



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
i ustalenie urzędowej ceny zbytu  
produktów leczniczych  
Prevymis (letermowir)  
w ramach programu lekowego:**

„Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem CMV pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.29.2020

Data ukończenia: 24.08.2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o..

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) 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 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz.1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>AES</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>HR</b>	Hazard względny (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. health related quality of life)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<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 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LTV</b>	letermowir
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	Program Lekowy
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka ang. (risk sharing scheme)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

**Wnioskodawca**

wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

**Wytyczne AOTMiT**

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.1.6. Ocena Agencji .....	11
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	18
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	19
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>20</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	20
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	20
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	21
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	21
4.1.3.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	22
4.1.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
4.3. Komentarz Agencji .....	44
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>46</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	46
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	48
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	50
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	50
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	50
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości .....	50
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	52
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	52
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	53
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	53
5.3.4. Obliczenia własne Agencji .....	54
5.4. Komentarz Agencji .....	54
<b>6. Ocena analizy wpływu na budżet .....</b>	<b>55</b>
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	56
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57

---

6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	59
6.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	60
6.4.	Komentarz Agencji.....	61
7.	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....</b>	<b>62</b>
8.	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>63</b>
9.	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....</b>	<b>64</b>
10.	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>65</b>
11.	<b>Kluczowe informacje i wnioski.....</b>	<b>66</b>
12.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych.....</b>	<b>69</b>
13.	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>70</b>
14.	<b>Źródła .....</b>	<b>71</b>
15.	<b>Załączniki .....</b>	<b>73</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	12.06.2020 r. PLR.4500.229.2020.10.PB PLR.4500.228.2020.11.PB
---	---

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leków Prevymis (letermowir)
- 

Wnioskowane technologie:

- Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905,
- Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899,

w ramach programu lekowego „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”.

---

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905 -  
[redacted]
  - Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899 -  
[redacted]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK      X NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

**Podmiot odpowiedzialny:**

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

---

**Wnioskodawca:**

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

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismami z dnia 12.06.2020 r., znak PLR.4500.229.2020.10.PB i PLR.4500.228.2020.11.PB Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905,
- Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899,

w ramach programu lekowego „Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 2.0, ██████████, Kraków - marzec 2020;
- Analiza kliniczna: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 3.0, ██████████, Kraków - marzec 2020;
- Analiza ekonomiczna: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek”, Wersja 3.0, ██████████, Kraków - marzec 2020;
- Analiza wpływu na budżet: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 3.0, ██████████, Kraków - marzec 2020;
- Analiza racjonalizacyjna: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 3.0, ██████████, Kraków - marzec 2020.



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevyomis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905,</li> <li>• Prevyomis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	J05AX18
<b>Substancja czynna</b>	letermowir
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Program lekowy „Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego PREVYMIS to jedna tabletką 480 mg raz na dobę. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS należy rozpocząć po HSCT. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć w dniu przeszczepu i nie później niż 28 dni po przeszczepie. Podawanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć przed przeszczepem lub po jego wykonaniu. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w ramach profilaktyki, należy kontynuować przez 100 dni po przeszczepie.</p> <p>W badaniach klinicznych nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności letermowiru stosowanego przez okres dłuższy niż 100 dni. Przedłużone stosowanie letermowiru w celu profilaktyki, powyżej 100 dni po przeszczepie może być korzystne u niektórych pacjentów, u których występuje wysokie ryzyko późnej reaktywacji CMV. Stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki przez okres dłuższy niż 100 dni wymaga dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka.</p> <p><b>Modyfikacja dawki</b></p> <p>Jeśli PREVYMIS jest stosowany równocześnie z cyklosporyną, dawkę produktu leczniczego PREVYMIS należy zmniejszyć do 240mg 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 240mg 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>
<b>Droga podania</b>	podanie doustne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Letermowir hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów. Letermowir wpływa na powstawanie genomów o właściwej długości jednostek i zaburza dojrzewanie wirionów.

Źródło: ChPL Prevyomis

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	08 styczeń 2018 r.
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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). Należy wziąć pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące odpowiedniego stosowania leków przeciwwirusowych
<b>Status leku sierociego</b>	TAK
<b>Symbol czarnego trójkąta</b>	TAK
<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.

Źródło: ChPL Prevyomis

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące finansowania letermowiru

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>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 (letermowir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</b></p>	<p>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.) <u>opiniuje pozytywnie zasadność finansowania ze środków publicznych leku Prevymis (letermowir), 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.</u></p>
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 230/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Prevymis (letermowir) we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9)</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, Prevymis (letermowir), tabletki powlekane à 240 mg, we wskazaniu: profilaktyka infekcji CMV u pacjenta CMV-seropozytywnego (ICD-10: B25.9), pod warunkiem, że pacjent nie może otrzymywać walgancykłowiru lub okazał się on nieskuteczny.</u></p>
<p><b>Rekomendacja nr 10/2019 z dnia 15 lutego 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Prevymis (letermowir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</b></p>	<p><u>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Prevymis (letermowir) w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń pod warunkiem zaproponowania przez wnioskodawcę instrumentu dzielenia ryzyka zabezpieczającego budżet płatnika.</u></p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 11/2019 z dnia 4 lutego 2019 roku w sprawie oceny leku Prevymis (letermowir) we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń</b></p>	<p><u>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych: Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 480 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018899; Prevymis (letermowir), tabletki powlekane, 240 mg, 28 tabl., kod EAN: 0191778018905, we wskazaniu: w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń, w ramach oddzielnej grupy limitowej, jako leku dostępnego w aptece na receptę i wydawanie go z odpłatnością ryczałtową. Rada Przejrzystości uważa, że terapia zaproponowanym lekiem obciążona jest dużą niepewnością oszacowania dla budżetu NFZ i w związku z tym, stoi na stanowisku, iż warunkiem objęcia refundacją powinien być instrument dzielenia ryzyka o charakterze płatności zwrotnej (payback) ustawiony w taki sposób, że płatnik publiczny pokrywa ośmiotygodniową terapię, a pozostały okres leczenia pokrywa wnioskodawca.</u></p>

### 3.1.1.4. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previmis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905 - [redacted]</li> <li>• Previmis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899 - [redacted]</li> </ul>
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany RSS</b>	Nie dotyczy

### 3.1.1.5. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	W ramach programu lekowego „Stosowanie letermowiru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Biorca allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych</li> <li>2) Stwierdzona seropozytywność biorcy względem CMV</li> <li>3) Wiek <math>\geq 18</math> lat.</li> </ol>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>Nie należy włączać do programu pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie, co najmniej jednego z poniższych kryteriów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Wiek <math>\leq 18</math> lat</li> <li>2) Ciężkie (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzenia czynności wątroby</li> <li>3) umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) współwystępujące z umiarkowanymi (wartość eGFR 31,0 do 56,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ciężkimi (wartość eGFR 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zaburzeniami czynności nerek</li> <li>4) stosowanie pimozydu, alkaloidów sporyszu, ziele dziurawca zwyczajnego</li> <li>5) stosowanie dabigatranu, atorwastatyny, symwastatyny, rosuwastatyny lub pitawastatyny jeśli wymagane jest stosowanie letermowiru łącznie z cyklosporyną</li> <li>6) stwierdzenie przez lekarza prowadzącego konieczność rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego wskutek wystąpienia u pacjenta klinicznie istotnej CMV DNA-emii</li> </ol> <p>Należy wyłączyć pacjenta z programu w przypadku wystąpienia wskazań i spełnienia kryteriów do rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego w oparciu o wynik badania ilościowego CMV DNA w surowicy lub pełnej krwi (zgodnie ze standardową procedurą operacyjną ośrodka transplantacyjnego prowadzącego leczenie)</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	<p>Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS można rozpocząć w dniu przeszczepu i nie później niż 28 dni po przeszczepie. Stosowanie produktu leczniczego PREVYMIS w ramach profilaktyki, należy kontynuować przez 100 dni po przeszczepie.</p> <p>Nie można w ramach programu stosować letermowiru po dniu 100 od przeszczepienia</p>

### 3.1.1.6. Ocena Agencji

Analitycy nie zgłaszają uwag względem kategorii refundacyjnej, grupy limitowej i poziomu odpłatności. Wnioskodawca nie zaproponował RSS. W rozważanym przypadku populacja wnioskowana do objęcia refundacją jest tożsama do zarejestrowanego wskazania, jednak ograniczona zawężającymi zapisami kryteriów kwalifikacji do Programu Lekowego. W związku z dużą niepewnością wynikającą z nieznanego czasu stosowania LTV (w ramach analiz ekonomicznej i wpływu na budżet założono, że średnio LTV będzie stosowany przez około [redacted] – program lekowy mówi o maksymalnie 100 dniach terapii – zmiana tego parametru ma kluczowy wpływ na generowane wyniki) oraz odsetka pacjentów stosujących niższą dawkę leku (w ramach AE i BIA przyjęto, że niższą dawkę stosować będzie [redacted] pacjentów; stosowanie wyższej dawki wiąże się z dwukrotnym wzrostem kosztów dla płatnika. Zmiana tego parametru ma kluczowy wpływ na generowane wyniki) zasadne wydaje się rozważenie wprowadzenia mechanizmu podziału ryzyka (RSS) opartego o capping, w celu zabezpieczenia wydatków płatnika publicznego przed niekontrolowanym wzrostem wydatków.

Rozpatrywana technologia była dwukrotnie przedmiotem oceny Agencji w 2019 r. Jeden wniosek dotyczył całego zakresu zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń (w ramach refundacji aptecznej), a druga ocena dotyczyła ratunkowego dostępu do technologii lekowych. W obu przypadkach, zarówno Rada Przejrzystość jak i Prezes Agencji wyrazili pozytywne stanowisko odnośnie refundacji letermowiru. Dotychczas oceniana technologia nie była i nadal nie jest refundowana.

## 3.2. 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]

### 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]

### Etiologia i patogenezę

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.

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

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

[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 leukocytarnych) produktów krwi;
- c) szczepienia ochronne - obecnie nie ma dostępnej skutecznej szczepionki anti-CMV. W badaniach klinicznych jest rekombinowana szczepionka zawierająca glikoproteinę B;
- d) immunizacja bierna w postaci IgG - skuteczność porównywalna do farmakologicznej, jednak wysokie koszty;
- e) stosowanie przeciwwirusowych środków farmakologicznych.

Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru dożylnie lub walgancyklowiru. Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 10 dnia), a profilaktyka wybiórcza, nazywana także leczeniem wyprzedzającym (*pre-emptive therapy, PET*), polega na monitorowaniu wirerii i włączeniu leczenia w momencie stwierdzenia replikacji wirusa CMV. Obie metody są skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV.

Zaletą wybiórczej profilaktyki jest obniżenie kosztów leczenia, mniejsze ryzyko oporności szczepów CMV, zmniejszenie działań niepożądanych leków. Wadą – konieczność monitorowania wirerii, co stwarza dla pacjentów trudności logistyczne. Jedną z potencjalnych zalet tego rodzaju postępowania może być również umożliwienie wytworzenia swoistej komórkowej odpowiedzi przeciwwirusowej i zmniejszenie ryzyka wystąpienia późnej choroby CMV. Krytycy profilaktyki wybiórczej podkreślają nieudowodnioną skuteczność w kontroli efektów pośrednich CMV. Leczenie wyprzedzające może „pominąć” 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]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji docelowej

Ekspert	Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych przypadków w ciągu roku	Odsetek / liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
Dr n. med. Dorota Krochmalczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	Liczba CMV(+) pacjentów wśród dorosłych biorców allo-HSCT	50 (liczba odnosi się do Małopolski)	-	10 / rok

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do profilaktyki reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych, 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 dniu 28.07.2019. Do przeglądu włączono wytyczne opublikowane po 2010 r. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Najbardziej aktualne wytyczne międzynarodowe rekomendują wnioskowaną technologię wskazując jednocześnie na najwyższy poziom wiarygodności dowodów spośród wszystkich konkurencyjnych interwencji 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 letermowiru należą acyklowir, walacyklowir oraz walgancyklowir. Przy czym rekomendacja letermowiru jest poparta dowodami o najwyższym poziomie wiarygodności (badania RCT).

Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi NICE 2019 letermowir jest zalecany, w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja zapobiegania reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i chorobie po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) u dorosłych seropozytywnych w kierunku CMV. Jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia to zgodnie z ustaleniami handlowymi.

Natomiast, wytyczne niemieckie z 2016 i 2017 roku, (DGHO 2016, BMG 2017) w ramach profilaktyki w leczeniu CMV zalecają stosowanie walgancyklowiru, walacyklowiru, acyklowiru, gancyklowiru, cydofowiru, foskarnetu lub limfocytów T cytotatycznych 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.

Polskie wytyczne z 2016 r. sugerują rozważenie wdrożenia profilaktyki CMV u pacjentów o wysokim ryzyku zakażenia (gancyklowirem) oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem (walgancyklowirem). Autorzy tych zaleceń zwrócili również uwagę na brak dostępności w Polsce nowoczesnych leków stosowanych w profilaktyce reaktywacji CMV tj. letermowiru.

