

Opinia nr 61/2019

z dnia 7 sierpnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Prevymis (letermovir), tabletki powlekane à 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz rekomendacje kliniczne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii i podtrzymuje swoje stanowisko wyrażone w rekomendacji nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r. dot. oceny leku Prevymis (letermovir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń. We wspomnianym dokumencie rekomendowane było finansowanie ze środków publicznych przedmiotowego leku pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka.

Aktualną analizę kliniczną oparto na 2 badaniach randomizowanych: NCT02137772 oraz Chemaly 2014, porównujących stosowanie letermowiru z placebo w profilaktyce infekcji CMV u pacjentów CMV-seropozytywnych będących biorcami allo-HSC.

Badanie NCT02137772, dla pacjentów, u których nie wykryto DNA CMV w czasie randomizacji wykazało, że znacząco mniej pacjentów z grupy LTV niż w grupie PLC miało klinicznie istotną infekcję CMV, lub osiągnęło pierwszorzędowny punkt końcowy w ciągu 14 tyg. lub 24 tyg. po przeszczepie. Ponadto analiza wyników badania NCT02137772 wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść LTV w porównaniu z PLC w zakresie odsetka ponownych hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 14 tyg. po przeszczepie oraz odsetka ponownych hospitalizacji związanych z CMV w ciągu 14 tyg., 24 tyg. i 48 tyg. po przeszczepie.

W badaniu Chemaly 2014 odsetek pacjentów doświadczających niepowodzenia profilaktyki (niezależnie od przyczyny) w ramieniu PLC był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie LTV 240 mg. Wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego było istotnie rzadsze w grupie LTV 240 mg niż PLC.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Prevymis częstymi zdarzeniami niepożądanymi były: nudności, biegunka, wymioty, a do niezbyt często zgłaszanych działań niepożądanych należały: nadwrażliwość, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy, ból brzucha, zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, skurcze mięśni, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmęczenie, obrzęk obwodowy.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują letermovir w panelu leków zalecanych w profilaktyce infekcji CMV u pacjentów CMV-seropozytywnych będących biorcami allo-HSC.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (letermovir), tabletki powlekana à 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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.

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.

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).

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta w profilaktyce infekcji CMV u pacjentów CMV-seropozytywnych stosuje się, oprócz letermowiru, gancyklowir lub nie stosuje się żadnej profilaktyki.

Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują na możliwość zastosowania we wnioskowanym wskazaniu, oprócz letermowiru, acyklowir, walacyklowir, walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub limfocyty T cytotatyczne specyficzne dla CMV.

Biorąc pod uwagę informację zawartą w ChPL Vaciclor (walacyklowir) wskazującą, że „walacyklowir może być stosowany jedynie u tych pacjentów, u których względy bezpieczeństwa wykluczają zastosowanie walgancyklowiru lub gancyklowiru”, brak zarejestrowanego w Polsce produktu leczniczego zawierającego substancję czynną foskarnet, fakt iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne), odnalezione wytyczne oraz opinie ekspertów klinicznych, w przypadku ocenianego wskazania, jako prawdopodobny komparator przyjęto gancyklowir.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Prevymis zawiera substancję czynną letermowir.

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) Prevymis jest wskazany w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. *cytomegalovirus*) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. *hematopoietic stem cell transplant*).

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Do analizy klinicznej oceniającej skuteczność i bezpieczeństwo letermowiru (LTV) włączono 2 badania pierwotne:

- NCT02137772 (opisane w dwóch publikacjach Marty 2017 i Mt Isa 2019) – randomizowane, podwójne zaślepienie, wielośrodkowe badanie III fazy, porównujące letermowir w dawce 480 mg/dzień (240 mg/dzień u pacjentów stosujących cyklosporynę) z placebo. Do badania włączono 565 pacjentów, w tym 373 do grupy LTV (325 z niewykrywalnym DNA CMV w momencie randomizacji) oraz 192 do grupy PLC (170 z niewykrywalnym DNA CMV w momencie randomizacji). Okres interwencji wynosił do 14 tygodni, zaś okres obserwacji do 48 tygodni;

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu Marty 2017 oceniono na podstawie Cochrane Handbook oceniono jako niskie dla większości domen. Jedynie w przypadku zaślepienia oceny wyników dla bezpieczeństwa ryzyko błędu oceniono na wysokie.

