



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

**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**

Nr: OT.422.54.2019

Data ukończenia: 2 sierpnia 2019 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2018, poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane, ang. Adverse Events
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AGIHO</b>	ang. Infectious Diseases Working Group
<b>allo-HSCT</b>	Allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych, ang. Allogenic Hematopoietic stem cell transplantation
<b>AML</b>	Ostra białaczka szpikowa, ang. Acute myeloid leukemia
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności, ang. Confidence Interval
<b>CMV</b>	Wirus cytomegalii
<b>DGHO</b>	Niemieckie Towarzystwo Hematologii i Onkologii Medycznej, niem. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
<b>DR-AEs</b>	AEs związane z leczeniem, ang. drug-related AEs
<b>DR-SAEs</b>	SAEs związane z leczeniem, ang. drug-related SAEs
<b>ECIL</b>	ang. European Conference on Infections in Leukemia
<b>ESCMID</b>	ang. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<b>EMA</b>	ang. European Medicines Agency
<b>GVHD</b>	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi, ang. Graft-versus-host Disease
<b>HHV-5</b>	ludzki cytomegalowirus, ang. Human betaherpesvirus 5
<b>HR</b>	Iloraz hazardów, ang. Hazard ratio
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
<b>ITT</b>	analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ang. intention to treat
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>LTV</b>	Letermovir
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>PET</b>	Leczenie wyprzedzające, ang. Pre-emptive therapy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>r. ż.</b>	rok życia
<b>SAEs</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane, ang. severe adverse event
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>3. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
<b>4. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
4.1. Problem zdrowotny.....	10
4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii.....	13
4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	13
<b>5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją .....</b>	<b>14</b>
<b>6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>16</b>
6.1. Opis metodyki.....	16
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	17
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	17
6.2.2. Ograniczenia .....	19
6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej .....	19
<b>7. Bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>23</b>
<b>8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>26</b>
<b>10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>27</b>
<b>11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....</b>	<b>28</b>
<b>12. Piśmiennictwo .....</b>	<b>32</b>
<b>13. Załączniki.....</b>	<b>33</b>
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	33
13.2. Diagramy selekcji badań .....	34

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:  
08.07.2019 r., PLD.46434.3401.2019.1.AB

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - ✓ **Prevymis (letermovir)**, tabletki powlekane à 240 mg
- Wnioskowane wskazanie:
  - ✓ profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10:B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

- ✓ koszt wnioskowanej terapii (84 dni leczenia): ██████████ zł netto

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (letermovir), tabletki powlekanej 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r., znak PLD.46434.3401.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 08.07.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (letermovir), tabletki powlekanej 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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. Ponadto, pacjent otrzymuje letermovir ze środków fundacji. Konieczna kontynuacja leczenia.”

Produkt leczniczy Prevymis w 2019 roku podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

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.) biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uznali za zasadne objęcie refundacją Prevymisu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 Prevymis nie jest refundowany.

### 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. 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.

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).

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, u których dochodzi do reaktywacji/zakażenia wirusem CMV muszą być leczeni lekami o wysokim ryzyku działań niepożądanych (np. gancyklowir, foskarnet, cydofowir), dochodzi u nich do nawrotów zakażenia CMV oraz innych infekcji, w tym grzybiczych. Pacjenci u których dochodzi do reaktywacji mają wyższe ryzyko zgonu.”

### Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo

#### Skuteczność kliniczna

#### 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 przeszczepie (różnica: -23,5 pkt. proc., 95% CI: -32,5

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%,  $p = 0,03$ ), natomiast zgony z jakiegokolwiek przyczyny po 48 tyg. występowały nieistotnie rzadziej w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC (20,9% vs 25,5%,  $p = 0,12$ ). 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 pierwszorzędowego 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 radsze ponowne hospitalizacje związane z CMV w grupie leczonej letermovirem w każdym ocenianym punkcie czasowym w porównaniu do placebo.

#### Chemaly 2014

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 radsze w grupie LTV 240 mg niż PLC (6% vs 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 przypadków niepowodzenia wirusologicznego w grupie otrzymującej 240 mg letermoviru 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) ( $p = 0,002$ ).

#### *Skuteczność praktyczna*

Nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia.

#### *Bezpieczeństwo*

##### NCT02137772

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami LTV i PLC w zakresie najczęstszych zdarzeń niepożądanych (AEs) które wystąpiły w ciągu 16 tygodni po transplantacji, wśród nich zdarzeniami występującymi u przynajmniej 20% chorych w obu grupach były: GVHD, biegunka, nudności, gorączka i wysypka (Marty 2017). Liczbowo odsetki zgonów, ciężkich AEs (SAEs), AEs, SAEs związanych z leczeniem (DR-SAEs) były niższe w grupie LTV niż w grupie PLC, autorzy opisują że częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach, jednakże nie podają obliczeń.

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. Autorzy badania nie podają informacji o istotności statystycznej dla powyższych parametrów.

##### Chemaly 2014

Większość pacjentów uczestniczących w badaniu doświadczyło co najmniej jednego AE (96% w grupie LTV, 100% w grupie PLC), zdarzenia były głównie łagodne lub umiarkowane. W ocenie badaczy 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).

SAEs 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. Żaden ze zgonów nie został przez badaczy uznany za związany z terapią lub chorobą CMV.

W grupie PLC ponad dwukrotnie częściej przerywano terapię niż w grupie LTV (58% vs 26%), a najczęstszą przyczyną były infekcje (w szczególności CMV) i infestacje (39% vs 14% odpowiednio).

#### Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego leku na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Previmis

Działania niepożądane zidentyfikowane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w badaniach klinicznych, występujące:

- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – nudności, biegunka, wymioty

- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) – 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%). 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%).

### **Konkurencyjność cenowa i wpływ na wydatki NFZ**

Koszt wnioskowanej terapii wynosi ██████████ zł netto.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. produkt leczniczy Prevymis (letermovir) nie jest refundowany.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, jako prawdopodobny komparator przyjęto gancyklowir.

Zdaniem prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, 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.”

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść od 100 do 350 osób.

Koszt jednego opakowania leku Prevymis (letermovir) wynosi ██████████ netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 84 dni terapii produktem Prevymis (letermovir) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na kwotę ██████████ 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 ██████████ netto do ██████████ netto.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Odnaleziono 2 wytyczne w ocenianym wskazaniu. 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).

Natomiast, wytyczne niemieckie z 2016 roku, (DGHO 2016) w ramach profilaktyki w leczeniu CMV zalecają stosowanie walgancyklowiru, walacyklowiru, acyklowiru, gancyklowiru lub limfocytów T cytotatycznych specyficznych dla CMV. Wytyczne te nie uwzględniają letermoviru w swoich rekomendacjach. Natomiast wspominają, że letermovir 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 letermoviru.

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne oraz opinię eksperta, jako prawdopodobny komparator przyjęto gancyklowir.

### **Opinie ekspertów**

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.”



### 3. Przedmiot i historia zlecenia

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego **Prevymis (letermovir)**, tabletki powlekanej 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Podstawę podjęcia prac stanowi zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r., znak PLD.46434.3401.2019.1.AB (data wpływu do AOTMiT 08.07.2019 r.), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (letermovir), tabletki powlekanej 240 mg we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

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. Ponadto, pacjent otrzymuje letermovir ze środków fundacji. Konieczna kontynuacja leczenia.”

Produkt leczniczy Prevymis w 2019 roku podlegał ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

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.) biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uznali za zasadne objęcie refundacją Prevymisu w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń pod warunkiem wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.

Zgodnie z obowiązującym wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2019 Prevymis nie jest refundowany.

## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

**ICD-10 B25.9** Choroba wywołana przez wirusa cytomegalii, nieokreślona

#### Definiowanie problemu zdrowotnego

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.

[Źródła: AWA OT.4330.20.2018]

#### 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.

[Źródło: AWA OT.4330.20.2018]

#### Epidemiologia

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 anty-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).

[Źródło: AWA OT.4330.20.2018]

#### Rozpoznanie

Aktywne zakażenie CMV rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych oraz obecności CMV w narządzie lub wiremii. Diagnostyka laboratoryjna obejmuje:

1. metody serologiczne wykrywania przeciwciał anty-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 vial*) – identyfikacja wczesnych antygenów wirusowych za pomocą znakowanych przeciwciał monoklonalnych w leukocytach, nabłonkach dróg moczowych. Test swoisty, mało czuły (czas wykonania 48 godzin);
4. antygenemia pp 65 w leukocytach krwi obwodowej: metoda fluoroscencyjna, półilościowa;
5. badanie histopatologiczne (wtręty);
6. mikroskop elektronowy (wiriony).

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.

[Źródła: AWA OT.4330.20.2018]

### **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).

[Źródła: AWA OT.4330.20.2018]

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „konieczność terapii lekami przeciwwirusowymi o wysokiej toksyczności (zwłaszcza dla nerek, wątroby i szpiku), nawracające zakażenia, inne zakażenia, osłabienie odporności, ryzyko odrzucenia przeszczepu, większe ryzyko śmiertelności (tj. efekty bezpośrednie i pośrednie zakażenia CMV oraz objawy terapii lekami przeciwwirusowymi).” Ponadto, „pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, u których dochodzi do reaktywacji/zakażenia wirusem CMV muszą być leczeni lekami o wysokim ryzyku działań niepożądanych (np. gancyklowir, foskarnet, cydofowir), dochodzi u nich do nawrotów zakażenia CMV oraz innych infekcji, w tym grzybiczych. Pacjenci u których dochodzi do reaktywacji mają wyższe ryzyko zgonu.”

### **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 leukocytnych) produktów krwi;
- c) szczepienia ochronne - obecnie nie ma dostępnej skutecznej szczepionki anty-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 wiremii 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 wiremii, 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.

[Źródło: AWA OT.4330.20.2018]

#### 4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>	Prevyomis, tabletki powlekane à 240 mg
<b>Kod ATC</b>	J05AX18
<b>Substancja czynna</b>	letermovir
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9)
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego PREVYMIS to 480 mg raz na dobę.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS należy rozpocząć po HSCT.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć w dniu przeszczepu i nie później niż 28 dni po przeszczepie.</p> <p>Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć przed przeszczepem lub po jego wykonaniu.</p> <p>Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w ramach profilaktyki, należy kontynuować przez 100 dni po przeszczepie.</p> <p>W badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności letermoviru stosowanego przez okres dłuższy niż 100 dni. Przedłużone stosowanie letermoviru w celu profilaktyki, powyżej 100 dni po przeszczepie może być korzystne u niektórych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV. Stosowanie letermoviru w ramach profilaktyki przez okres dłuższy niż 100 dni wymaga dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p><b>Modyfikacja dawki</b></p> <p>Jeśli PREVYMIS jest stosowany równocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Jeśli leczenie cyklosporyną rozpoczyna się po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240 mg raz na dobę.</li> <li>✓ Jeśli po wdrożeniu terapii produktem leczniczym PREVYMIS leczenie cyklosporyną zostało przerwane, następną dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zwiększyć do 480 mg raz na dobę.</li> <li>✓ Jeśli podawanie cyklosporyny zostało czasowo wstrzymane ze względu na jej duże stężenie we krwi, nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS.</li> </ul> <p><b>Pominięcie dawki</b></p> <p>W przypadku pominięcia dawki należy ją podać pacjentowi tak szybko, jak to możliwe. Jeśli powinna już zostać podana następną dawkę, należy pominąć nieprzyjętą dawkę i wrócić do normalnego schematu dawkowania. Nie należy podawać następnej dawki ani podawać dawki większej niż zalecana.</p> <p><b>Szczególne grupy pacjentów</b></p> <p><b>Pacjenci w podeszłym wieku</b></p> <p>Nie jest wymagana modyfikacja dawki produktu leczniczego PREVYMIS ze względu na wiek.</p> <p><b>Dzieci i młodzież</b></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego PREVYMIS u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.</p>
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	84 dni
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Letermovir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów. Letermovir wpływa na powstawanie genomów o właściwej długości jednostek i zaburza dojrzewanie wirionów.

Źródło: ChPL Prevyomis, zlecenie MZ

#### 4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	08.01.2018 r. – EMA (nr pozwolenia EU/1/17/1245/003, EU/1/17/1245/004)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy PREVYMIS jest wskazany w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, ang. <i>cytomegalovirus</i> ) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. <i>hematopoietic stem cell transplant</i> ).
<b>Status leku sierocego</b>	<b>TAK</b> – od 06.06.2012 r., we wskazaniu: „ <i>leczenie choroby wywołanej przez wirusa cytomegalii (CMV) u pacjentów z zaburzeniami odporności komórkowej</i> ”
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Prevyomis

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek o objęcie refundacją

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

W związku z faktem, że niemożliwe jest przeprowadzenie ankiety za pomocą kwestionariusza EQ-5D wśród pacjentów, odpowiedzi udzielali ankietowani lekarze. Odpowiedzi udzielone przez lekarza mogą odbiegać od tych udzielanych przez pacjenta lub inną osobę (w badaniu *Golicki 2010* respondentami były osoby odwiedzające pacjentów w szpitalu), a co za tym idzie oszacowana w ten sposób użyteczność może odbiegać od tej szacowanej na podstawie odpowiedzi innych osób.

Tabela 3. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	
<b>Użyteczność stanu*</b> (zgodnie z formularzem EQ5D)		<b>0,535</b>	<b>0,716</b>

\* Użyteczność podano na podstawie publ kacji *Golicki 2010* w oparciu o odpowiedzi ekspertów.

Tabela 4. Opinie ekspertów – Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	
Niezdolność do pracy	
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x
Uzasadnienie	„Pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, u których dochodzi do reaktywacji/zakażenia wirusem CMV muszą być leczeni lekami o wysokim ryzyku działań niepożądanych (np. gancyklowir, foskarnet, cydofowir), dochodzi u nich do nawrotów zakażenia CMV oraz innych infekcji, w tym grzybiczych. Pacjenci u których dochodzi do reaktywacji mają wyższe ryzyko zgonu.”

<sup>1</sup>Wg Ustawy o świadczeniach

Tabela 5. Opinie ekspertów – Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	x
Uzasadnienie	„Pacjenci po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, u których dochodzi do reaktywacji/zakażenia wirusem CMV muszą być leczeni lekami o wysokim ryzyku działań niepożądanych (np. gancyklowir, foskarnet, cydofowir), dochodzi u nich do nawrotów zakażenia CMV oraz innych infekcji, w tym grzybiczych. Pacjenci u których dochodzi do reaktywacji mają wyższe ryzyko zgonu.”

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych dotyczących stosowania letermoviru w profilaktyce infekcji CMV u pacjentów CMV-seropozytywnych będących biorcami allo-HSCT, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 24.07.2019 r. W wyszukiwaniu nie ograniczono zakresu czasu publikacji.

