



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 230/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Previmis (letermovir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9)

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Previmis (letermovir), tabletka powlekana à 240 mg, we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), pod warunkiem, że pacjent nie może otrzymywać walgancyklowiru lub okazał się on nieskuteczny.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Wniosek dotyczy pacjenta w wieku 18 lat z oporną na leczenie ostrą białaczką szpikową. Pacjent został poddany allogenicznej transplantacji komórek hematopoetycznych od CMV-seronegatywnego dawcy; obecnie otrzymuje letermovir (LTV) ze środków fundacji i konieczna jest kontynuacja leczenia.*

*Wg wskazań rejestracyjnych, letermovir jest wskazany 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, ang. hematopoietic stem cell transplant).*

*Zarówno Rada Przejrzystości (Stanowisko nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 r.), jak i Prezes Agencji (Rekomendacja nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r.) uznali za zasadne objęcie refundacją Previmisu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika. Previmis nie jest obecnie w Polsce refundowany.*

*Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych i ma niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepionych narządów. W opinii Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej,*



liczebność populacji docelowej „w zależności od przyjętych kryteriów i czynników ryzyka wynosi od 100 do 350 osób/rocznie”.

#### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy włączono 2 badania pierwotne dotyczące skuteczności klinicznej: NCT02137772 (randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy) oraz badanie-Chemaly 2014 (randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy). Obydwa udowodniły dużą skuteczność leku w stosunku do placebo. Brak jest porównania leku z gancyklowirem i walgancyklowirem.

W badaniu NCT02137772, znacząco mniej pacjentów z grupy LTV niż w grupie PLC miało klinicznie istotną infekcję CMV, lub osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy: w ciągu 24 tyg. po przeszczepieniu komórek macierzystych układu krwiotwórczego (różnica: -23,5 pkt. proc., 95% CI: -32,5; 7/35 do -14,6,  $p < 0,001$ ), oraz w ciągu 14 tyg. po przeszczepie (różnica -31,3 pkt. proc., 95% CI: -39,9 do -22,6;  $p < 0,001$ ). Zgony z jakiegokolwiek przyczyny po 24 tyg. po transplantacji występowały istotnie rzadziej w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC (10,2% vs 15,9%,  $p = 0,03$ ). Wykazano, że zastosowanie LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV ( $p < 0,001$ ). W badaniu zaobserwowano niższy odsetek ponownych hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w grupie LTV w porównaniu do grupy placebo na koniec leczenia w 14 tygodniu (36,6% vs 47,6%, różnica istotna statystycznie,  $p = 0,021$ ) w czasie oceny pierwszorzędownego punktu końcowego w 24 tygodniu (48,6% vs 55,3%) i w czasie wydłużonego okresu obserwacji do 48 tygodni (55,7% vs 60,6%). Odnotowano także istotnie statystycznie rzadsze ponowne hospitalizacje związane z CMV w grupie leczonej letermovirem w każdym ocenianym punkcie czasowym w porównaniu do placebo.

W badaniu Chemaly 2014, odsetek pacjentów doświadczających niepowodzenia profilaktyki (niezależnie od przyczyny) w ramieniu PLC (64%) był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie LTV 240 mg (29%,  $P = 0,007$ ). Wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego było istotnie rzadsze w grupie LTV 240 mg niż PLC (6% vs 36%).

Wytyczne europejskie z 2019 roku (ECIL7 2019) wskazują, że chemoprofilaktyka przeciwwirusowa ma na celu zapobieganie reaktywacji wirusa cytomegalii u pacjentów seropozytywnych i jest zalecana u wszystkich biorców allo-HSCT. Do zalecanych interwencji obok letermoviru należą acyklowir, walcacyklowir oraz walgancyklowir. Przy czym rekomendacja letermoviru jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności (badania RCT).

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, letermovir to „bardzo skuteczny i bezpieczny lek, wysoki profil bezpieczeństwa, zapobiega nadkażeniom bakteryjnym i grzybiczym.

Zapobiega wielu późniejszym kosztom. Przyczynia się do lepszych wyników terapii przeszczepowych”.

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „terapia za pomocą Prevymisu (letermovir), tabletki powlekane à 240 mg, zwiększa szanse pacjenta na wyleczenie oraz ogranicza powikłania po allogenicznym, przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych” dlatego „finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (...) jest zasadne”.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami LTV i PLC w zakresie najczęstszych zdarzeń nieporządných (AEs) które wystąpiły w ciągu 16 tygodni po transplantacji, wśród nich zdarzeniami występującymi u przynajmniej 20% chorych w obu grupach były: choroba graft przeciw gospodarzowi (GVHD), biegunka, nudności, gorączka i wysypka (Marty 2017). Odsetki zgonów, ciężkich AEs (SAEs), AEs, SAEs, związanych z leczeniem (DR-SAEs) były niższe w grupie LTV niż w grupie PLC. W grupie PLC ponad dwukrotnie częściej przerwano terapię niż w grupie LTV (58% vs 26%), a najczęstszą przyczyną były infekcje (w szczególności CMV) i infestacje (39% vs 14%).

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, które były przyczyną zakończenia przyjmowania produktu leczniczego Prevymis należały nudności (1,6%), wymioty (0,8%) i ból brzucha (0,5%).

Ogólnie, LTV jest bardzo dobrze tolerowanym lekiem.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W opinii Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest „wysoka ze względu na zapobieganie wystąpieniu efektów bezpośrednich i pośrednich zakażenia CMV”.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji, w ramach wskazania „profilaktyka reaktywacji CM i rozwoju choroby u dorosłych, CMV-seropozytywnych pacjentów [R+] poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT)”, które pokrywa się z wnioskowanym wskazaniem. Z uwagi na fakt, że wnioskowany lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

#### Konkurencyjność cenowa

Koszt netto wnioskowanej terapii przez 84 dni (1 tabletka à 240 mg/dobę) wynosi ██████████ zł. Nie zidentyfikowano leków generycznych. Prawdopodobny komparator, jakim jest gancyklowir jest tylko w postaci dożylniej. Inny komparator - walgancyklowir (generyczny Valgancyklovir Teva, 60 tabl a 450 mg) kosztuje 1 057,20 zł.

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

Koszt jednego opakowania leku Prevymis (letermovir) wynosi ██████████ zł netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 84 dni terapii produktem Prevymis (letermovir), w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na ██████████ zł netto (dane kosztowe i czas trwania terapii wg wniosku). Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 100 do 350 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem, wydatki płatnika publicznego będą wynosić od ██████████ zł netto do ██████████ zł.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wytyczne europejskie z 2019 roku (ECIL7 2019) wskazują, że chemoprowfilaktyka przeciwwirusowa ma na celu zapobieganie reaktywacji wirusa cytomegalii u pacjentów seropozytywnych i jest zalecana u wszystkich biorców allo-HSCT. Do zalecanych interwencji, obok letermoviru, należą: acyklowir, walacyklowir oraz walgancyklowir. Przy czym rekomendacja letermoviru jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności (badania RCT).

Wytyczne kliniczne wymieniają również walacyklowir oraz foscarnet, jednakże w informacji zawarta w ChPL Vaciclor (walacyklowir) wskazuje, że „walacyklowir może być stosowany jedynie u tych pacjentów, u których względy bezpieczeństwa wykluczają zastosowanie walgancyklowiru lub gancyklowiru”. Nie zidentyfikowano zarejestrowanego w Polsce produktu leczniczego zawierającego substancję czynną foscarnet.

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.54.2019 „Prevymis (letermovir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych”. Data ukończenia: 2 sierpnia 2019 r.

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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:** Merck Sharp & Dohme B.V.).