Brytyjskie wytyczne BSH z 2013 r. również nie wydały rekomendacji dla letermowiru, ze względu na trwające w tym czasie próby kliniczne tego leku.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do profilaktyki reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje														
<p><b>Konsensus Ekspertów ECIL7 2019 (Europa)</b></p>	<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 chemoprofilaktyka 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" data-bbox="336 831 1447 1032"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Stopień rekomendacji wg ESCMID</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Acyklowir</td> <td>CI</td> </tr> <tr> <td>Walacyklowir</td> <td>BI</td> </tr> <tr> <td>Gancyklowir</td> <td>CI</td> </tr> <tr> <td>Walgancyklowir</td> <td>CIIh</td> </tr> <tr> <td>Foskarnet</td> <td>DIIu</td> </tr> <tr> <td><b>Letermowir *</b></td> <td><b>AI</b></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*skuteczny tylko przeciwko cytomegalowirusowi</i></p>	Lek	Stopień rekomendacji wg ESCMID	Acyklowir	CI	Walacyklowir	BI	Gancyklowir	CI	Walgancyklowir	CIIh	Foskarnet	DIIu	<b>Letermowir *</b>	<b>AI</b>
	Lek	Stopień rekomendacji wg ESCMID													
	Acyklowir	CI													
	Walacyklowir	BI													
	Gancyklowir	CI													
	Walgancyklowir	CIIh													
	Foskarnet	DIIu													
	<b>Letermowir *</b>	<b>AI</b>													
	<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: AI). Natomiast jako interwencje które można zastosować w drugiej linii terapii wyprzedzającej wytyczne wskazują: gancyklowir (lub walgancyklowir) oraz foskarnet (poziom dowodów: AII), można również rozważyć podaż cydofowiru, jednakże przy uważnym monitorowaniu funkcji nerek (poziom dowodów: BII).</p>														
	<p><i>Konflikt interesów: deklarację interesów autorów opisano w publikacji.</i></p>														
	<p><b>Poziom dowodów (wg ESCMID):</b></p>														
	<p><b>Siła rekomendacji</b></p>														
	<table border="1"> <tr> <td>Stopień A</td> <td>Silna rekomendacja</td> </tr> </table>	Stopień A	Silna rekomendacja												
	Stopień A	Silna rekomendacja													
	<table border="1"> <tr> <td>Stopień B</td> <td>Umiarkowana rekomendacja</td> </tr> </table>	Stopień B	Umiarkowana rekomendacja												
Stopień B	Umiarkowana rekomendacja														
<table border="1"> <tr> <td>Stopień C</td> <td>Marginalna rekomendacja</td> </tr> </table>	Stopień C	Marginalna rekomendacja													
Stopień C	Marginalna rekomendacja														
<table border="1"> <tr> <td>Stopień D</td> <td>Nierekomendowane</td> </tr> </table>	Stopień D	Nierekomendowane													
Stopień D	Nierekomendowane														
<p><b>Jakość dowodów</b></p>															
<table border="1"> <tr> <td>Poziom I</td> <td>Badania RCT</td> </tr> </table>	Poziom I	Badania RCT													
Poziom I	Badania RCT														
<table border="1"> <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> </table>	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 II	Badania kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyniki z niekontrolowanych eksperymentów														
<table border="1"> <tr> <td>Poziom III</td> <td>Opinie ekspertów; opisy przypadków; raporty konsensusu ekspertów</td> </tr> </table>	Poziom III	Opinie ekspertów; opisy przypadków; raporty konsensusu ekspertów													
Poziom III	Opinie ekspertów; opisy przypadków; raporty konsensusu ekspertów														
<p><b>Dodatkowy indeks dla jakości dowodów – poziom II</b></p>															
<table border="1"> <tr> <td>r</td> <td>Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT</td> </tr> </table>	r	Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT													
r	Metaanalizy lub przeglądy systematyczne badań RCT														
<table border="1"> <tr> <td>t</td> <td>Wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym statusie immunologicznym</td> </tr> </table>	t	Wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym statusie immunologicznym													
t	Wyniki z różnych kohort pacjentów lub pacjentów o podobnym statusie immunologicznym														
<table border="1"> <tr> <td>h</td> <td>Wyniki grupy porównawczej w oparciu o dane historyczne</td> </tr> </table>	h	Wyniki grupy porównawczej w oparciu o dane historyczne													
h	Wyniki grupy porównawczej w oparciu o dane historyczne														
<table border="1"> <tr> <td>u</td> <td>Niekontrolowane badania</td> </tr> </table>	u	Niekontrolowane badania													
u	Niekontrolowane badania														
<table border="1"> <tr> <td>a</td> <td>Abstrakt konferencyjny</td> </tr> </table>	a	Abstrakt konferencyjny													
a	Abstrakt konferencyjny														

<p><b>NICE 2019 (Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Letermowir</b> jest zalecany, w ramach jego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, jako opcja zapobiegania reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i chorobie po allogenicznym przeszczepie hematopoetycznych komórek macierzystych (HSCT) u dorosłych seropozytywnych w kierunku CMV. Jest zalecany tylko wtedy, gdy firma zapewnia to zgodnie z ustaleniami handlowymi</p>
---	--



<b>BMG 2017 (Niemcy)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ do rozważenia profilaktyka zakażenia CMV za pomocą: gancyklowiru, walgancyklowiru, cydofowiru lub foskarnetu w wybranych grupach pacjentów;</li> <li>✓ profilaktyka za pomocą IVIg w przypadku pacjentów po HCST nie jest zalecana;</li> <li>✓ zwrócono uwagę na LTV, który w momencie publikacji wytycznych, był przedmiotem badań klinicznych.</li> </ul>																																					
<b>DGHO 2016 (Niemcy)</b>	<p><b>Wytyczne dotyczą prewencji i profilaktyki chorób zakaźnych w allo-HSCT</b></p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <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 AII)</li> <li>✓ Obecnie obowiązującym standardem w zakresie poprawy zachorowalności i niższej śmiertelności jest wczesne rozpoczęcie terapii wyprzedzającej przeciwko CMV (poziom dowodów AII)</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>Letermowir</b> wykazał skuteczność w profilaktyce przeciw wirusowi cytomegalii w badaniach II fazy.</li> </ul> <p>W tabeli poniżej przedstawiono rekomendowane interwencje stosowane w ramach profilaktyki antywirusowej.</p> <table border="1" data-bbox="339 622 1444 846"> <thead> <tr> <th data-bbox="339 622 751 651">-</th> <th data-bbox="759 622 1238 651">Interwencja</th> <th data-bbox="1246 622 1444 651">Poziom dowodów</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="339 651 751 701">Rekomenduje się stosowanie terapii wyprzedzającej przed profilaktyką.</td> <td data-bbox="759 651 1238 701">Gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet</td> <td data-bbox="1246 651 1444 701">AI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 701 751 846" rowspan="4">Jeżeli nie zastosowano strategii wyprzedzającej, należy zmniejszyć częstość występowania zakażenia CMV.</td> <td data-bbox="759 701 1238 730">Długoterminowo acyklowir</td> <td data-bbox="1246 701 1444 730">CII</td> </tr> <tr> <td data-bbox="759 730 1238 759">Walacyklowir</td> <td data-bbox="1246 730 1444 759">BI</td> </tr> <tr> <td data-bbox="759 759 1238 788">Gancyklowir</td> <td data-bbox="1246 759 1444 788">CII</td> </tr> <tr> <td data-bbox="759 788 1238 817">Walgancyklowir</td> <td data-bbox="1246 788 1444 817">AII</td> </tr> <tr> <td data-bbox="759 817 1238 846">Limfocyty T cytotoksyczne specyficzne dla CMV</td> <td data-bbox="1246 817 1444 846">CII</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zgłosiła konflikt interesów (szczegóły opisano w publikacji).</i></p> <p><b>Poziom dowodów (wg AGIHO)</b></p> <table border="1" data-bbox="339 929 1444 1288"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="339 929 1444 958"><b>Siła rekomendacji</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="339 958 475 987">Stopień A</td> <td data-bbox="483 958 1444 987">Silna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 987 475 1016">Stopień B</td> <td data-bbox="483 987 1444 1016">Umiarkowana rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1016 475 1046">Stopień C</td> <td data-bbox="483 1016 1444 1046">Marginalna rekomendacja</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1046 475 1075">Stopień D</td> <td data-bbox="483 1046 1444 1075">Nierekomendowane</td> </tr> <tr> <th colspan="2" data-bbox="339 1075 1444 1104"><b>Jakość dowodów</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1104 475 1133">Poziom I</td> <td data-bbox="483 1104 1444 1133">Przynajmniej 1 dobrze zaprojektowane badanie RCT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1133 475 1211">Poziom II<sup>a</sup></td> <td data-bbox="483 1133 1444 1211">Przynajmniej 1 dobrze zaprojektowane badanie kliniczne bez randomizacji; badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne (preferowane z więcej niż jednego ośrodka); serie przypadków; istotne wyn ki z niekontrolowanych eksperymentów</td> </tr> <tr> <td data-bbox="339 1211 475 1240">Poziom III</td> <td data-bbox="483 1211 1444 1240">Opinie ekspertów; opisy przypadków</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="339 1240 1444 1288"><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.</td> </tr> </tbody> </table>	-	Interwencja	Poziom dowodów	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	<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 wyn ki 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.	
-	Interwencja	Poziom dowodów																																				
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																																					
<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 wyn ki 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.																																						
<b>PTEILCHZ 2016 (Polska)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ rutynowe postępowanie profilaktyczne nie jest rekomendowane;</li> <li>✓ do rozważenia wdrożenie profilaktyki u pacjentów o wysokim ryzyku zakażenia (gancyklowirem) oraz u pacjentów leczonych alemtuzumabem (walgancyklowirem);</li> <li>✓ brak dostępności w Polsce nowoczesnych leków stosowanych w profilaktyce reaktywacji CMV tj. letermowir.</li> </ul>																																					
<b>BSH 2013 (Wielka Brytania)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ gancyklowir nie jest zalecany w populacji ogólnej ze względu na silne działanie mieloblastyczne (1B), dodatkowo lek może nie być wystarczająco skuteczny u chorych z deplecją komórek T oraz poddanych intensywnemu leczeniu immunosupresyjnemu;</li> <li>✓ możliwość włączenia acyklowiru bądź walacyklowiru w wybranych grupach pacjentów (1C);</li> <li>✓ do rozważenia terapia walacyklowirem lub walgancyklowirem u chorych z chorobą CMV przed przeszczepem lub z nawracającymi zakażeniami CMV (1C);</li> <li>✓ nie zaleca się stosowania IVIg w profilaktyce (1A);</li> <li>✓ ze względu na trwające badania kliniczne dla LTV nie wydano rekomendacji dla tego leku.</li> </ul>																																					
<p>Skróty:</p> <p>AGIHO -Infectious Diseases Working Group; Allo-HSCT – allogeniczny przeszczep komórek macierzystych; CMV – wirus cytomegalii; ESCMID – European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</p>																																						

### 3.4.3. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię, którą przedstawiono poniżej.

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego

Dr n. med. Dorota Krochmalczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii				
Istotny klinicznie punkt końcowy				
Cytopenia po innych lekach przeciwwirusowych				
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego				
Poprawa przeżycia całkowitego u chorych stosujących lek. Uzyskanie rekonstrukcji hematologicznej. Spadek nasilenia choroby graftowej.				
Aktualnie stosowane technologie medyczne				
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza
	aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii		
Nowe, rozpoczęte terapie w programie lekowym				
Gancyklowir po/iv	50%			
Cytofowir w reaktywacji wirusa CMV	rzadko	-	-	-
Foscawir	20%			
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia				
„mielosupresja, wydłużenie hospitalizacji, nieskuteczność oporność na walgancyklowir, trudna dostępność w aptekach otwartych”				
Czy istnieją subpopulacje pacjentów, które mogą bardziej / mniej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii				
„Grupa chorych jest ściśle (i prawidłowo) określona poprzez kryteria programu”				

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyka zakażenia cytomegalowirusem (CMV) u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych, będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych nie są refundowane żadne interwencje.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. we wskazaniach zbliżonych, tj.

- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięsnych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie,
- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom nerek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 200 dni po przeszczepie,
- zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie (off-label),
- zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie

finansowany ze środków publicznych w Polsce jest walgancyklowir, w ramach leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Grupa limitowa 116.0: Leki przeciwwirusowe - walgancyklowir - postacie do stosowania doustnego</b>								
Sperart, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	5909991257354	756,00	793,80	817,64	477,44	ryczałt	343,40
Valcyclox, tabletki powlekane, 450 mg	60 tabl.	5909991228620	918,00	963,90	987,74	477,44	ryczałt	513,50
Valcyte, proszek do sporządzania roztworu doustnego, 50 mg/ml	1 but.po 12 g	5902768001082	955,80	1003,59	1041,18	1041,18	ryczałt	3,20
Valhit, tabl. powl., 450 mg	60 szt.	5909991284381	432,00	453,60	477,44	477,44	ryczałt	3,20

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

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak aktywnej profilaktyki (w badaniach klinicznych określone jako placebo)	„Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna interwencja opcjonalna, która może być stosowana zamiast LTV w profilaktyce reaktywacji CMV w przedmiotowej populacji pacjentów. Z uwagi na powyższe LTV w ramach analiz HTA zostanie porównany z brakiem aktywnej profilaktyki CMV, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT. Podejście takie stanowi odzwierciedlenie zarówno wytycznych, jak również rzeczywistej praktyki klinicznej.”	W Polsce refundowany jest aktualnie walgancyklowir, we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego: <u>zakażenie wirusem cytomegalii</u> u pacjentów poddawanych przeszczepom kończyny, rogówki, szpiku, tkanek lub komórek - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie. Wskazanie to odnosi się jednak do zakażenia CMV, nie natomiast do profilaktyki zakażenia CMV, zatem wybór placebo jako komparatora jest w opinii analityków zasadny.

#### **Komentarz Agencji:**

Zgodnie z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego przez wnioskodawcę,

może nie odzwierciedlać bieżącej praktyki klinicznej w kraju. 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.

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AK wnioskodawcy „Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa letermowiru (LTV) w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), bez względu na status serologiczny dawcy.”

Selekcji badań pierwotnych dokonywano na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS, które zostały opisane w poniższej tabeli.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT, bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia.	-	Populacja szersza niż wnioskowana. Zgodnie z kryteriami wnioskowanego PL nie należy włączać pacjentów, u których stwierdzono wystąpienie, co najmniej jednego z poniższych kryteriów: (1) wiek $\leq 18$ lat, (2) ciężkie (klasa C w skali Child-Pugh) zaburzenia czynności wątroby, (3) umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) współwystępujące z umiarkowanymi (wartość eGFR 31,0 do 56,8 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) i ciężkimi (wartość eGFR 11,9 do 28,1 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) zaburzeniami czynności nerek, (4) stosowanie pimozydu, alkaloidów sporyszu, ziela dziurawca zwyczajnego, (5) stosowanie dabigatranu, atorwastatyny, symwastatyny, rosuwastatyny lub pitawastatyny jeśli wymagane jest stosowanie letermowiru łącznie z cyklosporyną, (6) stwierdzenie przez lekarza prowadzącego konieczność rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego wskutek wystąpienia u pacjenta klinicznie istotnej CMV DNA-emii
<b>Interwencja</b>	Letermowir w postaci tabletek, w schemacie podawania zgodnym z aktualną ChPL	-	Interwencja zgodna z wnioskowaną.
<b>Komparator</b>	Komparatorem dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA jest brak profilaktyki (placebo).	-	-
<b>Punkty końcowe</b>	W ramach analizy klinicznej uwzględnione zostały punkty końcowe dotyczące: aktywnej infekcji CMV (potwierdzonej wirerii CMV), narządowej choroby CMV, odsetka pacjentów, którzy rozpoczęli PET, odsetka pacjentów, u których stwierdzono GVHD, ponownej hospitalizacji, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny, rozwoju infekcji oportunistycznych, utraty z badania. W ramach analizy bezpieczeństwa ocenie podlegały: AE oraz SAE (ogółem, związane z leczeniem oraz prowadzące do przerwania terapii), najczęściej występujące AE szczegółowe.	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	przeglądy systematyczne, randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną i/lub bezpieczeństwo LTV, badania obserwacyjne oceniające efektywność LTV w rzeczywistej praktyce klinicznej.	opisy pojedynczych przypadków	-
Inne kryteria	-	Opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych,	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w bazach informacji medycznej (Medline, Embase, Cochrane Library, Biomed Central), na stronach internetowych American/European/British Society for Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Disease, wybranych agencji regulatorowych (FDA, EMA), producenta wnioskowanego leku – MSD oraz w rejestrach badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register). Ostatnią aktualizację wyszukiwania wnioskodawca przeprowadził 5 lutego 2020 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 badanie RCT fazy III **Marty 2017** w którym LTV porównywano z PLC (**Marty 2017, Ljungman 2019, Mt-Isa 2018, P001V01, P001V02, MSR, EMA4536, FDA 2017, FDA 2017a, NCT02137772**).

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 3 przeglądy systematyczne, w których porównano LTV względem opcjonalnych sposobów postępowania z wykorzystaniem acyklowiru, brynacydofowiru, gancyklowiru, maribawiru i szczepionki przeciw CMV (**Gagelman 2018, Chen 2018, Deleenheer 2018**) oraz 1 badanie skuteczności praktycznej (**Lin 2019**).

W ramach analizy uzupełniającej wnioskodawca przedstawił 1 randomizowane badanie II fazy (**Chemaly 2014**) oceniające LTV względem placebo, w dawce niższej niż dopuszczone aktualnie do stosowania, w celu wykazania zależności pomiędzy dawką leku a uzyskiwanym efektem.

#### 4.1.3.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka głównego badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – Marty 2017

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Marty 2017</b>  <b>Źródło finansowania:</b>            Merck Sharp &amp; Dohme Corp</p>	<p>Badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, z grupami równoległymi, fazy III, wielośrodkowe (20 krajów), międzynarodowe.</p> <p><b>Liczba ramion:</b> 2</p> <p><b>Randomizacja:</b> tak;</p> <p><b>Zaślepienie:</b> tak (podwójne)</p> <p><b>Typ hipotezy:</b> superiority*</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b>            LTV: 373            PLC: 192</p> <p><b>Interwencje:</b>  <i>Interwencja badana:</i>            LTV w dawce 480 mg/dzień (240 mg/dzień u pacjentów stosujących cyklosporynę) doustnie lub dożylnie, do 14 tyg.  <i>Interwencja kontrolna:</i> PLC</p> <p><b>Podtyp wg AOTMIT:</b> IIA</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 5/5</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 48 tyg.</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dorośli pacjenci (≥18 lat).</li> <li>2. CMV IgG seropozytywność stwierdzona w okresie 1 roku przed HSCT.</li> <li>3. Pacjenci poddawani pierwszemu zabiegowi allo-HSCT (ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub pępowinowej)</li> <li>4. Miano CMV DNA niewykrywalne w próbce osocza w okresie 5 dni przed randomizacją</li> <li>5. W przypadku pacjentów w wieku rozrodczym, stosowanie metod antykoncepcji wyszczególnionych w protokole.</li> </ol> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Pacjenci poddani allo-HSCT w przeszłości.</li> <li>7. Choroba CMV narządu z krańcową niewydolnością w okresie 6 miesięcy przed randomizacją.</li> <li>8. Potwierdzona wiremia CMV w okresie od podpisania zgody do randomizacji.</li> <li>9. Przyjmowanie w przebiegu 7 dni przed screeniowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania następujących leków: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, acyklowir, walacyklowir, famcycyklowir</li> <li>10. Przyjmowanie w przebiegu 30 dni przed screeniowaniem lub zamiar stosowania w trakcie badania cidofowiru, immunoglobulin CMV, któregośkolwiek z eksperymentalnych leków przeciwwirusowych lub terapii biologicznych przeciw CMV.</li> <li>11. Ciężka niewydolność wątroby lub końcowe stadium niewydolności nerek w ciągu 5 dni przed randomizacją</li> <li>12. Niekontrolowana infekcja w dniu randomizacji.</li> <li>13. Pacjenci wymagający mechanicznej wentylacji lub chorzy hemodynamicznie niestabilni w momencie randomizacji</li> <li>14. Udokumentowana obecność przeciwciał anti-HIV, anti-HCV z HCV RNA lub antygenu powierzchniowego HBV (HBsAg) w czasie 90 dni przed randomizacją.</li> <li>15. Lite zmiany nowotworowe za wyjątkiem zlokalizowanego raka podstawnomórkowego, raka płaskonabłonkowego skóry lub innych jeśli są poddane leczeniu.</li> <li>16. Cięża lub karmienie piersią obecne lub planowane w okresie od podpisania zgody do 90 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku.</li> <li>17. Pacjenci nadużywający a alkoholu lub narkotyków w przebiegu ostatniego roku</li> <li>18. Wszechobecne choroby, terapie i nieprawidłowości w wynkach laboratoryjnych, które w ocenie badacza mogą zakłócać przebieg badania.</li> </ol>	<p><b>I-rzędowy PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 24 tygodni od przeszczepu<sup>abc</sup>,</li> </ul> <p><b>II-rzędowe PK:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 14 tygodni od przeszczepu<sup>abc</sup>,</li> <li>• czas do rozwinięcia klinicznie istotnej infekcji CMV</li> <li>• odsetek pacjentów z narządową chorobą CMV<sup>b</sup></li> <li>• odsetek pacjentów rozpoczynających terapię wyprzedzającą<sup>c</sup></li> <li>• czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul> <p><b>Eksploracyjne PK</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 48 tygodni od przeszczepu<sup>abc</sup></li> <li>• odsetek pacjentów u których nastąpił: zgon, rozwój infekcji oportunistycznych, GVHD, re-hospitalizacji</li> </ul>

\*dla I-rz. PK.dla pozostałych PK nie testowano żadnej hipotezy.

a) Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z narządową chorobą CMV lub rozpoczynających leczenie wyprzedzające – oceny dokonywano na podstawie poziomu wirerii i stanu klinicznego pacjenta;

b) W przypadku podejrzenia choroby narządowej ostatecznego rozpoznania dokonywała zaślepiona komisja orzekająca o osiągnięciu punktów końcowych w oparciu o dane kliniczne, wirusologiczne, histopatologiczne oraz ocenę badacza; w przypadku braku potwierdzenia choroby narządowej, pacjentów, u których rozpoczęto leczenie przeciwwirusowe kwalifikowano do grupy rozpoczynających leczenie wyprzedzające;

c) [redacted]

Szczegółowe opisy wszystkich włączonych badań znajdują się Appendix A.2. AK wnioskodawcy.

#### Charakterystyka badanych punktów końcowych w badaniu Marty 2017

*Odsetek uczestników z klinicznie istotnym zakażeniem CMV do 24 tygodnia po przeszczepie* [ramy czasowe: do 24 tygodnia po przeszczepie] - klinicznie istotne zakażenie CMV zdefiniowano jako jedno z następujących: 1) początek choroby end-organ związanej z CMV lub 2) rozpoczęcie prewencyjnej terapii anty-CMV w oparciu o udokumentowaną wiremę CMV i stan kliniczny uczestnika. Oceniono odsetek uczestników z klinicznie istotnym zakażeniem CMV.

*Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zakażenia CMV* (odsetek uczestników ze zdarzeniem kwalifikowanym w 24. tygodniu po przeszczepie oszacowanie metodą Kaplan-Meier) [Ramy czasowe: do 24. tygodnia po przeszczepie] - klinicznie istotne zakażenie CMV zdefiniowano jako jedno z następujących: 1) początek choroby end-organ związanej z CMV lub 2) rozpoczęcie prewencyjnej terapii anty-CMV w oparciu o udokumentowaną wiremę CMV i stan kliniczny uczestnika. Czas do wystąpienia klinicznie istotnego zakażenia CMV określano od dnia przeszczepu do dnia, w którym u uczestnika rozwinęło się istotne klinicznie zakażenie CMV i analizowano go metodą Kaplana-Meiera. Uczestnicy, którzy zaprzestali leczenia lub nie rozwinęli klinicznie istotnej infekcji CMV zostali ocenzeni podczas ostatniej oceny uczestników.

*Odsetek uczestników z klinicznie istotnym zakażeniem CMV do 14 tygodnia po przeszczepie* [Ramy czasowe: do 14 tygodnia po przeszczepie] - klinicznie istotne zakażenie CMV zdefiniowano jako jedno z następujących: 1) początek choroby end-organ indukowanej lub 2) rozpoczęcie prewencyjnej terapii anty-CMV w oparciu o udokumentowaną wiremę CMV i stan kliniczny uczestnika. Oceniono odsetek uczestników z klinicznie istotnym zakażeniem CMV.

*Odsetek uczestników z chorobą end-organ związaną z CMV do 24 tygodnia po przeszczepie* [ramy czasowe: do 24 tygodnia po przeszczepie] - choroba end-organ wywołana wirusem CMV spełniła kryteria diagnostyczne zgodne z protokołem dla zapalenia płuc wywołanego przez CMV, choroby żołądkowo-jelitowej, zapalenia wątroby, choroby ośrodkowego układu nerwowego, zapalenia siatkówki, zapalenia nerek, zapalenia pęcherza moczowego, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia trzustki lub innych kategorii chorób. Do analizy włączono tylko chorobę narządów końcowych CMV potwierdzoną przez Kliniczny Komitet Orzekający. Oceniono odsetek uczestników z chorobą end-organ związaną z CMV.