- Chemaly 2014 – randomizowane, podwójne zaślepienie, kontrolowane placebo, wieloośrodkowe badanie II fazy, porównujące stosowanie letermowiru w dawce 60 mg lub 120 mg lub 240 mg raz na dobę przez 12 tygodni z placebo. Do badania włączono 131 pacjentów, w tym 33 do grupy LTV 60 mg, 31 do grupy LTV 120 mg, 34 do grupy LTV 240 mg oraz 33 do grupy PLC. Okres obserwacji wyniósł 92 dni (± 2 dni).

W celu oceny efektywności użyto parametru HR – ang. *hazard ratio* – iloraz hazardów.

Skuteczność kliniczna

NCT02137772 (Marty 2017)

Wyniki badania NCT02137772 dla pacjentów, u których nie wykryto DNA CMV w czasie randomizacji wykazały, że znacząco mniej pacjentów z grupy LTV niż w grupie PLC miało klinicznie istotną infekcję CMV, lub osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy:

- w ciągu 24 tyg. po przeszczepie (grupa LTV: 37,5% vs grupa PLC: 60,6%) - różnica między grupami wyniosła -23,5 punktów procentowych (95% CI: 32,5; -14,6);
- w ciągu 14 tyg. po przeszczepie (grupa LTV: 19,1% vs grupa PLC: 50,0%) - różnica między grupami wyniosła -31,3 punktów procentowych (95% CI: -39,9; -22,6).

W badaniu NCT02137772 zgony z jakiegokolwiek przyczyny po 24 tyg. po transplantacji występowały statystycznie istotnie rzadziej w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC (grupa LTV: 10,2% vs. grupa PLC: 15,9%). Natomiast zgony z jakiegokolwiek przyczyny po 48 tyg. występowały nieistotnie statystycznie rzadziej w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC.

Ponadto analiza prawdopodobieństwa wystąpienia infekcji CMV z podziałem na jej składowe, przeprowadzona metodą Kaplana-Meiera wykazała, że zastosowanie LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV.

NCT02137772 (Mt Isa 2019)

Analiza wyników badania NCT02137772 wykazała statystycznie istotne różnice na korzyść LTV w porównaniu z PLC w zakresie:

- odsetka ponownych hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny - niższe o 28% ryzyko ponownej hospitalizacji w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC w ciągu 14 tyg. po przeszczepie – HR=0,72 (w badaniu nie przedstawiono przedziałów ufności w odniesieniu do istotności statystycznej wyniku, wskazano jedynie wartość parametru p-value p=0,021);
- odsetka ponownych hospitalizacji związanych z CMV:
 - niższe o 91% ryzyko ponownej hospitalizacji w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC w ciągu 14 tyg. po przeszczepie – HR=0,09 (w badaniu nie przedstawiono przedziałów ufności w odniesieniu do istotności statystycznej wyniku, wskazano jedynie wartość parametru p-value p=0,001);
 - niższe o 64% ryzyko ponownej hospitalizacji w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC w ciągu 24 tyg. po przeszczepie – HR=0,36 (w badaniu nie przedstawiono przedziałów ufności w odniesieniu do istotności statystycznej wyniku, wskazano jedynie wartość parametru p-value p=0,015);
 - niższe o 66% ryzyko ponownej hospitalizacji w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC w ciągu 48 tyg. po przeszczepie – HR=0,34 (w badaniu nie przedstawiono przedziałów

ufności w odniesieniu do istotności statystycznej wyniku, wskazano jedynie wartość parametru p-value $p=0,007$).

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie:

- odsetka ponownych hospitalizacji z jakiegokolwiek przyczyny w ciągu 24 tyg. oraz 48 tyg. po przeszczepie;
- średniej długości hospitalizacji.

Chemaly 2014

W badaniu Chemaly 2014 letermowir podawano pacjentom w trzech grupach w różnych dawkach (60 mg, 120 mg oraz 240 mg). W niniejszej opinii przedstawiono wyniki tylko dla grupy LTV 240 mg – zgodnej ze zleceniem MZ.

W populacji ITT (analizowanej zgodnie z zaplanowanym leczeniem), odsetek pacjentów doświadczających niepowodzenia profilaktyki (niezależnie od przyczyny) w ramieniu PLC (64%) był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie LTV 240 mg (29%). Wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego było istotnie rzadsze w grupie LTV 240 mg (6%) niż PLC (36%).

W analizie post-hoc w zmodyfikowanej populacji ITT z wyłączeniem pacjentów z wykrytą replikacją CMV w trakcie screeningu lub w dniu 1. stwierdzono brak przypadku niepowodzenia wirusologicznego w grupie otrzymującej 240 mg letermowiru na dobę.