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13. *Załączniki*.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

**Populacja:** Pacjenci CMV-seropozytywni, będący biorcami allo-HSCT

**Interwencja:** Letermovir w postaci tabletek

**Komparator:** dowolny

**Punkty końcowe:** dowolne klinicznie istotne

**Typ badań:** przeglądy systematyczne z metaanalizą, badania kliniczne i obserwacyjne z grupą kontrolną

**Inne:** badania opublikowane w języku angielskim i polskim, pełnotekstowe publikacje.



## 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Do analizy włączono 2 badania pierwotne dotyczące skuteczności klinicznej:

- NCT02137772 (randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy),
- Chemaly 2014 (randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy);

Nie odnaleziono badań oceniających skuteczność praktyczną letermoviru w ocenianym wskazaniu.

**Tabela 6. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT02137772#</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp &amp; Dohme Corp.</p>	<p>Badanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane,</li> <li>- podwójnie zaślepienie,</li> <li>- wieloośrodkowe</li> <li>- fazy 3</li> <li>- hipoteza: superiority</li> <li>- interwencje:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Grupa LTV: letermovir w dawce 480 mg/dzień (240 mg/dzień u pacjentów stosujących cyklosporynę) doustnie lub dożylnie</li> <li>✓ Grupa PLC: placebo</li> </ul> <p><u>Okres interwencji:</u> do 14 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> do 48 tyg.</p>	<p><u>Skuteczność kliniczna</u></p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dorośli pacjenci (≥18 lat)</li> <li>• CMV IgG seropozytywność stwierdzona w okresie 1 roku przed HSCT</li> <li>• Pacjenci poddawani pierwszemu zabiegowi allo-HSCT (ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub pępowinowej)</li> <li>• Miano CMV DNA niewykrywalne w próbce osocza w okresie 5 dni przed randomizacją</li> <li>• W przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, stosowanie metod antykoncepcji wyszczególnionych w protokole</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci poddani allo-HSCT w przeszłości</li> <li>• Choroba CMV narządu z krańcową niewydolnością w okresie 6 miesięcy przed randomizacją</li> <li>• Potwierdzona wiremia CMV w okresie od podpisania zgody do randomizacji</li> <li>• Przyjmowanie w przebiegu 7 dni przed screenowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania następujących leków: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, acyklowir (w dawce &gt;3200 mg/dzień lub &gt;25 mg/kg m.c./dzień), walacyklowir (w dawce &gt;3000 mg/dzień), famciklowir (w dawce &gt;1500 mg/dzień)**</li> <li>• Przyjmowanie w przebiegu 30 dni przed screenowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania cidofowiru, immunoglobulin CMV, któregośkolwiek z eksperymentalnych leków przeciwwirusowych lub terapii biologicznych przeciw CMV</li> <li>• Ciężka niewydolność wątroby lub końcowe stadium niewydolności nerek w ciągu 5 dni przed randomizacją</li> <li>• Niekontrolowana infekcja w dniu randomizacji</li> <li>• Pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji lub chorzy hemodynamicznie niestabilni w momencie randomizacji</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <p>Odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV* w przebiegu 24 tygodni od przeszczepu</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 14 tyg. Od przeszczepu</li> <li>• Czas do klinicznie istotnej infekcji CMV</li> <li>• Zdarzenia niepożądane (AEs) w ciągu 16 tyg. Od przeszczepu (poważnie AEs (SAE) - oraz SAE prowadzące do zgonu w przebiegu 48 tyg.)</li> <li>• Zgony</li> <li>• Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi</li> <li>• Infekcje</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Udokumentowana obecność przeciwciał anti-HIV, anti-HCV z HCV RNA lub antygeny powierzchniowego HBV (HBsAg) w czasie 90 dni przed randomizacją</li> <li>• Lite zmiany nowotworowe za wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnokomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub innych jeśli są poddane leczeniu</li> <li>• Ciąża lub karmienie piersią obecne lub planowane w okresie od podpisania zgody do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku</li> <li>• Pacjenci nadużywający alkoholu lub narkotyków w przeciągu ostatniego roku</li> <li>• Wszelkie choroby, terapie i nieprawidłowości w wyn kach laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogą zakłócać przebieg badania</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u>                  Grupa LTV: 373 (325 z niewykrywalnym DNA CMV w momencie randomizacji)                  Grupa PLC: 192 (170 z niewykrywalnym DNA CMV w momencie randomizacji)</p>	
<p><b>Chemaly 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u>                  AiCuris</p>	<p><b>Badanie:</b>                  - wieloośrodkowe,                  - II fazy,                  - randomizowane,                  - kontrolowane placebo,                  - podwójnie zaślepione,                  - okres obserwacji: (ostatnia wizyta od randomizacji) 92 dni (±2 dni)                  - interwencje:                  ✓ letermovir (LTV) w dawce 60 mg lub 120 mg lub 240 mg raz na dobę przez 12 tygodni                  ✓ placebo (PLC)</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli pacjenci (≥18 r. ż.) po allo-HSCT od spokojnych lub niespokojnych dawców w celu leczenia choroby hematologicznej (u których bezwzględna liczba neutrofilów <math>\geq 500 \text{ m}^3</math> w ciągu 3 kolejnych dni) w okresie 40 dni po transplantacji</li> <li>• pacjenci CMV-seropozytywni, bez aktywnej replikacji CMV (potwierdzone przez ujemny test antygeny pp65 lub negatywny wynik dla DNA CMV w analizie reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) w ciągu 5 dni przed rozpoczęciem leczenia pacjenta</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u>                  Łącznie – 131 pacjentów                  Grupa LTV 60 mg – 33 pacjentów                  Grupa LTV 120 mg – 31 pacjentów                  Grupa LTV 240 mg – 34 pacjentów                  Grupa PLC - 33 pacjentów</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u>                  Częstość występowania i czas do wystąpienia wszystkich przyczyn niepowodzenia profilaktyki przeciwko zakażeniu CMV podczas 12 tygodni podawania letermoviru, definiowane jako przerwanie profilaktyki z powodu niepowodzenia wirusologicznego lub jakiegokolwiek innej przyczyny (AEs, wycofanie zgody, niezastosowanie się do zaleceń).</p> <p><u>Drugorzędowe:</u>                  Niepowodzenie wirusologiczne, zdefiniowane jako obecność antygeny CMV lub obecność DNA wirusa we krwi chorego prowadzące do zaprzestania profilaktyki lub konieczność rozpoczęcia PET, lub wystąpienia narządowej choroby CMV.</p> <p><u>Pozostałe:</u>                  Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane)</p>
<p># badanie opisane w publikacji głównej Marty 2017, oraz publikacjach dodatkowych: Duarte 2017, Ljungman 2019 oraz Mt Isa 2019                  * 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</p> <p><u>Skróty:</u>                  AEs – zdarzenia niepożądane; allo-HSCT - allogeniczny przeszczep hematopoetycznych komórek macierzystych; CMV – wirus cytomegalii; IgG – immunoglobuliny klasy G; LTV – letermovir; PET – leczenie wyprzedzające; PLC – placebo; r. ż. – rok życia</p>			

## 6.2.2. Ograniczenia

W badaniu NCT02137772 u części pacjentów była konieczność zastosowania letermoviru we wlewie dożylnym, w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono łącznie pacjentów przyjmujących obie formy leku.

W badaniu Chemaly 2014 tylko część populacji otrzymywała letermovir w dawce 240 mg.

We wszystkich włączonych badaniach jako komparator zastosowano placebo.