*Odsetek uczestników z chorobą końcowo-narządową CMV do 14 tygodnia po przeszczepie* [Ramy czasowe: do 14 tygodnia po przeszczepie] - choroba end-organ wywołana wirusem CMV spełniła kryteria diagnostyczne zgodne z protokołem dla zapalenia płuc wywołanego przez CMV, choroby żołądkowo-jelitowej, zapalenia wątroby, choroby ośrodkowego układu nerwowego, zapalenia siatkówki, zapalenia nerek, zapalenia pęcherza moczowego, zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia trzustki lub innych kategorii chorób. Do analizy włączono tylko chorobę end-organ związaną z CMV potwierdzoną przez Kliniczny Komitet Orzekający. Oceniono odsetek uczestników z chorobą end-organ związaną z CMV.

*Odsetek uczestników, u których zastosowano terapię wyprzedzającą wobec wirusów CMV w okresie do 14 tygodnia po przeszczepieniu* [Ramy czasowe: do 14 tygodnia po przeszczepie] - Rozpoczęcie terapii wyprzedzającej anty-CMV oparto na udokumentowanej wiremii CMV i stanie klinicznym uczestnika. Oceniano odsetek uczestników, u których rozpoczęto terapię wyprzedzającą przeciw CMV.

*Odsetek uczestników, u których zastosowano prewencyjną terapię wirusa CMV wiremii do 24 tygodnia po przeszczepie* [Ramy czasowe: do 24 tygodnia po przeszczepie] - Rozpoczęcie terapii wyprzedzającej anty-CMV oparto na udokumentowanej wiremii CMV i stanie klinicznym uczestnika. Oceniano odsetek uczestników, u których rozpoczęto terapię wyprzedzającą przeciw CMV.

*Czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej wobec wirusów CMV (oszacowanie metodą Kaplana-Meiera odsetka uczestników kwalifikujących się do terapii do 24 tygodnia po przeszczepie)* [Ramy czasowe: do 24 tygodnia po przeszczepie] – konieczność zastosowania terapii wyprzedzającej przeciw CMV wynikała z udokumentowanej wiremii CMV i stanu klinicznego uczestnika. Wynik obliczono od dnia przeszczepu do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej przeciw CMV i przeanalizowano metodą Kaplana-Meiera. Uczestnicy, którzy podczas ostatniej oceny przerwali lub nie rozpoczęli terapii wyprzedzającej zostali ocenzeni.

#### 4.1.3.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę ryzyka błędu systematycznego badania Marty 2017 wg zaleceń Cochrane, ocenę przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Marty 2017 wg. zaleceń Cochrane na podstawie AK wnioskodawcy**

Kategorie		Marty 2017
Proces randomizacji		Niskie ryzyko
Ukrycie kodu alokacji		Niskie ryzyko
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie ryzyko
	Zaślepienie oceny wyników	Niskie ryzyko
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu	Niskie ryzyko
	Zaślepienie oceny wyników	Wysokie ryzyko
Kompletność danych		Niskie ryzyko
Selektywne raportowanie wyników		Niskie ryzyko
Inne		Niskie ryzyko

Wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna III fazy **Marty 2017** została zaprojektowana w celu wykazania przewagi LTV nad PLC w profilaktyce reinfekcji CMV u pacjentów CMV(+), którzy do 28 dni przed randomizacją zostali biorcami allogenicznymi hematopoetycznymi komórek macierzystych. Jako pierwszorzędowy punkt końcowy wyznaczono ryzyko wystąpienia klinicznie znaczących infekcji CMV w ciągu 24 tygodni od przeszczepu. Wystąpienie pierwszorzędowego punktu końcowego uznawano również w sytuacji, gdy w 24. tygodniu od przeszczepu przerwano leczenie lub stwierdzono brak danych. Zastosowano randomizację blokową ze stratyfikacją ze względu na ośrodek badawczy i stopień ryzyka wystąpienia choroby CMV za pomocą strony internetowej (Web-based system). LTV stosowano zgodnie z ChPL, tj. w dawce 240 mg u chorych otrzymujących równocześnie cyklosporynę, a u pozostałych pacjentów - 480 mg na dobę. Lek podawano zarówno w formie doustnej, jak i dożylną (do 4 tyg., wyłącznie dla pacjentów z przeciwwskazaniami do podania doustnego). Randomizacji poddano ogółem 570 chorych, w tym do grupy LTV przydzielono 376 pacjentów, z czego przypisaną terapię otrzymały 373 osoby. W grupie kontrolnej umieszczono 194 pacjentów, z czego PLC otrzymało 192 chorych. Spośród chorych, którzy otrzymali oceniane interwencje (safety population), obecność DNA wirusa w momencie randomizacji stwierdzono u 70 pacjentów (48 chorych w ramieniu LTV, a 22 w grupie PLC), stąd też nie objęto ich główną analizą skuteczności (primary efficacy population). Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji liczącej 495 chorych, w tym 325 w grupie LTV oraz 170 w ramieniu PLC. Mediana liczby dni od przeszczepu do rozpoczęcia terapii LTV lub PLC wynosiła 9 (zakres: 0-28). Rozkład czynników klinicznych i demograficznych był podobny dla obu porównywanych grup. Około 52% pacjentów w każdej grupie stosowało cyklosporynę. 26% chorych (99 osób w grupie LTV oraz 48 w grupie PLC) otrzymało LTV lub PLC drogą dożylną. W grupie LTV mediana czasu trwania terapii wynosiła 82 dni, zaś w grupie PLC – 56 dni. W 14. tyg. po przeszczepie przeprowadzono ocenę efektów leczenia, następnie co 2 tyg. do 24. tyg. po przeszczepie. W kolejnym okresie, do 48. tyg. po transplantacji, ocenę efektów leczenia przeprowadzono w odstępach miesięcznych. 21% pacjentów grupy eksperymentalnej oraz 30% grupy kontrolnej nie ukończyło badania. Autorzy publikacji przedstawili pełny opis utraty z badania, wraz z podaniem przyczyn.

Ocena jakości pozostałych włączonych badań znajduje się w AK wnioskodawcy.



#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AK badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. Przy opracowywaniu wyników wnioskodawca korzystał z MS Excel 2010 i programu do metaanaliz Sophie v. 1.5.0. W porównaniach bezpośrednich wyniki o charakterze dychotomicznym przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD), przy czym dla wyników istotnych statystycznie dodatkowo przedstawiano wartości NNT lub NNH. W przypadku punktów ciągłych wnioskodawca przedstawiał średnie wartości ocenianych parametrów. Wartości median prezentował wyłącznie w sytuacji, gdy w publikacji nie uwzględniono danych o wartościach średnich. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano jako hazard względny (HR, hazard ratio). Wnioskodawca przedstawił również estymowane prawdopodobieństwo wystąpienia lub braku zdarzenia odczytane z krzywej Kaplana-Meiera. W pierwszej kolejności korzystano z danych uwzględniających populację ITT, a przy ich braku korzystano z dostępnych wyników o mniejszej wiarygodności. Dostępne w publikacjach źródłowych wyniki analiz wrażliwości wnioskodawca przedstawił w przypadku I-rzędowych punktów końcowych. We każdym przypadku wynik został przedstawiony z 95 procentowym przedziałem ufności (za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05). Poza obliczeniami własnymi wnioskodawca przedstawił również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

#### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:


„Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie ograniczeń, które napotkano podczas opracowywania analizy klinicznej:

1. Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o wyniki jednego dużego badania z randomizacją, stąd instytucję regulatorowe wskazują na zasadność prowadzenia dalszych obserwacji postmarketingowych. Warto jednocześnie zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane w badaniu Marty 2017 są spójne z badaniem skuteczności praktycznej (Lin 2019) oraz znajdują odzwierciedlenie w dotychczasowej wiedzy medycznej. Ponadto dowody na skuteczność LTV pochodzą również z wcześniejszych badań, w których stosowano wprawdzie niższe dawki, ale również wykazano ich aktywność przeciwwirusową, a jednocześnie obserwowano zależność pomiędzy dawką a wielkością efektu.
2. W badaniu Marty 2017 z podstawowej oceny skuteczności wykluczono 70 pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono wiramię, wydaje się to podejściem słusznym gdyż była to grupa która już w momencie podania leku uzyskała punkt końcowy. Rozkład pacjentów wykluczonych z analizy skuteczności był zbliżony do rozkładu pacjentów zrandomizowanych (ok. 2:1), ponadto dla głównego punktu końcowego, czyli wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV przeprowadzono również analizę w całej populacji poddanej leczeniu, której wyniki były spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej.
3. W badaniu Marty 2017 punkty końcowe dotyczące zgonów miały charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obarczone błędem. Tym niemniej uzyskane wyniki są spójne zarówno wewnątrz, jak również mają odzwierciedlenie w dotychczasowych obserwacjach.”

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Analizy post hoc mogą sugerować, że letermowir zapobiega dodatkowej śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn u osób z wcześniejszym zakażeniem CMV (związanych z CMV), mimo że nie zapobiega całkowicie reaktywacji tego wirusa. Odnotowano również, że dostępne są wyniki dotyczące śmiertelności związanej z CMV, ale Europejska Agencja Leków nie uznała tych danych za uzasadnione naukowo. Chociaż śmiertelność nie była głównym punktem końcowym w badaniu Marty 2017, to analizy eksploracyjne sugerowały, że letermowir może zapewnić korzyści w zakresie śmiertelności. Eksperti kliniczni stwierdzili, że letermowir może zmniejszać śmiertelność, ale nie zostało to udowodnione. 48-tygodniowa analiza post hoc dostarczyła bardziej kompletnego zestawu danych, ponieważ obejmowała zgony w badaniu Marty 2017, które miały miejsce po 24. tygodniu. Eksperti NICE wzięli pod uwagę analizę 48-tygodniową przy podejmowaniu decyzji, ale zaznaczyli, że rozmiar korzyści ze stosowania letermowiru w zakresie śmiertelności jest niepewny z powodu ograniczonego okresu obserwacji [NICE 2020].
- W badaniu Marty 2017 dla letermowiru w porównaniu z placebo nie wykazano poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, ale korzyść ta jest prawdopodobna [NICE 2020].
- Wyniki w zakresie działań niepożądanych były trudne do interpretacji ze względu na leżące u ich podłoża warunki i metody leczenia, a także toksyczność związaną z różnymi schematami terapii wyprzedzającej.

Nie przedstawiono również danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania letermowiru po 100 dniach. Eksperti NICE byli świadomi wniosków zawartych w europejskim sprawozdaniu z oceny publicznej, w którym stwierdzono, że profil zdarzeń niepożądanych wydaje się podobny do obecnego standardowego leczenia (tj. monitorowania i terapii wyprzedzającej). Eksperti NICE stwierdzili jednak, że profil bezpieczeństwa letermowiru jest akceptowalny i jest mało prawdopodobne, aby był gorszy od obecnego standardowego leczenia [NICE 2020].



## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Populacja wnioskowana to dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT, bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia.

Wyniki analizy klinicznej pochodzą z 1 badania RCT – Marty 2017 (Marty 2017, Ljungman 2019, Mt-Isa 2018, P001V01, P001V02, MSR, EMA4536, FDA 2017, FDA 2017a, NCT02137772). Jest to wieloośrodkowa, randomizowana, podwójnie zaślepiąca próba kliniczna III fazy zaprojektowana w celu wykazania przewagi LTV nad PLC w profilaktyce reinfekcji CMV u pacjentów CMV(+), którzy do 28 dni przed randomizacją zostali biorcami allogenicznymi hematopoetycznymi komórek macierzystych.

W badaniu przeprowadzono analizę mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku oraz mieli niewykrywalne miano CMV DNA pierwszego dnia badania), a w ramach uzupełnienia analizę PP; analizę bezpieczeństwa przeprowadzono dla populacji wszystkich leczonych uczestników (mITT-all subjects as treated):

Dodatkowo wnioskodawca odnalazł 3 przeglądy systematyczne, w których porównano LTV względem opcjonalnych sposobów postępowania z wykorzystaniem acyklowiru, brynacydofowiru, gancyklowiru, maribawiru i szczepionki przeciw CMV (Gagelman 2018, Chen 2018, Deleenheer 2018) oraz 1 badanie skuteczności praktycznej (Lin 2019).

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W analizie skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 24 tygodni od przeszczepu;
- odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 14 tygodni od przeszczepu;
- czas do rozwinięcia klinicznie istotnej infekcji CMV;
- odsetek pacjentów z narządową chorobą CMV;
- odsetek pacjentów rozpoczynających terapię wyprzedzającą;
- czas do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej;
- odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przebiegu 48 tygodni od przeszczepu;
- odsetek pacjentów u których nastąpił: zgon, rozwój infekcji oportunistycznych, GVHD, re-hospitalizacji.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania LTV vs PLC w zakresie klinicznie istotnej infekcji CMV lub utraty z badania w ciągu 24 tyg. od przeszczepu (I rz. p.k.) oraz klinicznie istotnej infekcji CMV lub utraty z badania w ciągu 14 tyg. od przeszczepu (II rz. p.k.) na podstawie publikacji Marty 2017.