Czas do niepowodzenia profilaktyki był istotnie krótszy w grupie LTV 240 mg (zakres: 1-8 dni) niż w grupie placebo (zakres: 1-21 dni). Autorzy publikacji opisują, że wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera między grupami LTV 240 mg a PLC była widoczna po 8 dniach.

Bezpieczeństwo

NCT02137772 (Marty 2017)

Analiza w zakresie bezpieczeństwa nie wykazała statystycznie istotnych różnic między grupami LTV i PLC w zakresie najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs, ang. *adverse events*), które wystąpiły w ciągu 16 tygodni od transplantacji. AEs występującymi u przynajmniej 20% chorych w obu grupach były: GVHD (choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. *Graft-versus-host Disease*), biegunka, nudności, gorączka i wysypka.

Zgodnie z przedstawionym w publikacji podsumowaniem liczbowe odsetki zgonów, SAEs (ang. *severe adverse events*), AEs, SAEs związanych z leczeniem (DR-SAEs, ang. *drug-related SAEs*) były niższe w grupie LTV niż w grupie PLC.

Dodatkowo liczbowo odsetki przerwania leczenia z powodu DR-SAEs, SAEs oraz AEs były niższe w grupie LTV, podczas gdy odsetek przerwania leczenia z powodu DR-AEs (AEs związane z leczeniem) był wyższy w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC (brak informacji o istotności statystycznej wyników).

Chemaly 2014

Większość pacjentów uczestniczących w badaniu miało co najmniej jedno AE (96% w grupie LTV, 100% w grupie PLC). AEs były głównie łagodne lub umiarkowane. Zgodnie z oceną autorów badania odsetek pacjentów z AE związanymi z leczeniem był niższy w grupie LTV niż w grupie PLC (17% vs 33%). Większość AE dotyczyła zaburzeń żołądkowo-jelitowych (biegunka, mdłości, wymioty) lub infekcji (zazwyczaj infekcji CMV).

SAE wystąpiły u 31% pacjentów z grup LTV oraz 36% z grupy PLC. W trakcie badania zmarło 5 pacjentów, z czego 4 zgony były związane zaburzeniami, które pojawiły się w trakcie leczenia (dwóch pacjentów z grupy LTV 60 mg, zmarło z powodu GVHD oraz z powodu ostrej białaczki szpikowej, jeden pacjent z grupy LTV 240 mg zmarł z powodu zapalenia płuc o nieznanym przyczynie i jeden pacjent

z grupy PLC zmarł z powodu bakteryjnego zapalenia płuc). Żaden ze zgonów nie został uznany za związany z terapią lub chorobą CMV.

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% odpowiednio).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Prevymis:

- często występujące działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych to nudności, biegunka, wymioty;
- niezbyt często występujące działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych to nadwrażliwość, zmniejszony apetyt, zaburzenia smaku, ból głowy, zawroty głowy, ból brzucha, zmniejszenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej, skurcze mięśni, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zmęczenie, obrzęk obwodowy;
- najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które wystąpiły przynajmniej u 1% pacjentów w grupie otrzymującej Prevymis, i występującymi częściej niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności (7,2%), biegunka (2,4%) i wymioty (1,9%);
- najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, które były przyczyną zakończenia przyjmowania produktu leczniczego Prevymis były nudności (1,6%), wymioty (0,8%) i ból brzucha (0,5%).

Zgodnie z ChPL produkt leczniczy Prevymis podlega dodatkowemu monitorowaniu.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji w ramach wskazania „profilaktyka reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych, CMV-seropozytywnych pacjentów [R+] poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT)”, które pokrywa się z wnioskowanym wskazaniem.

W związku z faktem, że lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Należy także wskazać, że zgodnie z opinią eksperta klinicznego relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ocenianej technologii jest wysoka ze względu na zapobieganie wystąpieniu efektów bezpośrednich i pośrednich zakażenia CMV.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania na podstawie wyników analizy klinicznej mają wpływ aspekty, które zostały wymienione poniżej:

- w badaniu Marty 2017 u części pacjentów była konieczność zastosowania letermowiru we wlewie dożylnym, w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono łącznie pacjentów przyjmujących obie formy leku, zaś zlecenie MZ dotyczy wyłącznie LTV w tabletkach;
- ponadto w badaniu Marty 2017 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. 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 ww. badania, 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. Zatem powyższe może mieć wpływ na końcowe wyniki badania;

