

Rekomendacja nr 10/2019

z dnia 15 lutego 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Previmis (letermovir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Previmis (letermovir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń **pod warunkiem** zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.

Przedstawione w ramach analizy klinicznej randomizowane badanie kliniczne porównujące letermovir (LTV) z placebo. Zgodnie z jego wynikami stosowanie LTV w porównaniu z placebo wiązało się między innymi z istotnie statystycznie: niższym o 58% ryzykiem klinicznie istotnej infekcji CMV ogółem oraz wyższą poprawą jakości życia ocenianą za pomocą skali EQ-5D index oraz FACT-BMT. Nie wykazano natomiast różnic istotnych statystycznie między innymi w zakresie oceny: [redacted] jakości życia ocenianej skalą EQ-5D VAS.

Punkt końcowy odnoszący się do klinicznie istotnej infekcji CMV ogółem, definiowany był jako rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego (PET) lub narządowa choroba CMV. W przypadku pierwszej składowej wykazano różnice istotne statystycznie, natomiast narządową chorobę CMV zaobserwowano u podobnego odsetka pacjentów w obydwu ramionach (1,5% vs 1,8%).

Analiza ekonomiczna wskazuje na [redacted] wnioskowanej technologii, jednakże interpretując jej wyniki należy mieć na uwadze ograniczenia jakimi się charakteryzuje. Między innymi 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 Previmis przestaje być [redacted] w przypadku uwzględnienia aktualnego prognozy opłacalności. Dodatkowo analiza probabilistyczna wskazuje, iż prawdopodobieństwo, że technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi ok. [redacted], a w ok [redacted] przypadków oceniana technologia jest mniej skuteczna i droższa (zdominowana).

Analiza wpływu na budżet wskazuje na wzrost wydatków z perspektywy płatnika o 10,55 mln PLN [redacted]. Jednakże w analizie nie testowano założenia dotyczącego czasu trwania terapii zgodnego z Charakterystyką Produktu Leczniczego (100 dni). Na prawdopodobieństwo dłuższego niż w analizie podstawowej czasu trwania terapii zwracano również w czasie oceny leku Prevyomis 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 [redacted] w porównaniu do wariantu podstawowego analizy. Dodatkowo analiza wpływu na budżet wskazuje, że uwzględnienie *wastage* wskazuje na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego względem wariantu przedstawionego przez wnioskodawcę.

Mając na względzie powyższe, Prezes Agencji uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii jednakże pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby budżet płatnika, np. rozwiązanie, gdzie podmiot zwracałby do budżetu koszt każdego [redacted] zrefundowanego u pojedynczego pacjenta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Prevyomis (letermovir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018899 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted];
- Prevyomis (letermovir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018905 – wnioskowana cena zbytu netto [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: ryczałt, lek dostępny w aptece na receptę w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

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 przebytych 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).

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.

Alternatywna technologia medyczna

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 walgancyklowir, jednak w połączeniu z metodami monitorowania CMV we krwi oraz wdrożeniem leczenia wyprzedzającego (ang. pre-emptive therapy, PET) w przypadku potwierdzenia wirerii pomimo braku objawów choroby. Zastosowanie gancyklowiru oraz walgancyklowiru jest ograniczone z uwagi na niekorzystny profil bezpieczeństwa oraz brak dowodów świadczących o wyższej skuteczności w stosunku do terapii wyprzedzającej.

W profilaktyce zakażenia CMV, we wskazaniu pozarejestracyjnym, finansowany jest walgancyklowir. Nie jest on jednak rutynowo stosowany w praktyce klinicznej, w związku z czym za technologię alternatywną należy uznać brak aktywnego leczenia.

Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) wnioskowany produkt leczniczy stosowany jest w celu zapobiegania 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).

Wnioskowane wskazanie dotyczy objęcią refundacją w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 pierwotne badanie z randomizacją P001 (Marty 2017) porównujące letermowir (LTV) z placebo. Okres obserwacji w badaniu wynosił 48 tygodni. Włączono 565 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego oceniono na podstawie Cochrane Handbook oceniono jako niskie dla większości domen. Jedynie w przypadku zaślepienia oceny wyników dla bezpieczeństwa ryzyko błędu oceniono na wysokie. Ponadto wnioskodawca włączył 1 przegląd systematyczny (Gagelman 2018) oraz 1 badanie II fazy (Chemaly 2014), jednak nie zostały one uwzględnione, z uwagi na 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). Nie przedstawiono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- RR – ang. *relative risk*, ryzyko względne.