## 6.3. Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej

### Skuteczność kliniczna

#### NCT02137772

#### Marty 2017

Analizę przeprowadzono dla pacjentów u których nie wykryto DNA CMV w czasie randomizacji. 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 (122/325 pacjentów [37,5%] vs 103/170 [60,6%]). Różnica między grupami wyniosła -23,5 punktów procentowych (95% CI: -32,5 do -14,6; p<0,001).
- w ciągu 14 tyg. po przeszczepie (62/325 pacjentów [19,1%] vs 85/170 pacjentów [50,0%]). Różnica w punktach procentowych wyniosła -31,3 (95% CI: -39,9 do -22,6; p<0,001).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Wyniki analizy skuteczności klinicznej (Marty 2017)

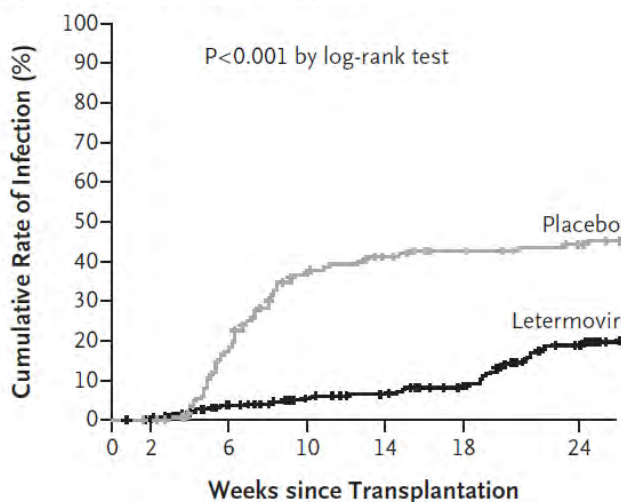
Punkt końcowy	LTV n (%) (N=325)	PLC n (%) (N=170)	Różnica (95% CI)	P
<b>Pierwszorzędowy (24 tyg. po transplantacji)</b>	122 (37,5)	103 (60,6)	-23,5 (-32,5; -14,6)	<0,001
Klinicznie istotna infekcja CMV	57 (17,5)	71 (41,8)	-	-
Rozpoczęcie terapii wyprzedzającej	52 (16,0)	68 (40,0)	-	-
Choroba narządowa CMV	5 (1,5)	3 (1,8)	-	-
Dyskontynuacja badania przed 24 tyg.	56 (17,2)	27 (15,9)	-	-
Z powodu AE	6 (1,8)	1 (0,6)	-	-
Z powodu śmierci bez CMV	28 (8,6)	12 (7,1)	-	-
Z innego powodu*	22 (6,8)	14 (8,2)	-	-
Brak wyniku z 24 tygodnia	9 (2,8)	5 (2,9)	-	-
<b>Drugorzędowy (14 tyg. po transplantacji)</b>	62 (19,1)	85 (50,0)	-31,3 (-39,9; -22,6)	<0,001
Istotna klinicznie infekcja CMV	25 (7,7)	67 (39,4)	-	-
Rozpoczęcie terapii wyprzedzającej	24 (7,4)	65 (38,2)	-	-
Choroba narządowa CMV	1 (0,3)	2 (1,2)	-	-
Dyskontynuacja badania przed 14 tyg.	33 (10,2)	16 (9,4)	-	-
Z powodu AE	5 (1,5)	1 (0,6)	-	-
Z powodu śmierci bez CMV	14 (4,3)	6 (3,5)	-	-
Z innego powodu*	14 (4,3)	9 (5,3)	-	-
Brak wyniku z 14 tyg.	4 (1,2)	2 (1,2)	-	-
<b>Zgony z jakiegokolwiek przyczyny</b>	-	-	-	-
24 tyg. po transplantacji	10,2% (95%CI: 6,8; 13,6)	15,9% (95%CI: 10,2; 21,6)	-	0,03
48 tyg. po transplantacji	20,9% (95%CI: 16,2; 25,6)	25,5% (95%CI: 18,6; 32,5)	-	0,12

\* Inne powody dyskontynuacji takie jak: utrata z obserwacji, decyzja lekarza, wycofanie zgody pacjenta  
Skróty: AE – zdarzenie niepożądane, CMV – cytomegalowirus, LTV – letermovir, PLC – placebo

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. Natomiast zgony z jakiegokolwiek przyczyny po 48 tyg. występowały nieistotnie rzadziej w grupie LTV w porównaniu do grupy PLC, 20,9% vs 25,5%, p=0,12.

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 ( $p < 0,001$ ).

#### clinically Significant CMV Infection



#### No. at Risk

Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (Marty 2017)

#### Mt Isa 2019

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 pierwszorzędnego 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. Szczegółowe wyniki przedstawione w publikacji zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ponowne hospitalizacje w badaniu NCT02137772 (Mt Isa 2019)

Okres obserwacji	LTV (%)	PLC (%)	HR	P
<b>Ponowne hospitalizacje z dowolnej przyczyny</b>				
- 14 tydz.	36,6	47,6	0,72	0,021
- 24 tydz.	48,6	55,3	0,81	0,109
- 48 tydz.	55,7	60,6	0,84	0,173
<b>Ponowne hospitalizacje związane z CMV</b>				
- 14 tydz.	0,6	7,1	0,09	0,001
- 24 tydz.	2,8	7,6	0,36	0,015
- 48 tydz.	3,1	8,8	0,34	0,007

Ponadto, średnia długość pobytu w szpitalu była krótsza o 3,1 dnia w grupie LTV niż w grupie PLC, jednak brak jest istotności statystycznej dla tego punktu ( $p = 0,333$ ).

#### Chemaly 2014

W badaniu Chemaly 2014 letermovir podawano pacjentom w trzech grupach w różnych dawkach (60 mg, 120 mg oraz 240 mg). Z uwagi na fakt, że niniejsze opracowanie dotyczy dawki 240 mg/dobę poniżej przedstawiono wyniki tylko dla grupy LTV 240 mg.

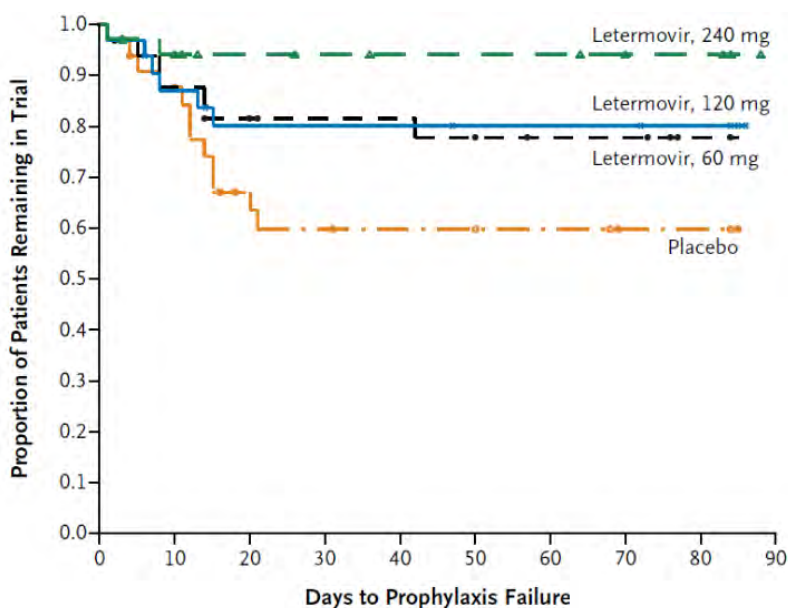
W populacji ITT (analizowanej zgodnie z zaplanowanym leczeniem), odsetek pacjentów doświadczających niepowodzenia profilaktyki (niezależnie od przyczyny) w ramieniu PLC (64%) był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie LTV 240 mg (29%,  $P = 0,007$ ). Wystąpienie niepowodzenia wirusologicznego było istotnie rzadsze w grupie LTV 240 mg (6%) niż PLC (36%).