- przedmiotem oceny jest profilaktyka zakażenia CMV, a niektóre punkty końcowe (ponowne hospitalizacje, choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi) mogą wystąpić już po zastosowaniu terapii wyprzedzającej (PET), które są kolejnym etapem leczenia i stosowane są inne leki.
- w badaniu Chemaly 2014 tylko część populacji otrzymywała letermowir w dawce 240 mg, zgodnej ze zleceniem MZ; w niniejszym dokumencie przedstawiono jedynie wyniki dla ww. dawki, jednak zawęża to populację badaną do 34 osób i ogranicza możliwość wnioskowania;
- we wszystkich włączonych badaniach jako komparator zastosowano placebo, nie odnaleziono badań porównujących ocenianą technologię z wybranym komparatorem.

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność komparatora (gancyklowir) przedstawiono na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cymevene.

Zgodnie z ChPL Cymevene jest wskazany do stosowania:

- u dorosłych i młodzieży w wieku ≥ 12 lat w:
 - leczeniu choroby cytomegalowirusowej (wywołanej wirusem CMV) u pacjentów z obniżoną odpornością;
 - zapobieganiu chorobie CMV wg schematu leczenia wyprzedzającego u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu);
- od urodzenia w zapobieganiu chorobie CMV wg schematu profilaktyki uniwersalnej u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu).

Walgancyklowir to prolek gancyklowiru, w związku z powyższym można się spodziewać, że działania niepożądane związane z przyjmowaniem walgancyklowiru będą również występować po podaniu gancyklowiru.

Do najcięższych i najczęściej występujących niepożądanych działań gancyklowiru lub walgancyklowiru należą reakcje hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz małopłytkowość.

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania gancyklowiru oraz walgancyklowiru jest podobny w populacjach pacjentów z HIV i pacjentów poddanych transplantacji, z wyjątkiem odwarstwienia siatkówki, które było zgłaszane tylko u pacjentów z HIV i cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki. Istnieją jednak pewne różnice dotyczące częstości występowania niektórych działań niepożądanych. Dożylnie podawanie gancyklowiru wiąże się z mniejszym ryzykiem biegunki w porównaniu z doustnym walgancyklowirem. Gorączka, zakażenia drożdżakowe, depresja, ciężka neutropenia (ANC $< 500/\mu\text{l}$)

i reakcje skórne są zgłaszane częściej u pacjentów z HIV. Zaburzenia czynności nerek i wątroby są zgłaszane częściej u biorców przeszczepów narządów.

Skuteczność i bezpieczeństwo gancyklowiru na podstawie ChPL Cymevene

Wyniki badań przedstawił w ChPL Cymevene, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa gancyklowiru odnoszą się do populacji dzieci i młodzieży, co ogranicza możliwość wnioskowania.

W prospektywnym badaniu, obejmującym 36 pacjentów należących do populacji dzieci i młodzieży ze znacznie obniżoną odpornością (w wieku od 6 miesięcy do 16 lat) z zakażeniem wirusem HIV i CMV gancyklowir podawano dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. na dobę przez 2 dni, a następnie doustnie przez okres, którego mediana wynosiła 32 tygodnie. Skuteczność oraz profil toksyczności gancyklowiru były porównywalne do tych, które obserwowano u osób dorosłych. Stosowanie gancyklowiru było związane ze zmniejszonym wykrywaniem CMV metodą posiewu lub przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy. Neutropenia była jedynym ciężkim niepożądanym działaniem leku obserwowanym w trakcie badania. Mimo że żadne z dzieci nie wymagało odstawienia leku, u czworga konieczne było podanie czynnika wzrostu kolonii granulocytów (G-CSF) w celu utrzymania bezwzględnej liczby neutrofilów >400 komórek/mm³.