**Tabela 14. Klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania w ciągu 24 tyg. od przeszczepu I rz. p.k.) oraz klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania w ciągu 14 tyg. od przeszczepu (II rz. p.k.) - porównanie LTV vs PLC na podstawie publikacji Marty 2017 [AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT	p
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy (24 tyg. po przeszczepie)</b>						
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy<sub>a</sub></b>	122/325 (37,5)	103/170 (60,6)	<b>0,62 [0,51; 0,75]</b>	<b>-23,5 [-32,5; -14,6]<sup>b</sup></b>	5 [4; 8]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Klinicznie istotna infekcja CMV ogółem</b>	57/325 (17,5)	71/170 (41,8)	<b>0,42 [0,31; 0,56]</b>	<b>-24,2 [-32,7; -15,7]</b>	5 [4; 7]	bd
<b>Rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego</b>	52/325 (16,0)	68/170 (40,0)	<b>0,40 [0,29; 0,55]</b>	<b>-24,0 [-32,4; -15,6]</b>	5 [4; 7]	bd
<b>Narządowa choroba CMV</b>	5/325 (1,5)	3/170 (1,8)	0,87 [0,21; 3,60]	-0,2 [-2,6; 2,1]	NA	bd
<b>Przerwanie badania ogółem</b>	56/325 (17,2)	27/170 (15,9)	1,08 [0,71; 1,65]	1,3 [-5,5; 8,2]	NA	bd

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT	p
Przerwanie badania z powodu AE	6/325 (1,8)	1/170 (0,6)	3,14 [0,38; 25,86]	1,3 [-0,6; 3,1]	NA	bd
Przerwanie badania z powodu zgonu bez CMV	28/325 (8,6)	12/170 (7,1)	1,22 [0,64; 2,34]	1,6 [-3,4; 6,5]	NA	bd
Przerwanie badania z innego powodu <sup>c</sup>	22/325 (6,8)	14/170 (8,2)	0,82 [0,43; 1,56]	-1,5 [-6,4; 3,5]	NA	bd
Brak wyników po 24 tyg.	9/325 (2,8)	5/170 (2,9)	0,94 [0,32; 2,77]	-0,2 [-3,3; 2,9]	NA	bd
<b>Drugorzędowy punkt końcowy (14 tyg. po przeszczepie)</b>						
Drugorzędowy punkt końcowy <sup>a</sup>	62/325 (19,1)	85/170 (50,0)	<b>0,38 [0,29; 0,50]</b>	<b>-31,3 [-39,9; -22,6]<sup>b</sup></b>	<b>4 [3; 5]</b>	<b>&lt;0,001</b>
Klinicznie istotna infekcja CMV ogółem	25/325 (7,7)	67/170 (39,4)	<b>0,20 [0,13; 0,30]</b>	<b>-31,7 [-39,6; -23,8]</b>	<b>4 [3; 5]</b>	bd
Rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego	24/325 (7,4)	65/170 (38,2)	<b>0,19 [0,13; 0,30]</b>	<b>-30,9 [-38,7; -23,0]</b>	<b>4 [3; 5]</b>	bd
Narządowa choroba CMV	1/325 (0,3)	2/170 (1,2)	0,26 [0,02; 2,86]	-0,9 [-2,6; 0,9]	NA	bd
Przerwanie badania ogółem	33/325 (10,2)	16/170 (9,4)	1,09 [0,61; 1,90]	0,7 [-4,7; 6,2]	NA	bd
Przerwanie badania z powodu AE	5/325 (1,5)	1/170 (0,6)	2,62 [0,31; 22,21]	1,0 [-0,8; 2,7]	NA	bd
Przerwanie badania z powodu zgonu bez CMV	14/325 (4,3)	6/170 (3,5)	1,22 [0,48; 3,12]	0,8 [-2,8; 4,3]	NA	bd
Przerwanie badania z innego powodu <sup>c</sup>	14/325 (4,3)	9/170 (5,3)	0,81 [0,36; 1,84]	-1,0 [-5,0; 3,0]	NA	bd
Brakujący wynik w momencie oceny	4/325 (1,2)	2/170 (1,2)	1,05 [0,19; 5,65]	0,1 [-2,0; 2,1]	NA	bd

Wartości, RD obliczone zostały przez autorów niniejszej analizy, chyba że zaznaczono inaczej

a) klinicznie istotna infekcja CMV z uwzględnieniem pacjentów, którzy nie ukończyli badania (non-complete = failure);

b) wartości raportowane przez autorów publikacji; pozostałe obliczone na potrzeby niniejszej analizy;

c) w tym: utrata z follow-up, decyzja lekarza, wycofanie zgody.

W grupie LTV odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną infekcję CMV lub których utracono z badania, w ciągu 24 tyg. od przeszczepu (I-rz. p.k.), był znacząco niższy niż w grupie PLC (37,5% vs 60,6%;  $p < 0,001$ ). Ryzyko klinicznie istotnej infekcji CMV wynosiło 17,5% w grupie LTV oraz 41,8% w ramieniu PLC, natomiast utrata z badania była porównywalna w obu grupach (20,0% vs 18,8%). Ponadto w ramieniu LTV istotnie statystycznie rzadziej wprowadzono leczenie wyprzedzające (PET) niż w grupie PLC (16% vs 40%). W obu grupach relatywnie rzadko zgłaszano narządową chorobę CMV (1,5% vs 1,8%). Stwierdzono brak różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie.

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną infekcję CMV lub utratę z badania w ciągu 14 tyg. od przeszczepu był również znacząco niższy w ramieniu LTV w porównaniu do ramienia PLC (19,1% vs 50%;  $p < 0,001$ ). Ryzyko klinicznie istotnej infekcji CMV w 14 tyg. po przeszczepie oszacowano na 17,5% w grupie LTV oraz na 41,8% w ramieniu PLC, a utrata z badania była zbliżona w obu grupach (11,4% vs 10,6%). W tym samym okresie obserwacji w grupie LTV istotnie statystycznie rzadziej konieczne było rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego (PET) niż w grupie PLC (7,4% vs 38,2%), a w obu ramionach narządowa choroba CMV raportowana była porównywalnie rzadko (0,3% vs 1,2%). W 14. tyg. stwierdzono brak różnic pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów przerywających leczenie.

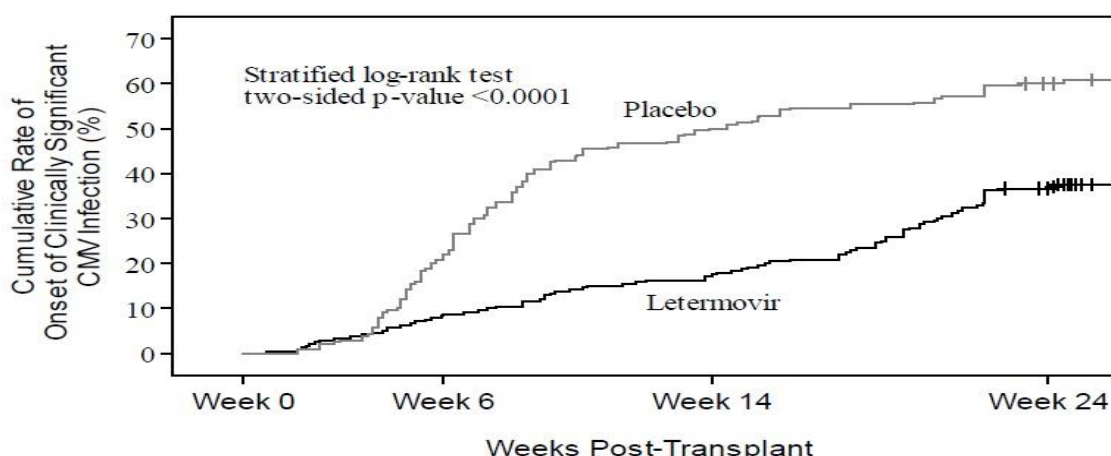
Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera na podstawie publikacji P001V01 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 15. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera na podstawie publikacji P001V01 [AK wnioskodawcy].**

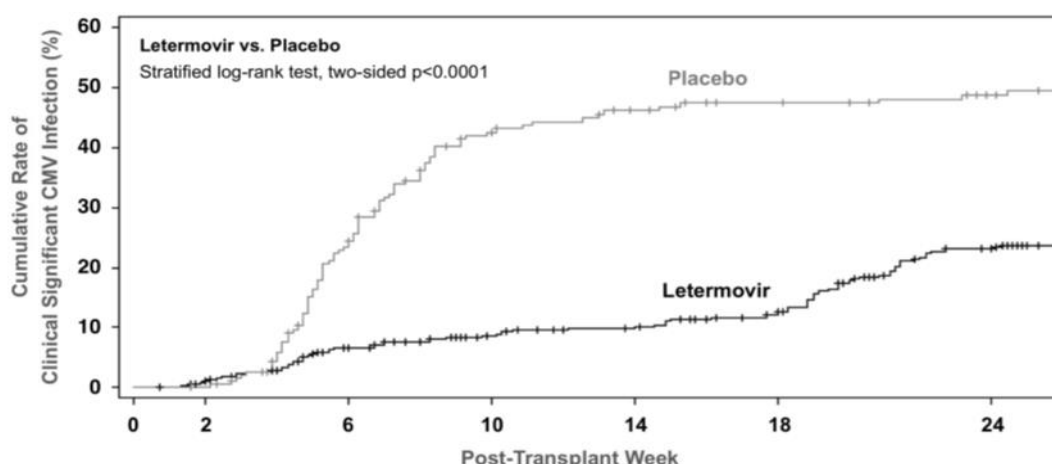
Punkt końcowy	Okres po przeszczepie (tyg.)	LTV Estymator KM % (95% CI)	PLC Estymator KM % (95% CI)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z powyższej tabeli wynika, że [REDACTED]

Na poniższych wykresach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dotyczące wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV, czasu do rozpoczęcia terapii wyprzedzającej i czasu do wystąpienia narządowej choroby CMV dla analizowanych populacji. Dodatkowo poniżej zamieszczono tabelę z prawdopodobieństwami wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane na podstawie tych krzywych.



**Wykres 1. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (primary efficacy population), na podstawie publikacji EMA4536 [AK wnioskodawcy].**



**Wykres 2. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV (safety population), na podstawie publikacji Marty 2017 [AK wnioskodawcy].**



Wykres 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca rozpoczęcia terapii wyprzedzającej (primary efficacy population) na podstawie publikacji P001V01 [AK wnioskodawcy].



Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia narządowej choroby CMV (primary efficacy population) [P001V01]

Tabela 16. Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera (primary efficacy population), w oparciu o publikację P001V01 [AK wnioskodawcy].

Punkt końcowy	Okres po przeszczepie (tyg.)	LTV Estymator KM % (95% CI)	PLC Estymator KM % (95% CI)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W powyższej analizie z zastosowaniem krzywych Kaplana-Meiera wykazano, że kumulatywne wskaźniki dotyczące wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV, rozpoczęcia terapii wyprzedzającej, wystąpienia narządowej choroby CMV są istotnie statystycznie niższe w ramieniu LTV w porównaniu z PLC ( $p < 0,001$  log-

rank test).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla porównania LTV z PLC w zakresie ryzyka ponownych hospitalizacji na podstawie publikacji Mt-Isa 2018, P001V02.

**Tabela 17. Ryzyko ponownych hospitalizacji dla porównania LTV z PLC (primary efficacy population), na podstawie publikacji Mt-Isa 2018 i P001V02 [AK wnioskodawcy].**

Ponowna hospitalizacja	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT	HR <sup>ab</sup>	p <sup>a</sup>
<b>oceniane w ciągu 14 tyg. po przeszczepie</b>							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>oceniane w ciągu 24 tyg. po przeszczepie</b>							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>oceniane w ciągu 48 tyg. po przeszczepie</b>							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W publikacji EMA [9] odnaleziono dane dotyczące tych samych PK, które dla kilku wartości nieznacznie różnią się od powyższych (jednakże różnice nie przekraczają 1% i nie wpływają na wnioskowanie statystyczne);

- a) Dane pochodzą z abstraktu konferencyjnego Mt-Isa
- b) W opracowaniu Mt-Isa nie podano wartości dla 95%CI

Jak wynika z powyższej tabeli,

Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania LTV z PLC w zakresie ryzyka wystąpienia GVHD na podstawie publikacji P001V02.

**Tabela 18. Ryzyko wystąpienia GVHD dla porównania LTV vs PLC (primary efficacy population), na podstawie publikacji P001V02 [AK wnioskodawcy].**

Okres po przeszczepieniu [tyg.]	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) wartości obliczone przez autorów niniejszej analizy.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami,

Poniżej przedstawiono wyniki dla porównania LTV z PLC w zakresie ryzyka wystąpienia infekcji oportunistycznych na podstawie publikacji P001V01, P001V02 i FDA 2017.