Tabela 9. Wyniki badania Chemaly 2014

Zmienna	LTV 240 mg (N=34)	PLC (N=33)
<b>Zmodyfikowana populacja ITT</b>		
Niepowodzenie niezależnie od przyczyny – n (%)	10 (29)	21 (64)
Niepowodzenie wirusologiczne – n (%)	2 (6)	12 (36)
OR (95% CI)	0,24 (0,08-0,74)	-
P value (niepowodzenie niezależnie od przyczyny, letermovir vs. placebo)	0,007	-
<b>Zmodyfikowana populacja ITT z wyłączeniem pacjentów z wykrytą replikacją CMV w trakcie screeningu lub w dniu 1*</b>		
Wykrywalne CMV w trakcie screeningu lub w dniu 1.	4 (12)	5 (15)
Niepowodzenie niezależnie od przyczyny – n/N (%)	6/30 (20)	17/28 (61)
Niepowodzenie wirusologiczne – n/N (%)	0	8/28 (29)
OR (95% CI)	0,16 (0,04 – 0,60)	-
P value (niepowodzenie niezależnie od przyczyny, letermovir vs. placebo)	0,003	-
*Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy badanej, jeśli testy wykazały negatywny wynik na CMV. Kolejne testy z użyciem zwalidowanej procedury wykrywania kwasów nukleinowych CMV zidentyfikowały pacjentów z aktywną replikacją CMV podczas badania przesiewowego lub w dniu 1.		
<b>Skróty:</b>		
ITT – analizowana zgodnie z intencją leczenia; LTV – letermovir; PLC – placebo; OR - iloraz szans dla niepowodzenia z letermovirem vs. placebo (ang. Odds Ratio);		

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 letermoviru 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) ( $p=0,002$ ). Autorzy publikacji opisują, że wyraźna separacja krzywych Kaplana-Meiera między grupami LTV 240 mg a PLC była widoczna po 8 dniach. Mediana czasu do niepowodzenia profilaktyki była niemożliwa do oszacowania ze względu na małą liczbę przypadków.



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca czasu do niepowodzenia profilaktyki przeciw infekcji CMV w trakcie 12 tyg. leczenia (zmodyfikowana populacja ITT, Chemaly 2014)

### **Skuteczność praktyczna**

Nie zidentyfikowano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

### **Opinie ekspertów**

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, Konsultanta Krajowego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, skuteczność praktyczna letermowiru jest „wysoka (dodatkowo: bardzo wysoki poziom bezpieczeństwa leku)”.

Zdaniem prof. dr hab. n. med. Michała Matysiaka, Konsultanta Wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej, „letermovir w znacznym stopniu zapobiegał zakażeniu wirusem cytomegalii po allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych. Dzięki temu możliwe jest stworzenie warunków do powrotu do zdrowia u pacjentów po allogenicznej transplantacji komórek.”

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

### NCT02137772

#### Marty 2017

W tabeli poniżej przedstawiono najczęstsze zdarzenia niepożądane (AEs) które wystąpiły w ciągu 16 tygodni od transplantacji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami LTV i PLC w zakresie tych zdarzeń. AEs występującymi u przynajmniej 20% chorych w obu grupach były: GVHD, biegunka, nudności, gorączka i wysypka.

Tabela 10. Zdarzenia niepożądane w badaniu NCT02137772 (Marty 2017)

Zdarzenie niepożądane	LTV n (%) (N=373)	PLC n (%) (N=192)	Różnica (Punkty procentowe)	P
Zdarzenia ogółem	365 (97,9)	192 (100)	-2,1 (-4,2 to -0,2)	0,07
GVHD	146 (39,1)	74 (38,5)	0,6 (-8,0 to 8,9)	0,96
Biegunka	97 (26,0)	47 (24,5)	1,5 (-6,3 to 8,8)	0,77
Nudności	99 (26,5)	45 (23,4)	3,1 (-4,6 to 10,3)	0,49
Gorączka	77 (20,6)	43 (22,4)	-1,8 (-9,2 to 5,2)	0,70
Wysypka	76 (20,4)	41 (21,4)	-1,0 (-8,4 to 5,9)	0,87
Wymioty	69 (18,5)	26 (13,5)	5,0 (-1,7 to 11,0)	0,17
Kaszel	53 (14,2)	20 (10,4)	3,8 (-2,2 to 9,2)	0,25
Obrzęki obwodowe	54 (14,5)	18 (9,4)	5,1 (-0,8 to 10,4)	0,11
Zmęczenie	50 (13,4)	21 (10,9)	2,5 (-3,6 to 7,8)	0,49
Zapalenie błony śluzowej	46 (12,3)	24 (12,5)	-0,2 (-6,4 to 5,3)	0,99
Ból głowy	52 (13,9)	18 (9,4)	4,6 (-1,3 to 9,8)	0,15
Ból brzucha	44 (11,8)	18 (9,4)	2,4 (-3,3 to 7,5)	0,47
Ostre uszkodzenie nerek	36 (9,7)	25 (13,0)	-3,4 (-9,5 to 1,9)	0,28
Obniżenie apetytu	38 (10,2)	22 (11,5)	-1,3 (-7,2 to 3,9)	0,74
Nadciśnienie	31 (8,3)	21 (10,9)	-2,6 (-8,4 to 2,3)	0,38
Zaparcia	27 (7,2)	20 (10,4)	-3,2 (-8,8 to 1,5)	0,26

Skróty: GVHD – choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease), LTV – letermovir, PLC – placebo

W suplemencie do publikacji przedstawiono podsumowanie dotyczące występowania zgonów oraz AEs ogółem, raportowanych w badaniu. Liczbowo odsetki zgonów, SAEs, AEs, SAEs związanych z leczeniem (DR-SAEs) były niższe w grupie LTV niż w grupie PLC, autorzy opisują, że częstość i ciężkość zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach (nie podano obliczeń).

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. Autorzy badania nie podają informacji o istotności statystycznej dla powyższych parametrów.

Tabela 11. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane ogółem i zgony (suplement do Marty 2017)

Punkt końcowy	Okres obserwacji [tyg.]	LTV n/N (%)	PLC n/N (%)
Zgony	24	61/373 (16,4)	38/192 (19,8)
DR-SAEs		3/373 (0,8)	3/192 (1,6)
DR-AEs		63/373 (16,9)	23/192 (12,0)
SAEs		193/373 (51,7)	109/192 (56,8)
AEs		365/373 (97,9)	192/192 (100,0)
Przerwanie leczenia z powodu DR-SAEs		3/373 (0,8)	3/192 (1,6)
Przerwanie leczenia z powodu DR-AEs		18/373 (4,8)	7/192 (3,6)
Przerwanie leczenia z powodu SAEs		35/373 (9,4)	27/192 (14,1)
Przerwanie leczenia z powodu AEs		72/373 (19,3)	98/192 (51,0)

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

Źródło: na podstawie OT.4330.20.2018

**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. W ocenie badaczy 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).

Tabela 12. AE raportowane u  $\geq 10\%$  pacjentów w badaniu (Chemaly 2014)

Zdarzenie	LTV n (%)		PLC n (%) (N=33)
	240 mg (N=34)	Wszyscy przyjmujący LTV (N=98)	
<b>AE ogółem</b>			
Ogółem	34 (100)	94 (96)	33 (100)
Prowadzących do zgonu	1 (3)	3 (3)	1 (3)
Związanych z leczeniem	2 (6)	17 (17)	11 (33)
<b>Najczęstsze zdarzenia niepożądane</b>			
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26 (76)	65 (66)	20 (61)
Infekcje i infestacje	23 (68)	58 (59)	25 (76)
Schorzenia skóry i tkanki podskórnej	15 (44)	45 (46)	11 (33)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	16 (47)	39 (40)	18 (54)
Zaburzenia odżywiania i metabolizmu	10 (29)	36 (37)	8 (24)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	10 (29)	34 (35)	10 (30)
Zaburzenia układu nerwowego	11 (32)	32 (33)	8 (24)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego	13 (38)	31 (32)	6 (18)
Zaburzenia układu immunologicznego	11 (32)	28 (29)	8 (24)
Zaburzenia układu moczowego i nerek	10 (29)	25 (26)	6 (18)
Zaburzenia oczu	9 (26)	23 (23)	6 (18)
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	5 (15)	21 (21)	5 (15)
Zaburzenia psychiatryczne	3 (9)	18 (18)	5 (15)

SAE wystąpiły u 31% pacjentów z grup LTV oraz 36% z grupy PLC. W trakcie badania zmarło 5 pacjentów, z czego 4 zgonu 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 nieznannej przyczynie i jeden pacjent z grupy PLC zmarł z powodu bakteryjnego zapalenia płuc). Żaden ze zgonów nie został przez badaczy uznany za związany z terapią lub chorobą CMV.