Dodatkowo posłużono się następującymi kwestionariuszami:

- EQ-5D – 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". Druga 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;
- FACT-BMT – kwestionariusz ten 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.

Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania P001 stosowanie LTV w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie:

- Wyższą o 0,08 poprawą w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D index – MD=0,08 (95% CI: 0,01; 0,15);
- Wyższą o 4,20 pkt poprawą w zakresie jakości życia ocenianej kwestionariuszem FACT-BMT – MD=4,20 (95% CI: 0,30; 8,10);
- Niższym o 58% ryzykiem klinicznie istotnej infekcji CMV ogółem – RR=0,42 (95% CI: 0,31; 0,56), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);
- Niższym o 60% ryzykiem rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego – RR=0,40 (95% CI: 0,29; 0,55), a NNT=5 (95% CI: 4; 7);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania z placebo w zakresie:

- Jakości życia ocenianej kwestionariuszem EQ-5D VAS;
- Wystąpienia narządowej choroby CMV;

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania P001 stosowanie LTV w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie statystycznie:

- Niższym o 2% ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych – RR=0,98 (95% CI: 0,96; 0,99), a NNT=47 (95% CI: 28; 149);
- Niższym o 62% ryzykiem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – RR=0,38 (95% CI: 0,29; 0,49), a NNT=4 (95% CI: 3; 5)

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania z placebo w zakresie:

- zgonów;
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych;
- przerwania leczenia z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W badaniu stosowano również postać dożylną LTV, która 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. Także w Polsce w profilaktyce zakażenia CMV możliwe jest zastosowanie walgancyklowiru (finansowany we wskazaniu pozarejestacyjnym), a więc należy uznać, że stanowi on również aktywną interwencję. 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,

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.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku wynosi:

- z perspektywy NFZ:
 - [redacted] dla opakowania 240 mg;
 - [redacted] dla opakowania 480 mg;
- z perspektywy wspólnej:
 - [redacted] dla opakowania 240 mg;
 - [redacted] dla opakowania 480 mg.

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

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].

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

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

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy. Skrócenie tego okresu powoduje znaczny wzrost wartości 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 (rozwój choroby GVHD, zakażenia oportunistyczne i zgony). Nie wyjaśniono również dlaczego jako wartość parametru "zakażenie oportunistyczne" przyjęto jedynie [REDACTED] zamiast ogólnego ryzyka wystąpienia infekcji oportunistycznych. Uwzględnienie wartości ogólnego ryzyka infekcji w modelu powoduje zmniejszenie wartości ICUR, zatem przyjęte przez wnioskodawcę założenie było konserwatywne.
- Zidentyfikowano 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 Prevymis przestaje być [REDACTED] w przypadku uwzględnienia aktualnego progno opłacalności.
- W modelu przyjęto współczynnik 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 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 analizie ekonomicznej 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

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych analitycy wykonali 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 wielkości dostaw). Pozostałe założenia pozostały niezmiennicze 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 inny 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 Prevymisu [redacted] [redacted] w porównaniu z 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie refundowanym komparatorem, dlatego też nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej w 3 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie ponoszone w związku z leczeniem zaawansowanego raka piersi:

- 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet świadczą, że finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków o:

- z perspektywy NFZ:
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
- Z perspektywy wspólnej:
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W analizie nie testowano założenia dotyczącego czasu trwania terapii ([REDAKTOWANE] dnia). W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia wymagań minimalnych w zakresie przeprowadzenia wariantu 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 wpływałyby na efekty kliniczne (ponieważ średni czas leczenia w badaniu klinicznym wynosił właśnie [redacted] dnia). Jednakże możliwe, 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.