**Tabela 19. Ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych dla porównania LTV z PLC (primary efficacy population) P001V01, P001V02 i FDA 2017 [AK wnioskodawcy].**

Infekcje oportunistyczne	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI] <sup>b</sup>	NNH
<b>Raportowane w ciągu 14 tyg.</b>					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Raportowane w ciągu 24 tyg.</b>					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Raportowane w ciągu 48 tyg.</b>					
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

a) dane pochodzą z dodatkowej analizy, w której wykluczono wszystkie OI nieistotne klinicznie w populacji HSCT (np. infekcja dróg moczowych, biegunka związana z *clostridium difficile* etc.); b) dane obliczone przez autorów niniejszej analizy.

Jak wynika z powyższej tabeli, [redacted]



#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi:

- zdarzeniami niepożądanymi;
- ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi;
- działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem;
- ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią;
- zgonami.

W poniższej tabeli przedstawiono wynik analizy bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania LTV z PLC na podstawie publikacji EMA4536, Marty 2017.

**Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych dla porównania LTV z PLC, na podstawie publikacji EMA4536, Marty 2017 [AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/ NNH
<b>RYZYKO ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH OGÓLEM DLA PORÓWNANIA LTV Z PLC (SAFETY POPULATION) [EMA4536]</b>					
<b>AE</b>	365/373 (97,9)	192/192 (100,0)	<b>0,98 [0,96; 0,997]</b>	<b>-2,1 [-4,2; -0,2]</b>	<b>47 [27; 215]</b>
<b>DR-AE</b>	63/373 (16,9)	23/192 (12,0)	1,41 [0,90; 2,20]	4,9 [-1,4; 10,6]	NA
<b>SAE</b>	165/373 (44,2)	90/192 (46,9)	0,94 [0,78; 1,14]	-2,6 [-11,3; 6,0]	NA
<b>DR-SAE</b>	3/373 (0,8)	3/192 (1,6)	0,51 [0,10; 2,53]	NA	NA
<b>Zgon</b>	38/373 (10,2)	17/192 (8,9)	1,15 [0,67; 1,98]	1,3 [-4,2; 6,2]	NA
<b>Przerwanie leczenia z powodu AE</b>	72/373 (19,3)	98/192 (51,0)	<b>0,38 [0,29; 0,49]</b>	<b>-31,7 [-39,7; -23,6]</b>	<b>4 [3; 5]</b>
<b>Przerwanie leczenia z powodu DR-AE</b>	18/373 (4,8)	7/192 (3,6)	1,32 [0,56; 3,11]	1,2 [-2,9; 4,5]	NA
<b>Przerwanie leczenia z powodu SAE</b>	35/373 (9,4)	27/192 (14,1)	0,67 [0,42; 1,07]	-4,7 [-10,9; 0,7]	NA
<b>Przerwanie leczenia z powodu DR-SAE</b>	3/373 (0,8)	3/192 (1,6)	0,51 [0,10; 2,53]	NA	NA
<b>RYZYKO ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH, KTÓRE WYSTĄPIŁY U CO NAJMNIEJ 10% PACJENTÓW DO 16. TYG. PO PRZESZCZEPIE [Marty 2017]</b>					
<b>Zaburzenia krwi i układu limfatycznego</b>					
<b>Ogółem</b>	98/373 (26,3)	51/192 (26,6)	<b>0,99 [0,74; 1,32]</b>	<b>-0,003 [-0,08; 0,07]</b>	NA
<b>Zaburzenia serca</b>					
<b>Ogółem</b>	47/373 (12,6)	12/192 (6,3)	<b>2,02 [1,10; 3,71]</b>	<b>0,06 [0,02; 0,11]</b>	<b>NNH=15 [8; 64]</b>
<b>Zaburzenia okulistyczne</b>					
<b>Ogółem</b>	62/373 (16,6)	32/192 (16,7)	1,00 [0,68; 1,47]	-0,0004 [-0,07; 0,06]	NA
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>					
<b>Ogółem</b>	261/373 (70,0)	129/192 (67,2)	1,04 [0,92; 1,17]	0,03 [-0,05; 0,11]	NA
<b>Ból brzucha</b>	44/373 (11,8)	18/192 (9,4)	1,26 [0,75; 2,12]	0,02 [-0,03; 0,08]	NA
<b>Zaparcia</b>	27/373 (7,2)	20/192 (10,4)	0,69 [0,40; 1,21]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NA

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/ NNH
Biegunka	97/373 (26,0)	47/192 (24,5)	1,06 [0,79; 1,44]	0,02 [-0,06; 0,09]	NA
Nudności	99/373 (26,5)	45/192 (23,4)	1,13 [0,83; 1,54]	0,03 [-0,04; 0,11]	NA
Wymioty	69/373 (18,5)	26/192 (13,5)	1,37 [0,90; 2,07]	0,05 [-0,01; 0,11]	NA
<b>Zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania</b>					
Ogółem	211/373 (56,6)	100/192 (52,1)	1,09 [0,92; 1,28]	0,04 [-0,04; 0,13]	NA
Zmęczenie	50/373 (13,4)	21/192 (10,9)	1,23 [0,76; 1,98]	0,02 [-0,03; 0,08]	NA
Zapalenie błony śluzowej	46/373 (12,3)	24/192 (12,5)	0,99 [0,62; 1,57]	-0,002 [-0,06; 0,06]	NA
Obrzęki obwodowe	54/373 (14,5)	18/192 (9,4)	1,54 [0,93; 2,56]	0,05 [-0,004; 0,11]	NA
Gorączka	77/373 (20,6)	43/192 (22,4)	0,92 [0,66; 1,28]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NA
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>					
Ogółem	153/373 (41,0)	80/192 (41,7)	0,98 [0,80; 1,21]	-0,01 [-0,09; 0,08]	NA
GVHD	146/373 (39,1)	74/192 (38,5)	1,02 [0,82; 1,26]	0,01 [-0,08; 0,09]	NA
<b>Infekcje i infestacje</b>					
Ogółem	241/373 (64,6)	139/192 (72,4)	0,89 [0,80; 1,001]	-0,08 [-0,16; 0,002]	NA
Zakażenie CMV	31/373 (8,3)	88/192 (45,8)	<b>0,18 [0,13; 0,26]</b>	<b>-0,38 [-0,45; -0,30]</b>	<b>NNT=3 [3; 4]</b>
<b>Obrażenia, zatrucia i powikłania proceduralne</b>					
Ogółem	42/373 (11,3)	27/192 (14,1)	0,80 [0,51; 1,26]	-0,03 [-0,09; 0,03]	NA
<b>Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych</b>					
Ogółem	133/373 (35,7)	60/192 (31,3)	1,14 [0,89; 1,47]	0,04 [-0,04; 0,13]	NA
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>					
Ogółem	134/373 (35,9)	63/192 (32,8)	1,09 [0,86; 1,40]	0,03 [-0,05; 0,11]	NA
Obniżenie apetytu	38/373 (10,2)	22/192 (11,5)	0,89 [0,54; 1,46]	-0,01 [-0,07; 0,04]	NA
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>					
Ogółem	121/373 (32,4)	57/192 (29,7)	1,09 [0,84; 1,42]	0,03 [-0,05; 0,11]	NA
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>					
Ogółem	39/373 (10,5)	17/192 (8,9)	1,18 [0,69; 2,03]	0,02 [-0,03; 0,07]	NA
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>					
Ogółem	137/373 (36,7)	64/192 (33,3)	1,10 [0,87; 1,40]	0,03 [-0,05; 0,12]	NA
Ból głowy	52/373 (13,9)	18/192 (9,4)	1,49 [0,90; 2,47]	0,05 [-0,01; 0,10]	NA
<b>Zaburzenia psychiatryczne</b>					
Ogółem	78/373 (20,9)	30/192 (15,6)	1,34 [0,91; 1,96]	0,05 [-0,01; 0,12]	NA
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>					
Ogółem	81/373 (21,7)	46/192 (24,0)	0,91 [0,66; 1,24]	-0,02 [-0,10; 0,05]	NA
Ostre uszkodzenie nerek	36/373 (9,7)	25/192 (13,0)	0,74 [0,46; 1,20]	-0,03 [-0,09; 0,02]	NA
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>					

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/ NNH
Ogółem	147/373 (39,4)	71/192 (37,0)	1,07 [0,85; 1,33]	0,02 [-0,06; 0,11]	NA
Kaszel	53/373 (14,2)	20/192 (10,4)	1,36 [0,84; 2,21]	0,04; -0,02; 0,09]	NA
<b>Zburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>					
Ogółem	179/373 (48,0)	80/192 (41,7)	1,09 [0,89; 1,34]	0,04 [-0,05; 0,13]	NA
Wysypka	76/373 (20,4)	41/192 (21,4)	0,95 [0,68; 1,34]	-0,01 [-0,08; 0,06]	NA
<b>Zaburzenia układu krążenia</b>					
Ogółem	69/373 (18,5)	40/192 (20,8)	0,89 [0,63; 1,26]	-0,02 [-0,09; 0,05]	NA
Nadciśnienie	31/373 (8,3)	21/192 (10,9)	0,76 [0,45; 1,29]	-0,03 [-0,08; 0,03]	NA
<b>RYZKO CIĘŻKICH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH RAPORTOWANYCH DO 24. TYG. PO PRZESZCZEPIE [Marty2017]</b>					
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	18/373 (4,8)	6/192 (3,1)	1,54 [0,62; 3,83]	0,02 [-0,02; 0,05]	NA
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	17/373 (4,6)	7/192 (3,6)	1,25 [0,53; 2,96]	0,01 [-0,02; 0,04]	NA
Zaburzenia ogółem i stany w miejscu podania	16/373 (4,3)	10/192 (5,2)	1,18 [0,49; 2,81]	0,01 [-0,03; 0,04]	NA
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5/373 (1,3)	4/192 (2,1)	0,64 [0,17; 2,37]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NA
Zaburzenia układu immunologicznego	44/373 (11,8)	31/192 (16,1)	0,73 [0,48; 1,12]	-0,04 [-0,10; 0,02]	NA
Infekcje i infestacje	93/373 (24,9)	47/192 (24,5)	1,02 [0,75; 1,38]	0,005 [-0,07; 0,08]	NA
Obrażenia, zatrucia i powikłania proceduralne	8/373 (2,1)	9/192 (4,7)	0,46 [0,18; 1,17]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NA
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	48/373 (12,9)	28/192 (14,6)	0,88 [0,57; 1,36]	-0,02 [-0,08; 0,04]	NA
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	13/373 (3,5)	14/192 (7,3)	<b>0,48 [0,23; 0,996]</b>	-0,04 [-0,08; 0,003]	NA
Zaburzenia układu oddechowego	12/373 (3,2)	8/192 (4,2)	0,77 [0,32; 1,86]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NA
Choroba żylna-zatorowa	5/373 (1,3)	3/192 (1,6)	0,86 [0,21; 3,55]	-0,002 [-0,02; 0,02]	NA
<b>RYZKO ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH W TRAKCIE PRZYJMOWANIA POSTACI DOŻYLNEJ LTV PRZEZ CO NAJMNIJ 7 DNI [FDA2017]</b>					
<b>AE</b>					
AE ogółem	63/72 (87,5)	24/27 (88,9)	0,98 [0,84; 1,15]	-0,01 [-0,15; 0,13]	NA
DRAE	5/72 (6,9)	1/27 (3,7)	1,88 [0,23; 15,33]	0,03 [-0,06; 0,12]	NA
Przerwanie terapii z powodu AE	3/72 (4,2)	6/27 (22,2)	<b>0,19 [0,05; 0,70]</b>	<b>-0,18 [-0,34; -0,02]</b>	<b>6 [3; 59]</b>
Zgon	2/72 (2,8)	1/27 (3,7)	0,75 [0,07; 7,94]	-0,01 [-0,09; 0,07]	NA
<b>SAE</b>					
SAE ogółem	11/72 (15,3)	9/27 (33,3)	<b>0,46 [0,21; 0,98]</b>	-0,18 [-0,38; 0,02]	NA
DR-SAE	0/72 (0)	1/27 (3,7)	0,13 [0,01; 3,05]	-0,04 [-0,13; 0,05]	NA

Punkt końcowy	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/ NNH
Przerwanie terapii z powodu SAE	3/72 (4,2)	3/27 (11,1)	0,38 [0,08; 1,75]	-0,07 [-0,20; 0,06]	NA
<b>RYZYKO CIĘŻKICH ZDARZEŃ NIEPOŻĄDANYCH W PODGRUPACH PACJENTÓW WYODRĘBNIONYCH ZE WZGLĘDU NA PRZYJMOWANĄ POSTAĆ LTV [FDA2017]</b>					
<b>SAE raportowane przez cały okres badania (postać doustna i dożylna LTV) w podgrupie pacjentów przyjmujących postać dożylną LTV przez co najmniej 7 dni</b>					
SAE ogółem	46/72 (63,9)	18/27 (66,7)	0,96 [0,70; 1,32]	-0,03 [-0,24; 0,18]	NA
<b>SAE raportowane u pacjentów, którzy nie przyjmowali dożylnej postaci LTV</b>					
SAE ogółem	27/301 (9,0)	11/165 (6,7)	1,35 [0,69; 2,64]	0,02 [-0,03; 0,07]	NA

AE – działania niepożądane (ang. adverse events); DR-AE – działania niepożądane związane z leczeniem (ang. drug related adverse events); SAE – poważne działania niepożądane (ang. serious adverse events); DR-SAE – poważne działania niepożądane związane z terapią (ang. drug related adverse events).

