dotyczące czasu trwania terapii lekiem Prevymis, które stanowi założenie niepewne i w znacznym stopniu wpływające na wynik analizy,
- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Marty 2017** F.M. Marty, P. Ljungman, R.F. Chemaly, J. Maertens, S.S. Dadwal, R.F. Duarte, S. Haider, A.J. Ullmann, Y. Katayama, J. Brown, K.M. Mullane, M. Boeckh, E.A. Blumberg, H. Einsele, D.R. Snyderman, Y. Kanda, M.J. DiNubile, V.L. Teal, H. Wan, Y. Murata, N.A. Kartsonis, R.Y. Leavitt, and C. Badshah. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. DOI: 10.1056/NEJMoa1706640

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AGIHO_DGHO 2016** Andrew J. Ullmann et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. DOI 10.1007/s00277-016-2711-1
- ASBMT 2009** Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh. Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 15: 1143-1238. 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation
- BSH 2013** Vincent Emery et al. Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. 2013 John Wiley & Sons Ltd. *British Journal of Haematology*
- PTEILCHZ 2016** Maria Pokorska-Śpiewak, Anna Niezgoda, Małgorzata Gołkowska, Justyna Czech-Kowalska, Dariusz Gruszfeld, Anna Dobrzańska, Jan Styczyński, Magdalena Marczyńska. Rekomendacje postępowania w zakażeniach wirusem cytomegalii (cmv). *Zalecenia polskiego towarzystwa epidemiologów i lekarzy chorób zakaźnych. Przegl epidemiol* 2016;70(2): 297-310.
- CADTH 2018** CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Letermovir (Prevymis)
- G-BA 2018** Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Letermovir. Vom 2. August 2018
- NICE 2018** National institute for health and care excellence. Appraisal consultation document Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. NICE 2018
- PBAC 2018** LETERMOVIR, Prevymis. Public Summary Document. July 2018 PBAC Meeting.
- PTT 2017** Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii i Nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 2007. 11. Numer 3

Pozostałe publikacje

- AOTMiT BOR 434.14.2016** Raport Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr BOR.434.14.2016
- ChPL Cymevene** Charakterystyka Produktu Leczniczego Cymevene
- ChPL Heviran** Charakterystyka Produktu Leczniczego Heviran
- ChPL Prevymis** Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevymis
- ChPL Valcyte** Charakterystyka Produktu Leczniczego Valcyte
- ChPL Valtrex** Charakterystyka Produktu Leczniczego Valtrex
- EMA Prevymis 2018** Orphan Maintenance Assessment Report Prevymis (letermovir) Prevention of cytomegalovirus disease in patients with impaired cell-mediated immunity deemed at risk EU/3/11/849 (EMA/OD/090/10)
- Kim 2018** Esther S. Kim. Letermovir: First Global Approval. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2017
- Lisowska 2018** Dorota Lisowska-Mikołajków, Agata Mikołajków, Jędrzej Reczuch, Barbara Królak-Olejnik. Zakażenie wrodzone wirusem cytomegalii. Problem wciąż aktualny (na podstawie doświadczenia własnego oraz literatury). *Developmental Period Medicine*, 2018;XXII4,19

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, ██████████, Kraków, Wrzesień 2018.