Tabela 13. Poważne zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia u  $\geq 5\%$  pacjentów w badaniu (Chemaly 2014)

Zdarzenie	LTV		Placebo n (%) (N=33)
	240 mg (N=34) n (%)	Wszyscy przyjmujący LTV (N=98) n (%)	
Ogółem	9 (26)	30 (31)	12 (36)
Infekcje i infestacje	7 (21)	15 (15)	8 (24)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 (6)	7 (7)	1 (3)
Zaburzenia układu immunologicznego	2 (6)	4 (4)	1 (3)
Zaburzenia metaboliczne i żywieniowe	0	3 (3)	0
Zaburzenia układu nerwowego	0	3 (3)	1 (3)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	0	2 (2)	1 (3)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	0	1 (1)	2 (6)

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 bezpieczeństwaInformacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Previmis

Działania niepożądane zidentyfikowane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w badaniach klinicznych, występujące:

- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) – nudności, biegunka, wymioty
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) – 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%). 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%).

1. ▼ Prevymis podlega dodatkowemu monitorowaniu.
2. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.01.2018 r.
3. Populacja ogółem ze wszystkich badań włączonych do przeglądu: 696.
4. Zgony raportowane w badaniach włączonych do przeglądu: 104.

## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Produkt leczniczy Previmis (letermovir) jest wskazany do stosowania w zapobieganiu reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT).

W opinii prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, 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 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.

Z uwagi na fakt, że wnioskowany lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

## 9. Konkurencyjność cenowa

Poniżej zamieszczono dane o kosztach wnioskowanej technologii (zgodnie z art. 47 e ust. 1 pkt 12 ustawy o świadczeniach), tj. wartość netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia, wskazane we wniosku świadczeniodawcy.

Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	Koszt netto wnioskowanej terapii albo cykli leczenia
84 dni (1 tabletkę à 240 mg/dobę)	██████████

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (DZ. U. MZ. z 2019 r., poz. 51) produkt leczniczy Previmis (letermovir) nie jest refundowany.

Nie zidentyfikowano leków generycznych.

Zgodnie z informacjami z rozdziału 11. *Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania*, jako prawdopodobny komparator przyjęto gancyklowir.

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

Zdaniem prof. dr hab. Jana Styczyńskiego, 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.”

Na podstawie powyższego przyjęto, że rocznie populacja docelowa mogłaby wynieść od 100 do 350 osób.

Koszt jednego opakowania leku Prevymis (letermovir) wynosi [REDACTED] netto. Wydatki płatnika publicznego związane z refundacją 84 dni terapii produktem Prevymis (letermovir) w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na kwotę [REDACTED] 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 [REDACTED] netto do [REDACTED] netto.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Wpływ na wydatki NFZ**

	Min	Max	Źródło
Liczba pacjentów z wnioskowanym wskazaniem, które mogłyby stosować wnioskowaną technologię	100	350	Opinia eksperta
Koszt netto za tabletkę (tabletkę powlekana à 240 mg)	[REDACTED]	[REDACTED]	Zgodnie z wnioskiem
Koszt netto za opakowanie (28 tabletek)	[REDACTED]	[REDACTED]	
Koszt netto 3 opakowań (84 tabletki)	[REDACTED]	[REDACTED]	
Wydatki netto NFZ 3 miesięcznej terapii	[REDACTED]	[REDACTED]	Obliczenia własne

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej, przeszukano następujące źródła:

- National Institute for health and Care Excellence (<https://www.nice.org.uk/>)
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>)
- New Zealand Guidelines Group ([www.nzgg.org.nz/](http://www.nzgg.org.nz/))
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/>)
- American Society for Transplantation and Cellular Therapy (<https://www.asbmt.org/>)
- European Society for Blood and Marrow Transplantation (<https://www.ebmt.org/>)
- British Society for Blood and Marrow Transplantation (<http://www.bsbmt.org/>)
- Canadian Blood and Marrow Transplant Group (<https://www.cbmtg.org/>)
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (<https://www.escmid.org/>)
- Google Scholar (<https://scholar.google.pl/>)
- TripDataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>)

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16.07.2019 r. i 23.07.2019 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne praktyki klinicznej.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionej rekomendacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wytyczne praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																						
Konsensus Ekspertów ECIL7 2019 (Europa)	<p><b>Wytyczne dotyczą leczenia zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów ze złośliwymi hematologicznymi nowotworami oraz po transplantacji komórek macierzystych</b></p> <p>Wytyczne wskazują, że chemoprowfilaktyka przeciwwirusowa ma na celu zapobieganie reaktywacji wirusa cytomegalii u pacjentów seropozytywnych i jest zalecana u wszystkich biorców allo-HSCT. W tabeli poniżej przedstawiono leki stosowane w ramach profilaktyki przeciwwirusowej u pacjentów po allo-HSCT.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Stopień rekomendacji wg ESCMID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acyklowir</td> <td>C1</td> </tr> <tr> <td>Walacyklowir</td> <td>B1</td> </tr> <tr> <td>Gancyklowir</td> <td>C1</td> </tr> <tr> <td>Walgancyklowir</td> <td>C1h</td> </tr> <tr> <td>Foskarnet</td> <td>D1lu</td> </tr> <tr> <td><b>Letermovir *</b></td> <td><b>A1</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*skuteczny tylko przeciwko cytomegalowirusowi</i></p> <p>Jednocześnie wytyczne rekomendują zastosowanie terapii wyprzedzającej jako uzupełnienie profilaktyki lub jako samodzielnej terapii. Jako interwencje pierwszej linii terapii wyprzedzającej wytyczne rekomendują: gancyklowir lub foskarnet (poziom dowodów: A1). Natomiast jako interwencje które można zastosować w drugiej linii terapii wyprzedzającej wytyczne wskazują: gancyklowir (lub walgancyklowir) oraz foskarnet (poziom dowodów: A1), można również rozważyć podaż cydofowiru, jednakże przy uważnym monitorowaniu funkcji nerek (poziom dowodów: B1).</p> <p><i>Konflikt interesów: deklarację interesów autorów opisano w publikacji.</i></p>	Lek	Stopień rekomendacji wg ESCMID	Acyklowir	C1	Walacyklowir	B1	Gancyklowir	C1	Walgancyklowir	C1h	Foskarnet	D1lu	<b>Letermovir *</b>	<b>A1</b>								
	Lek	Stopień rekomendacji wg ESCMID																					
	Acyklowir	C1																					
	Walacyklowir	B1																					
	Gancyklowir	C1																					
	Walgancyklowir	C1h																					
	Foskarnet	D1lu																					
	<b>Letermovir *</b>	<b>A1</b>																					
	<p><b>Poziom dowodów (wg ESCMID):</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Siła rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stopień A</td> <td>Silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>Stopień B</td> <td>Umiarkowana rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>Stopień C</td> <td>Marginalna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td>Stopień D</td> <td>Nierekomendowane</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Jakość dowodów</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Poziom I</td> <td>Badania RCT</td> </tr> <tr> <td>Poziom II</td> <td>Badania kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów</td> </tr> <tr> <td>Poziom III</td> <td>Opinie ekspertów; opisy przypadków; raporty konsensusu ekspertów</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Dodatkowy indeks dla jakości dowodów – poziom II</b></p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>r</td> <td>Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT</td> </tr> <tr> <td>t</td> <td>Wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym statusie immunologicznym</td> </tr> <tr> <td>h</td> <td>Wyniki grupy porównawczej w oparciu o dane historyczne</td> </tr> </tbody> </table>	Siła rekomendacji		Stopień A	Silna rekomendacja	Stopień B	Umiarkowana rekomendacja	Stopień C	Marginalna rekomendacja	Stopień D	Nierekomendowane	Poziom I	Badania RCT	Poziom II	Badania kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów	Poziom III	Opinie ekspertów; opisy przypadków; raporty konsensusu ekspertów	r	Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT	t	Wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym statusie immunologicznym	h	Wyniki grupy porównawczej w oparciu o dane historyczne
	Siła rekomendacji																						
	Stopień A	Silna rekomendacja																					
	Stopień B	Umiarkowana rekomendacja																					
	Stopień C	Marginalna rekomendacja																					
	Stopień D	Nierekomendowane																					
	Poziom I	Badania RCT																					
Poziom II	Badania kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów																						
Poziom III	Opinie ekspertów; opisy przypadków; raporty konsensusu ekspertów																						
r	Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT																						
t	Wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym statusie immunologicznym																						
h	Wyniki grupy porównawczej w oparciu o dane historyczne																						