Powyższe wyniki wskazują, że ryzyko wystąpienia AE ogółem w grupie LTV było znamienne niższe niż w ramieniu PLC (RR=0,98 [0,96;0,99]), podobnie jak ryzyko przerwania profilaktyki z powodu AE (RR = 0,38 [0,29; 0,49]). SAE oświadczyło 44,2% pacjentów stosujących LTV oraz 46,9% chorych otrzymujących PLC, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Znamienne statystycznie różnic nie zaobserwowano również pomiędzy LTV i PLC w zakresie pozostałych kategorii punktów końcowych ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa, z wyjątkiem zaburzeń serca, które częściej obserwowano w grupie LTV oraz zaburzeń nerek i dróg moczowych, które zgłaszano częściej w ramieniu PLC. W przypadku żadnego pacjenta zdarzenia związane z migotaniem i trzepotaniem przedsionków nie stanowiły przyczyny zaprzestania LTV, 2 przypadki sklasyfikowano jako SAE. Analiza w podgrupie stosującej formę dożylną przez co najmniej 7 dni wykazała, że ryzyko AE ogółem, SAE ogółem było niższe w grupie LTV niż w grupie PLC, ale nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie. W odniesieniu do ryzyka AE prowadzących do zaprzestania terapii odnotowano zbliżoną zależność - w podgrupie otrzymującej formę dożylną przez co najmniej 7 dni odsetek pacjentów doświadczających SAE był nominalnie wyższy niż w całej populacji (64% vs 44%), podobną zależność obserwowano w grupie pacjentów otrzymujących PLC. W podgrupie, z której wykluczono pacjentów otrzymujących LTV dożylnie przez co najmniej 7 dni wykazano znacznie mniejsze różnice między LTV a PLC (27/301, 9,0% vs 11/165, 6,7%).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa w zakresie prawdopodobieństw zgonów bez względu na przyczynę oraz zgonów z powodu CMV na podstawie publikacji MSR oraz krzywych Kaplana-Meiera.

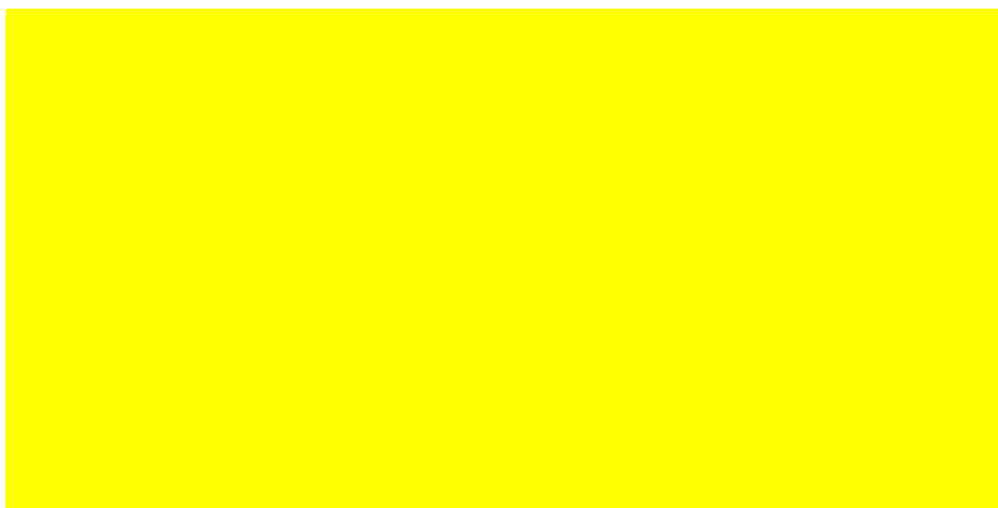
**Tabela 21. Prawdopodobieństwo zgonu bez względu na przyczynę estymowane na podstawie krzywej Kaplana-Meiera (primary efficacy population), na podstawie publikacji MSR [AK wnioskodawcy].**

Punkt końcowy	Okres po przeszczepie (tyg.)	LTV (N=325)		PLC (N=170)	
		N (%)	Estymator KM (%)	N (%)	estymator KM (%)
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	■	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

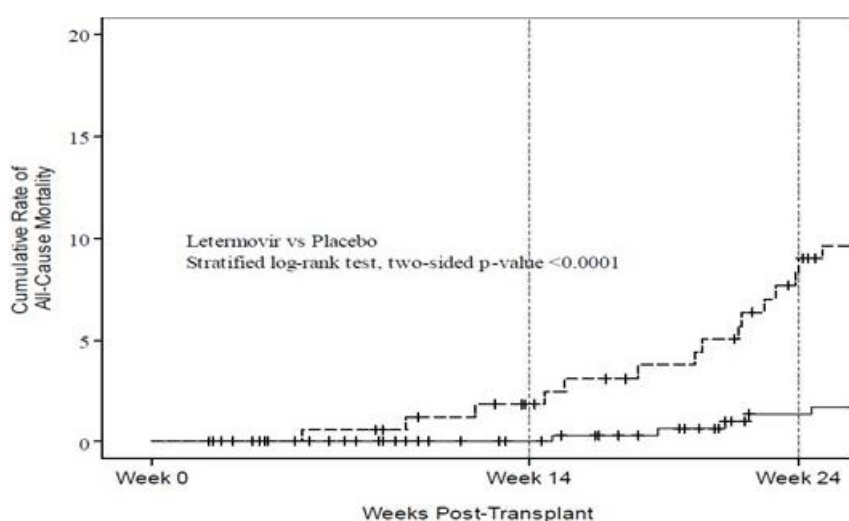
N (%) – liczba pacjentów (odsetek), dla których dostępne były kompletne dane.



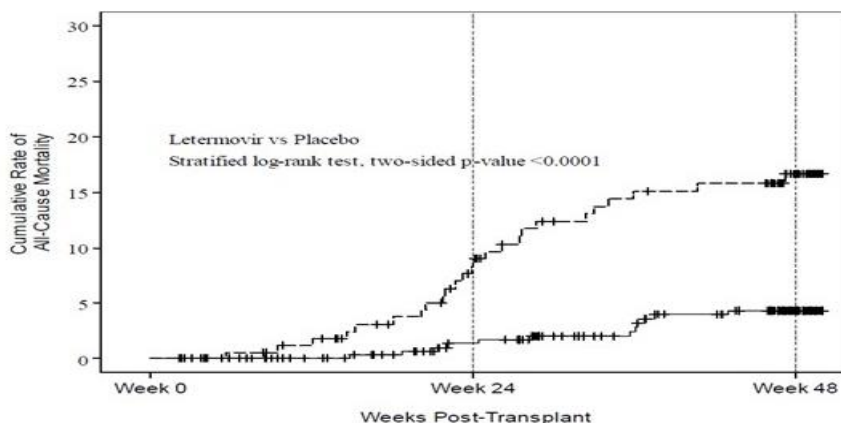
Wykres 5. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 24 tyg. od przeszczepienia (primary efficacy population) [MSR]



Wykres 6. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepienia (primary efficacy population) [MSR]



Wykres 7. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów związanych z infekcją CMV do 24 tyg. od przeszczepienia (primary efficacy population) [MSR]

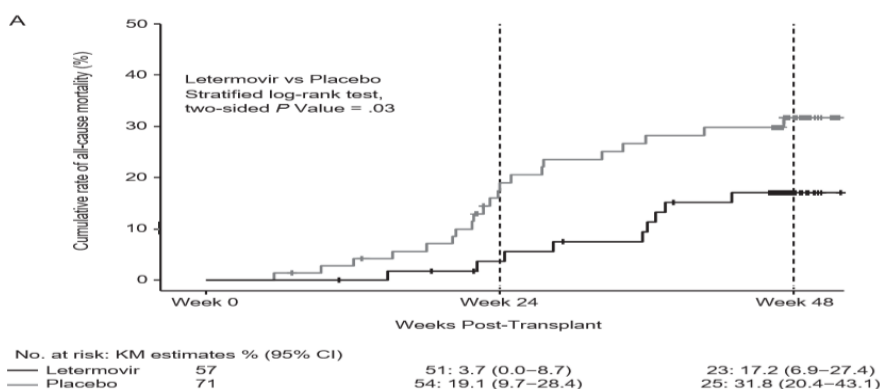


Wykres 8. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów związanych z infekcją CMV do 48 tyg. od przeszczepienia (primary efficacy population) [MSR]

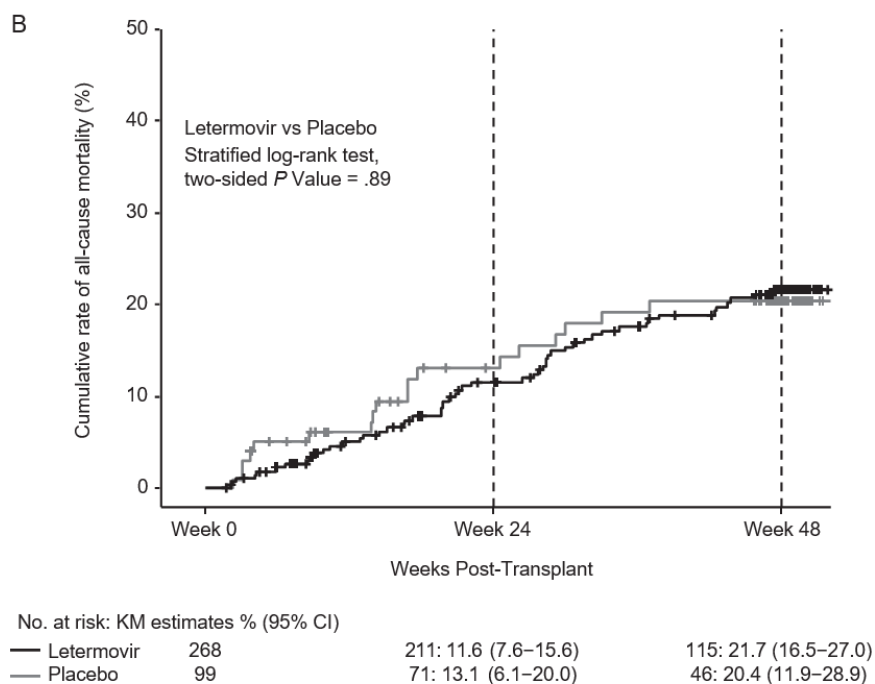
Poniżej przedstawiono wyniki analizy post-hoc prowadzonej z dostosowaniem do wieku, wyjściowego poziomu ryzyka reaktywacji CMV oraz stopnia GvHD na podstawie publikacji Ljungman 2019.

Tabela 22. Ryzyko zgonu (hazard) z jakiegokolwiek przyczyny (primary efficacy population) na podstawie publikacji Ljungman 2019 [AK wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Okres po przeszczepie (tyg.)	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	HR [95%CI]	p
Zgony z jakiegokolwiek przyczyny	24	32/325 (9,8)	27/170 (15,9)	<b>0,58 [0,35; 0,98]</b>	<b>0,04</b>
	48	61/325 (18,8)	40/170 (23,5)	0,74 [0,49; 1,11]	0,14
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (48 tyg.)	Klinicznie istotna infekcja CMV w 24 tyg.	9/57 (15,8)*	22/71 (31,0)*	<b>0,45 [0,21; 1,00]</b>	<b>0,05</b>
	Brak klinicznie istotnej infekcji CMV	52/268 (19,4)**	18/99 (18,2)**	1,05 [0,61; 1,81]	0,85



Wykres 9. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepienia w populacji pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w trakcie 24 tyg. po przeszczepieniu



**Wykres 10. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca wystąpienia zgonów z jakiegokolwiek przyczyny do 48 tyg. od przeszczepienia w populacji pacjentów, u których nie rozwinęła się klinicznie istotna infekcja CMV w 24 tyg. po przeszczepieniu**

Analiza post-hoc wykazała, iż w trakcie trwania 24 tyg. okresu obserwacji redukcja hazardu względnego zgonu z jakiegokolwiek przyczyny po zastosowaniu profilaktyki LTV wyniosła 42% i była istotna statystycznie, przy czym zależność ta ustępowała w dłuższym horyzoncie czasowym. W okresie 48-tyg. po przeszczepieniu, w grupie pacjentów, u których nastąpił rozwój klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24. tyg. po przeszczepieniu, profilaktyka LTV przyczyniła do ponad 2-krotnej, istotnej statystycznie redukcji, hazardu zgonu, czego nie obserwuje się w podgrupie chorych, u których nie nastąpiła reaktywacja zakażenia.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa post-hoc w zakresie ryzyka zgonu z uwzględnieniem podziału na związane i niezwiązane z nawrotem choroby pierwotnej na podstawie publikacji FDA 2017a oraz wyniki analizy z uwzględnieniem najczęstszych przyczyn zgonu na podstawie publikacji Ljungman 2019.