W retrospektywnym badaniu 122 dzieci po przeszczepie wątroby (w wieku od 16 dni do 18 lat, mediana wieku 2,5 roku) otrzymywały gancyklowir dożylnie przez co najmniej 14 dni w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę, a następnie było monitorowanych w kierunku zakażenia CMV metodą PCR. U 43 pacjentów ryzyko choroby CMV określono jako wysokie, a u 79 pacjentów – jako zwykłe. Bezobjawowe zakażenie CMV stwierdzono metodą PCR u 34,4% pacjentów i było ono bardziej prawdopodobne u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka w porównaniu do pacjentów z grupy zwykłego ryzyka (58,1% w por. do 21,8%, p=0,0001). Choroba CMV wystąpiła u 12 (9,8%) pacjentów (8 pacjentów wysokiego ryzyka w porównaniu do 4 pacjentów zwykłego ryzyka, p=0,03). U trzech pacjentów nastąpiło ostre odrzucenie w ciągu 6 miesięcy po stwierdzeniu CMV, ale u 13 pacjentów choroba CMV była poprzedzona odrzuceniem. Nie stwierdzono żadnych zgonów wtórnych do choroby CMV. Ogółem 38,5% pacjentów nie otrzymywało leków przeciwwirusowych, oprócz leków stosowanych w profilaktyce pooperacyjnej.

W analizie retrospektywnej porównywano bezpieczeństwo i skuteczność stosowania gancyklowiru oraz walgancyklowiru u 92 dzieci i młodzieży po przeszczepieniu nerki lub wątroby (w wieku od 7 miesięcy do 18 lat, mediana wieku 9 lat). Wszystkie dzieci otrzymywały gancyklowir podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 2 tygodnie po zabiegu przeszczepienia narządu. Dzieci leczone przed 2004 rokiem otrzymywały następnie gancyklowir podawany doustnie w dawce od 30 mg/kg mc. na dawkę do 1 g/dawkę trzy razy na dobę (n=41), natomiast dzieci leczone po 2004 roku otrzymywały walgancyklowir w dawce do 900 mg raz na dobę (n=51). Całkowita częstość występowania CMV wynosiła 16% (15/92 pacjentów). Czas do wystąpienia zakażenia CMV był porównywalny w obu grupach.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym 100 noworodków (w wieku ≤ 1 miesiąca) z objawową wrodzoną chorobą CMV z zajęciem OUN otrzymywały gancyklowir podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. co 12 godzin przez 6 tygodni lub nie otrzymywały leku. Spośród 100 pacjentów włączonych do badania u 42 spełniających wszystkie kryteria badania przeprowadzono badanie audiometryczne na początku badania oraz badanie kontrolne po 6 miesiącach. Spośród nich 25 otrzymywało gancyklowir, a 17 nie otrzymywało żadnego leku. Spośród 25 pacjentów przyjmujących gancyklowir u 21 nastąpiła poprawa słuchu lub utrzymanie prawidłowego słuchu po 6 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego, w porównaniu do 10/17 pacjentów z grupy kontrolnej (odpowiednio 84% i 59%, p=0,06). U żadnego z pacjentów przyjmujących gancyklowir nie nastąpiło pogorszenie słuchu po 6 miesiącach w porównaniu do stanu wyjściowego, w porównaniu do 7 pacjentów z grupy kontrolnej (p<0,01). Po roku od rozpoczęcia badania u 5/24 pacjentów otrzymujących gancyklowir oraz u 13/19 pacjentów z grupy kontrolnej nastąpiło pogorszenie słuchu (p<0,01). W trakcie badania u 29/46 pacjentów otrzymujących gancyklowir wystąpiła neutropenia,

w porównaniu do 9/43 pacjentów z grupy kontrolnej ($p < 0,1$). Podczas badania doszło do 9 zgonów, 3 w grupie pacjentów przyjmujących gancyklowir oraz 6 w grupie kontrolnej. Żaden zgon nie był związany z badanym lekiem.

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym III fazy 100 noworodków (w wieku 3–33 dni, mediana wieku 12 dni) z ciężką objawową wrodzoną chorobą CMV z zajęciem OUN otrzymywało gancyklowir podawany dożylnie w dawce 6 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni ($n = 48$) lub nie otrzymywało leku przeciwwirusowego ($n = 52$). U niemowląt otrzymujących gancyklowir obserwowano lepszy rozwój układu nerwowego w 6. i 12. miesiącu, w porównaniu do niemowląt, które nie otrzymywały leku przeciwwirusowego. Chociaż u pacjentów otrzymujących gancyklowir obserwowano mniejszy odsetek opóźnień oraz bardziej prawidłowy rozwój neurologiczny, mimo to większość z nich była opóźniona w stosunku do tego, co uznaje się za prawidłowy rozwój w 6. tygodniu, 6. miesiącu lub 12. miesiącu życia. W tym badaniu nie oceniano bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego.