	u	Niekontrolowane badania	
	a	Abstrakt konferencyjny	
DGHO 2016 (Niemcy)	<b>Wytyczne dotyczą prewencji i profilaktyki chorób zakaźnych w allo-HSCT</b>		
	Wytyczne wskazują, że:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Wszyscy pacjenci zagrożeni chorobą wirusa cytomegalii powinni być regularnie badani pod kątem antygenemii pp65 lub metodami wykrywania kwasów nukleinowych po allo-HCT (poziom dowodów AI)</li> <li>✓ Obecnie obowiązującym standardem w zakresie poprawy zachorowalności i niższej śmiertelności jest wczesne rozpoczęcie terapii wyprzedzającej przeciwko CMV (poziom dowodów AI)</li> <li>✓ Profilaktyka anty-CMV może być traktowana jedynie jako opcja</li> <li>✓ Nie rekomenduje się podawania immunoglobulin w profilaktyce lub w leczeniu choroby CMV (poziom dowodów DII)</li> <li>✓ Nie rekomenduje się stosowania acyklowiru po auto-SCT jako profilaktyki w leczeniu CMV (poziom dowodów DIII)</li> <li>✓ <b>Letermovir</b> wykazał skuteczność w profilaktyce przeciw wirusowi cytomegalii w badaniach II fazy.</li> </ul>		
	W tabeli poniżej przedstawiono rekomendowane interwencje stosowane w ramach profilaktyki antywirusowej.		
		<b>Interwencja</b>	<b>Poziom dowodów</b>
	Rekomenduje się stosowanie terapii wyprzedzającej przed profilaktyką.	Gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet	AI
	Jeżeli nie zastosowano strategii wyprzedzającej, należy zmniejszyć częstość występowania zakażenia CMV.	Długoterminowo acyklowir	CII
		Walacyklowir	BI
		Gancyklowir	CII
		Walgancyklowir	AII
Limfocyty T cytotoksyczne specyficzne dla CMV		CII	
<i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegóły opisano w publikacji).</i>			
<b>Poziom dowodów (wg AGIHO)</b>			
<b>Siła rekomendacji</b>			
Stopień A	Silna rekomendacja		
Stopień B	Umiarkowana rekomendacja		
Stopień C	Marginalna rekomendacja		
Stopień D	Nierekomendowane		
<b>Jakość dowodów</b>			
Poziom I	Przynajmniej 1 dobrze zaprojektowane badanie RCT		
Poziom II <sup>a</sup>	Przynajmniej 1 dobrze zaprojektowane badanie kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów		
Poziom III	Opinie ekspertów; opisy przypadków		
<sup>a</sup> dodatkowy indeks: r – metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT; t – wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym statusie immunologicznym; h – wyniki grupy porównawczej w oparciu o dane historyczne; u – niekontrolowane badania; a – abstrakty konferencyjne.			
Skróty: AGIHO -Infectious Diseases Working Group; Allo-HSCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; CMV – wirus cytomegalii; ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases			

Odnaleziono 2 wytyczne w ocenianym wskazaniu. 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, walacyklowir oraz walgancyklowir. Przy czym rekomendacja letermoviru 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 letermoviru w swoich rekomendacjach, natomiast wspominają, że letermovir 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 letermoviru.

W tabeli poniżej przedstawiono opinie ekspertów klinicznych odnoszące się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

**Tabela 16. Opinie ekspertów – interwencje obecnie stosowane w Polsce**

<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. Jan Styczyński</b> Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Interwencje stosowane obecnie</b>	„Brak profilaktyki; gancyklowir, letermovir”
<b>Interwencje najtańsze</b>	„brak profilaktyki”
<b>Interwencje najskuteczniejsze</b>	„letermovir”

<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. Jan Styczyński</b> Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej
<b>Interwencje rekomendowane</b>	„letermovir”

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. Na podstawie odnalezionych wytycznych oraz opinii eksperta, jako prawdopodobny komparator przyjęto gancyklowir. Wytyczne kliniczne wymieniają również walacyklowir oraz foskarnet, jednakże w informacja zawarta w ChPL Vaciclor (walacyklowir) wskazuje, że „walacyklowir może być stosowany jedynie u tych pacjentów, u których względy bezpieczeństwa wykluczają zastosowanie walgancyklowiru lub gancyklowiru”. Dodatkowo, nie zidentyfikowano zarejestrowanego w Polsce produktu leczniczego zawierającego substancję czynną foskarnet.

### Gancyklowir

Poniżej przedstawiono dane dotyczące efektywności i bezpieczeństwa gancyklowiru na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Cymevene.

„Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny, hamującym replikację wirusów Herpes *in vitro* i *in vivo*. Wrażliwe na jego działanie są ludzkie wirusy: wirus cytomegalii, wirus opryszczki zwykłej typu 1 i 2, ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8, wirus Epsteina-Barr, wirus Varicella zoster i wirus zapalenia wątroby typu B.

Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (1) kompetencyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa, przebiegającego z udziałem polimerazy DNA, oraz (2) wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodując zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.

Produkt leczniczy Cymevene jest wskazany do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku  $\geq 12$  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).

Produkt leczniczy Cymevene jest również wskazany do stosowania od urodzenia w:

- zapobieganiu chorobie CMV wg schematu profilaktyki uniwersalnej u pacjentów z immunosupresją spowodowaną lekami (np. po przeszczepieniu narządu lub chemioterapii nowotworu).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwwirusowych.

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Walgancyklowir to prolek gancyklowiru; można się spodziewać, że działania niepożądane związane z przyjmowaniem walgancyklowiru będą również występować po podaniu gancyklowiru. Gancyklowir do podawania doustnego nie jest już dostępny, jednak działania niepożądane zgłaszane w związku z jego stosowaniem mogą również wystąpić u pacjentów otrzymujących gancyklowir dożylnie. Dlatego też niepożądane działania zgłaszane w związku ze stosowaniem gancyklowiru do podawania dożylnego lub doustnego albo walgancyklowiru zostały umieszczone w tabeli działań niepożądanych.