- Wnioskodawca zakłada, że [redacted] a jednocześnie zadeklarował, że opakowania zawierające mniejszą dawkę leku będą stanowiły niecałe [redacted] gwarantowanych dostaw. Najmniejszy uwzględniony w analizie wrażliwości odsetek pacjentów stosujących cyklosporynę to [redacted] (wg opinii ekspertów), a największy to [redacted]. Agencja przeprowadziła więc dodatkowy wariant obliczeń, w którym przyjęto, że [redacted] pacjentów będzie stosowało cyklosporynę (a w konsekwencji mniejszą dawkę leku Prevymis) tak, aby odzwierciedlić założenia wnioskodawcy dotyczące struktury dostaw leku. Należy jednak zaznaczyć, że biorąc pod uwagę [redacted], a także uwagi z raportu NICE 2018 dot. odsetka pacjentów stosujących cyklosporynę, wydaje się, że założenie takie jest mało prawdopodobne.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych wykonano 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 [redacted] dnia w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem, a pozostałe [redacted] dnia ambulatoryjnie.
2. dłuższy czas leczenia letermowirem wynoszący [redacted], co odzwierciedla konieczność zakupu 3 pełnych opakowań leku Prevymis przez pacjenta nawet przy założeniu, że lek będzie stosował jedynie przez [redacted] dnia jak w wariantcie powyżej). Pozostałe założenia pozostały niezmienione względem założeń wnioskodawcy, tj. przyjęto, że w ramach ww. [redacted] LTV jest stosowany [redacted] dnia w ramach hospitalizacji związanej z przeszczepem, a pozostałe [redacted] dnia ambulatoryjnie.
3. mniejszy odsetek ([redacted]) pacjentów stosujących cyklosporynę, a w konsekwencji mniejszą dawkę leku Prevymis, tak aby odzwierciedlał strukturę dostaw leku zaproponowaną przez wnioskodawcę we wniosku refundacyjnym.

Wyniki dla powyższych wariantów z perspektywy płatnika publicznego przedstawiały się następująco:

- 1 wariant:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

- 2 wariant:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

- 3 wariant:

[redacted]
[redacted]
[redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Analiza ekonomiczna wskazuje na opłacalność kosztową wnioskowanej technologii, jednakże analiza probabilistyczna wskazuje iż prawdopodobieństwo, że technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi ok. [REDAKTOWANE], a w ok. [REDAKTOWANE] przypadków oceniana technologia jest mniej skuteczna i droższa (zdominowana).

Dodatkowo analiza wpływu na budżet wskazuje, że uwzględnienie *wastage* wskazuje na znaczny wzrost wydatków płatnika publicznego względem wariantu przedstawionego przez wnioskodawcę.

Mając na względzie powyższe zasadnym wydaje się zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka, który zabezpieczałby budżet płatnika, np. rozwiązanie gdzie podmiot zwracałby do budżetu koszt [REDAKTOWANE] zrefundowanego u pojedynczego pacjenta.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedstawiana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Prevymis w analizowanym wskazaniu przyniesie dla budżetu NFZ [REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE].

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki anty-CMV:

- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne (PTT) 2007;
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEILCHZ) 2016;
- Die Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO) / Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2016;
- British Society for Haematology (BSH) 2013;
- American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) 2009.

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 foskarnet. 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.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych odnaleziono:

- 1 rekomendację pozytywną: Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2018,
- 1 rekomendację pozytywną pod warunkiem obniżenia ceny oraz prowadzenia terapii pod kontrolą ekspertów w dziedzinie HSCT – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2018;
- 2 rekomendacje negatywne:
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018 – aktualnie jest to wstępna opinia przygotowana do konsultacji społecznych. Zwrócono w niej uwagę na wątpliwości dotyczące redukcji śmiertelności w wyniku terapii;
 - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018 – negatywna rekomendacja została wydana ze względu na modelowanie efektywności kosztowej w oparciu o zgony z dowolnej przyczyny oraz GvHD z pominięciem rozpoczęcia terapii PET.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Prevymis jest aktualnie finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 31, dla których informacje przekazano): Dania, Niemcy. W tym w żadnym kraju o zbliżonym do Polski PKB *per capita*. Zgodnie z przedstawionymi informacjami w żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.11.2018 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.3839.2018.2.PB; PLR.4600.3838.2018.2.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018899, Prevymis (letermovir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018905 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 11 lutego 2019 roku w sprawie oceny leku Prevymis (letermovir) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
2. Raport nr OT.4330.20.2018. Wniosek o objęcie refundacją leku Prevymis (letermowir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. Analiza weryfikacyjna