W badaniu retrospektywnym oceniano wpływ stosowania leków przeciwwirusowych na utratę słuchu (ang. late-onset hearing loss) u niemowląt z wrodzonym zakażeniem CMV (w wieku od 4 do 34 miesięcy, średnia wieku $10,3 \pm 7,8$ miesiąca, mediana wieku 8 miesięcy). Do badania włączono 21 niemowląt z prawidłowym słuchem po urodzeniu, u których nastąpiła utrata słuchu (late-onset hearing loss). Stosowano jeden z poniższych schematów leczenia przeciwwirusowego:

- gancyklowir podawany dożylnie w dawce 5 mg/kg mc. codziennie przez 6 tygodni, a następnie walgancyklowir podawany doustnie w dawce 17 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 6 tygodni, następnie codziennie aż do 1 roku życia, lub
- walgancyklowir podawany doustnie w dawce 17 mg/kg mc. dwa razy na dobę przez 12 tygodni, następnie codziennie przez 9 miesięcy.

Żadne z dzieci nie wymagało implantu ślimakowego, a utrata słuchu uległa poprawie w 83% uszu, w których nastąpiła utrata słuchu na początku badania. Neutropenia była jedynym zgłaszanym działaniem niepożądanym, a u żadnego z pacjentów nie było konieczności odstawienia leku.

Ocena konkurencyjności cenowej

Informacje kosztowe dla wnioskowanej technologii zaczerpnięto z omawianego zlecenia.

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt 84-dniowej terapii wynosi [redacted] netto (3 opakowania leku), tj. [redacted] netto za opakowanie. Cena wskazana we wniosku jest [redacted] od ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Prevymis (letermovir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN 0191778018905, który był przedmiotem oceny Agencji w 2019 we wskazaniach rejestracyjnych ww. leku (tj. [redacted]).

Podkreślenia wymaga, że określona w zleceniu MZ długość terapii nie odpowiada zaleceniom zawartym w ChPL Prevymis, gdzie wskazano, że leczenie z zastosowaniem leku Prevymis kontynuuje się przez 100 dni od przeszczepienia, zaś u niektórych pacjentów można wziąć pod uwagę wydłużenie okresu leczenia. Należy mieć jednak na uwadze kwestię kontynuacji terapii wskazaną w zleceniu MZ.

W przypadku przyjętego komparatora tj. gancyklowiru, średnia cena jednego opakowania leku (500mg x 1 fiol.) na podstawie odnalezionych danych z przetargów organizowanych przez szpitale (Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Sosnowiecki Szpital Miejski Sp. z o.o.) wynosi ok. 180 zł brutto.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego populacja pacjentów może wynieść od 100 do 350 pacjentów rocznie.

Przy założeniu zakresu liczebności populacji docelowej od 100 do 350 osób oraz danych kosztowych i czasu trwania terapii zgodnej z wnioskiem (84 dni), wydatki płatnika publicznego będą wynosić od [REDAKTED] netto do [REDAKTED] netto.

Podkreślenia wymaga, że określona w zleceniu MZ długość terapii nie odpowiada zaleceniom zawartym w ChPL Prevymis, gdzie wskazano, że leczenie z zastosowaniem leku Prevymis kontynuuje się przez 100 dni od przeszczepienia, zaś u niektórych pacjentów można wziąć pod uwagę wydłużenie okresu leczenia. Należy mieć jednak na uwadze kwestię kontynuacji terapii wskazaną w zleceniu MZ.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dotyczące postępowania terapeutycznego w analizowanym wskazaniu:

- Konsensus Ekspertów ECIL7 2019 (Europa);
- DGHO 2016 (Niemcy).

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 letermowiru należą acyklowir, walacyklowir oraz walgancyklowir. Przy czym rekomendacja letermowiru jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności (badania RCT).

Natomiast, wytyczne niemieckie z 2016 roku (DGHO 2016) w ramach profilaktyki w leczeniu CMV zalecają stosowanie walgancyklowiru, walacyklowiru, acyklowiru, gancyklowiru lub limfocytów T cytostatycznych specyficznych dla CMV. Wytyczne te nie uwzględniają letermowiru w swoich rekomendacjach, natomiast wspominają, że letermowir wykazał skuteczność w profilaktyce przeciw wirusowi cytomegalii w badaniach II fazy. Należy również zauważyć, że wytyczne te wydane zostały przed pierwszym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu przez EMA letermowiru.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 28.06.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3401.2019.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (letermovir), tabletka powlekana à 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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 Prevymis (letermovir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), oraz raportu 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. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, data ukończenia: 2 sierpnia 2019 r.