U pacjentów przyjmujących gancyklowir lub walgancyklowir do najcięższych i najczęściej występujących niepożądanych działań leku należą reakcje hematologiczne, w tym neutropenia, niedokrwistość oraz małopłytkowość.

Opólny 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. Dożylne 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

#### *Oporność wirusów*

U pacjentów, u których obserwuje się powtarzającą się słabą odpowiedź kliniczną lub przetrwałe wydalanie wirusów w czasie leczenia, należy wziąć pod uwagę możliwość występowania oporności wirusów (...).

### Dzieci i młodzież

W retrospektywnym badaniu 122 dzieci po przeszczepie wątroby (w wieku od 16 dni do 18 lat, mediana wieku 2,5 roku) otrzymywało 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.

## 12. Piśmiennictwo

Badania	
<b>Chemaly 2014</b>	Chemaly RF, et al. Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. <i>N Engl J Med</i> 2014;370:1781-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1309533
<b>Duarte 2017</b>	Duarte R, et al. Letermovir for prevention of cytomegalovirus infection in adult CMV-seropositive recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Haematologica</i> 2017; 102 (S1): S807
<b>Ljungman 2019</b>	Ljungman P, et al. A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. <i>Clin Infect Dis</i> 2019; pii: ciz490. doi: 10.1093/cid/ciz490
<b>Marty 2017</b>	Marty FM, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. <i>N Engl J Med</i> 2017 DOI: 10.1056/NEJMoa1706640
<b>Mt Isa 2019</b>	Mt-Isa S, et al. Impact of CMV prophylaxis on rates of rehospitalization in adult CMV Seropositive Allogeneic HSCT Recipients: experience from the Letermovir Phase 3 Clinical Trial. <i>J Oncol Pharm Practice</i> 2019, 25(3 Supplement) 1–24: CR020
Wytyczne kliniczne	
<b>ECIL 2017</b>	Ljungman P, Camara R, Robin C, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). <i>Lancet Infect Dis</i> 2019. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0 (dostęp: 23.07.2019 r.)
<b>DGHO 2016</b>	Ullmann, AJ, Schmidt-Hieber, M, Bertz, H, et al. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. <i>Ann Hematol</i> (2016) 95: 1435. DOI: 10.1007/s00277-016-2711-1 (dostęp: 23.07.2019 r.)
Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Cymevene</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cymevene <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1643">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=1643</a> (data dostępu: 31.07.2019 r.)
<b>ChPL Previmis</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Previmis, <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/previmis">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/previmis</a> (data dostępu: 16.07.2019r.)
<b>ChPL Vaciclор</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vaciclор <a href="http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21515">http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=21515</a> (data dostępu: 31.07.2019 r.)
<b>Golicki 2010</b>	Golicki D et al. Valuation of EQ-5D Health States in Poland: First TTO-Based Social Value Set in Central and Eastern Europe. <i>Value in Health</i> 2010 (13), 2: 289-297.
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.50)
<b>OT.4330.20.2018</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku Previmis (letermovir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.20.2018 (Data ukończenia: 31 stycznia 2019)



## 13. Załączniki

### 13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#7	Search (#2) OR #3 Filters: Humans; English; Polish	62
#3	Search ((prevymis) OR letermovir) OR AIC246	115
#2	Search "AIC246" [Supplementary Concept]	40

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2019 r.)

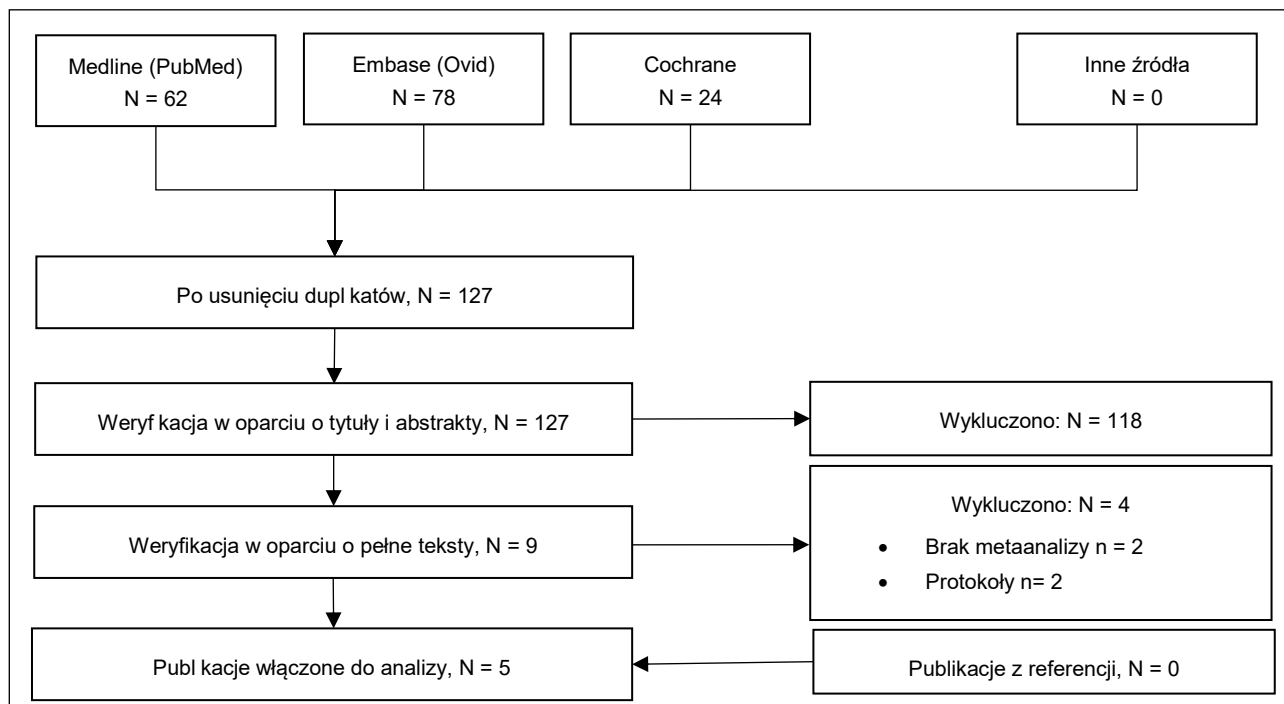
Nr	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp letermovir/	224
2	(letermovir or prevymis or AIC246).af.	239
3	1 or 2	239
4	limit 3 to (human and (english or polish) and (article or article in press))	78

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 24.07.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba trafień
#1	(letermovir)	24
#2	(prevymis)	0
#3	(aic246)	3
#4	#1 or #2 or #3	24

## 13.2. Diagramy selekcji badań

### Badania skuteczności klinicznej i praktycznej



### 13.3. Badania wykluczone z analizy

Tabela 20. Badania wykluczone z analizy na podstawie pełnych tekstów wraz z przyczyną wykluczenia

Lp.	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1	Chen K. et al. Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Blood Adv.</i> 2018 Aug 28;2(16):2159-2175. doi: 10.1182/bloodadvances.2018016493.	Brak metaanalizy dla ocenianej interwencji
2	Gagelmann N. et al. Comparative efficacy and safety of different antiviral agents for cytomegalovirus prophylaxis in allogeneic hematopoietic-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. <i>Biol Blood Marrow Transplant.</i> 2018 Oct;24(10):2101-2109. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.05.017. Epub 2018 May 16.	Brak metaanalizy dla ocenianej interwencji
3, 4	EUCTR2013-003831-31-IT, PER-014-14	Protokoły z rejestrów do włączonych badań