**Tabela 23. Ryzyko zgonu z uwzględnieniem podziału na związane i niezwiązane z nawrotem choroby pierwotnej, na podstawie publikacji Ljungman 2019 i FDA 2017a [AK wnioskodawcy].**

PK	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI] <sup>a</sup>	
<b>Zgon niezwiązany z nawrotem</b>					
Zgon w ciągu 24 tyg. po przeszczepie	22/325 (6,8)	19/170 (11,2)	0,61 [0,34; 1,09]	-4,41 [-9,87; 1,06]	NA
Zgon pomiędzy 24 a 48 tyg. po przeszczepie	18/325 (5,5)	8/170 (4,7)	<b>1,18 [0,52; 2,65]</b>	0,83 [-3,21; 4,87]	NA
<b>Zgon związany z nawrotem</b>					
Zgon w ciągu 24 tyg. po przeszczepie	13/325 (4)	10/170 (5,9)	0,68 [0,30; 1,52]	-1,88 [-6,01; 2,25]	NA
Zgon pomiędzy 24 a 48 tyg. po przeszczepie	15/325 (4,6)	5/170 (2,9)	1,57 [0,58; 4,24]	1,67 [-1,74; 5,09]	NA
<b>Zgony (24 tyg. po przeszczepieniu)</b>					
Ogółem, w tym:	32/325 (9,8)	27/170 (15,9)	<b>0,62 [0,38; 0,999]</b>	-0,06 [-0,12; 0,003]	NA

PK	LTV [n/N (%)]	PLC [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI] <sup>a</sup>	
Ostra białaczka szpikowa (AML)	7/325 (2,2)	7/170 (4,1)	0,52 [0,19; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NA
GVHD	2/325 (0,6)	3/170 (1,8)	0,35 [0,06; 2,07]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NA
Sepsa	4/325 (1,4)	3/170 (1,8)	0,70 [0,16; 3,08]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NA
Zapalenie płuc	1/325 (0,3)	1/170 (0,6)	0,52 [0,03; 8,31]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NA
Niewydolność oddechowa	2/325 (0,6)	0/170 (0,0)	2,62 [0,13; 54,32]	0,01 [-0,01; 0,02]	NA
Ostra białaczka limfatyczna (ALL)	2/325 (0,6)	1/170 (0,6)	1,05 [0,10; 11,45]	0,0003 [-0,01; 0,01]	NA
Niewydolność wielonarządowa	2/325 (0,6)	2/170 (1,2)	0,52 [0,07; 3,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NA
Wstrząs septyczny	1/325 (0,3)	2/170 (1,2)	0,26 [0,02; 2,86]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NA
<b>Zgony (48 tyg. po przeszczepieniu)</b>					
Ogółem, w tym:	61/325 (18,8)	40/170 (23,5)	0,80 [0,56; 1,14]	-0,05 [-0,12; 0,03]	NA
Ostra białaczka szpikowa (AML)	12/325 (3,7)	10/170 (5,9)	0,63 [0,28; 1,42]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NA
GVHD	7/325 (2,2)	7/170 (4,1)	0,52 [0,19; 1,47]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NA
Sepsa	6/325 (1,8)	4/170 (2,4)	0,78 [0,22; 2,74]	<b>-0,01 [-0,03; 0,02]</b>	NA
Zapalenie płuc	2/325 (0,6)	3/170 (1,8)	0,35 [0,06; 2,07]	<b>-0,01 [-0,03; 0,01]</b>	NA
Niewydolność oddechowa	7/325 (2,2)	1/170 (0,6)	3,66 [0,45; 29,52]	0,02 [-0,004; 0,04]	NA
Ostra białaczka limfatyczna (ALL)	3/325 (0,9)	1/170 (0,6)	1,57 [0,16; 14,97]	<b>0,003 [-0,01; 0,02]</b>	NA
Niewydolność wielonarządowa	2/325 (0,6)	2/170 (1,2)	0,52 [0,07; 3,68]	<b>-0,01 [-0,02; 0,01]</b>	NA
Wstrząs septyczny	2/325 (0,6)	2/170 (1,2)	0,52 [0,07; 3,68]	<b>-0,01 [-0,02; 0,01]</b>	NA

a) dane obliczone przez autorów badania.

Przeprowadzona analiza warstwowa (*post-hoc*) z podziałem na zgony związane z nawrotem choroby podstawowej oraz zgony niezwiązane z chorobą podstawową w dwóch okresach czasowych (do 24. tyg. po przeszczepieniu oraz między 24. a 48. tyg. po przeszczepieniu) nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Wśród pacjentów uwzględnionych w analizie głównej dotyczącej skuteczności nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami LTV i PLC w zakresie częstości zgonów z poszczególnych przyczyn. Zdaniem autorów badania, odnotowane zgony nie były powiązane z zastosowanym leczeniem.

Wyniki analizy w podgrupach redukcję ryzyka klinicznie istotnej infekcji CMV oraz redukcję śmiertelności ogólnej obserwowano zarówno u pacjentów z niskim, jak również z wysokim ryzykiem wyjściowym, przy czym różnica była większa u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka (Rysunek 13 AK wnioskodawcy). Zbieżne wyniki uzyskano także w pozostałych wyodrębnionych subpopulacjach.



## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Badanie Lin 2019 – skuteczność praktyczna

Wnioskodawca włączył do analizy 1 badanie skuteczności praktycznej - retrospektywne, jednośrodkowe badanie jednoramienne w ramach którego przeanalizowano dane 53 pacjentów CMV(+) poddanych allo-HSCT od stycznia do czerwca 2018 r., u których wprowadzono profilaktykę reaktywacji wirusa z wykorzystaniem LTV. W przypadku 39 pacjentów wnioskowaną technologię zastosowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, u pozostałych 14 chorych – w ramach profilaktyki wtórnej. Odsetek pacjentów, u których rozwinęła się wiremia CMV wymagająca rozpoczęcia PET lub choroba CMV (PET rozpoczynano, gdy u pacjenta >2 następujące po sobie pomiary miana wirusa przekraczały 300 IU/ml) stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Mediana wieku pacjentów otrzymujących profilaktykę pierwotną wynosiła 59 lat (zakres 20-74). Do grupy wysokiego ryzyka reaktywacji wirusa zakwalifikowano 27 pacjentów (69% próby). Mediana liczby dni od przeszczepienia do rozpoczęcia podawania LTV w profilaktyce pierwotnej wynosiła 7 dni (zakres 7-40), przy czym wg autorów u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka podawanie LTV rozpoczynano do 7 dni od przeszczepienia, zaś wśród pacjentów z grupy niskiego ryzyka do 28 dnia od zabiegu. W momencie włączenia LTV, 35 pacjentów miało niewykrywalną wiremę CMV a u 4 poziom wiremii CMV nie przekroczył progu 137 IU/ml. Mediana czasu trwania pierwotnej profilaktyki LTV wynosiła 116 dni (zakres 12–221), przy czym trwała ona dłużej niż 14 tygodni u 29 pacjentów (74%). Wśród nich, 20 chorych zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV a mediana czasu przyjmowania LTV w tej grupie wynosiła 131 dni (zakres 84–221), u pozostałych 9 pacjentów (grupa niskiego ryzyka) mediana czasu prowadzenia profilaktyki LTV wynosiła 110 dni (zakres 84–151).

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki efektywności rzeczywistej LTV w badaniu Lin 2019.

**Tabela 24. Wyniki efektywności rzeczywistej LTV na podstawie badania Lin 2019 [AK Wnioskodawcy]**

Punkt końcowy	Mediana czasu trwania profilaktyki, dni [zakres]	Podgrupa	n/N (%)
<b>Klinicznie znacząca reaktywacja CMV bez objawów choroby</b>	116 [12-221]	Profilaktyka pierwotna ogółem	2/39 (5)
		Pts z niewykrywalnym mianem CMV	2/35 (6)
		Pts z mianem CMV <137 IU/ml	0/4 (0)
		Reaktywacja do 14 tyg. od przeszczepu	1/35 (3)
		Reaktywacja po 14 tyg. od przeszczepu	1/35 (3) <sup>a</sup>

a) Pacjent kontynuował profilaktykę >100 dni

Należy zwrócić uwagę, że w badaniu Lin 2019 mediana czasu trwania profilaktyki LTV w warunkach opisywanej praktyki klinicznej wynosiła 116 dni. Profilaktykę powyżej 14 tyg. kontynuowano u 29 pacjentów (74%), w tym u 20 z grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV. Wśród pacjentów poddanych pierwotnej profilaktyce CMV z niewykrywalnym mianem wirusa przed rozpoczęciem profilaktyki (wskazanie rejestracyjne), klinicznie znacząca reaktywacja CMV, jednak bez rozwoju choroby, wystąpiła u 2 z 35 (6%) pacjentów, w tym u 1 do zdarzenia doszło po 14 tygodniach od zabiegu allo-HSCT. W badaniu nie stwierdzono przerwania stosowania LTV z powodu toksyczności lub nietolerancji.

Na zakończenie okresu obserwacji odnotowano 6 zgonów (11,3%). Przyczyny śmierci obejmowały nawrót lub postęp choroby pierwotnej (n=4) i GvHD (n=2). Reaktywacja CMV nie była przyczyną żadnego ze zgonów.

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

##### Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Prevymis):

- Najczęstsze działania niepożądane:

Działania niepożądane występujące często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): nudności, biegunka, wymioty.

Nie stwierdzono działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ).

- Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:

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%).

- Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Prevymis:

##### *Obserwacja pod kątem DNA CMV*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność letermowiru określono u pacjentów z negatywnym wynikiem testu na obecność DNA CMV przed rozpoczęciem stosowania profilaktyki. Pacjentów monitorowano pod kątem DNA CMV co tydzień do 14. tygodnia po przeszczepie, a następnie co dwa tygodnie do 24. tygodnia po przeszczepie. W przypadkach istotnej klinicznie CMV DNA-emii lub choroby, przerywano stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki i wdrażano standardowe leczenie wyprzedzające CMV (PET, ang. pre-emptive therapy) lub leczenie. U pacjentów, u których rozpoczęto stosowanie letermowiru w ramach profilaktyki, a wynik testu na obecność DNA CMV wykonanego przed rozpoczęciem stosowania okazywał się być pozytywny, możliwe było kontynuowanie stosowania w ramach profilaktyki, o ile nie były spełnione kryteria wdrożenia PET.

##### *Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych lub zmniejszenia działania terapeutycznego w wyniku interakcji z innymi produktami leczniczymi*

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Prevymis i niektórych produktów leczniczych może spowodować wystąpienie znanych lub potencjalnie istotnych interakcji lekowych. Niektóre z nich mogą prowadzić do: (1) możliwych klinicznie istotnych działań niepożądanych w skutek zwiększonej ekspozycji na stosowane jednocześnie produkty lecznicze lub letermowir; (2) istotnego zmniejszenia stężenia stosowanego jednocześnie produktu leczniczego w osoczu, które może prowadzić do zmniejszonego działania terapeutycznego stosowanego jednocześnie produktu leczniczego.

##### *Interakcje z lekami*

Produkt leczniczy Prevymis należy stosować ostrożnie z produktami leczniczymi będącymi substratami CYP3A o wąskim zakresie terapeutycznym (np. alfentanył, fentanył i chinidyna), ponieważ jednoczesne stosowanie może spowodować zwiększenie stężenia substratów CYP3A w osoczu. Zaleca się uważną obserwację i (lub) modyfikację dawki przyjmowanych jednocześnie substratów CYP3A. Przez pierwsze 2 tygodnie po rozpoczęciu i zakończeniu stosowania letermowiru (patrz punkt 4.5), a także po zmianie drogi podawania letermowiru, zaleca się zwiększone monitorowanie cyklosporyny, takrolimusu, syrolimusu. Letermowir jest umiarkowanym induktorem enzymów i transporterów. Indukcja może spowodować zmniejszenie stężeń w osoczu niektórych metabolizowanych i transportowanych produktów leczniczych. Z tego względu zaleca się monitorowanie stężeń terapeutycznych (TDM, ang. therapeutic drug monitoring) worykonazolu. Należy unikać jednoczesnego stosowania dabigatranu, ze względu na ryzyko zmniejszonej skuteczności dabigatranu. Letermowir może powodować zwiększenie stężeń w osoczu produktów leczniczych transportowanych przez OATP1B1/3, takich jak wiele statyn.

**Substancje pomocnicze**

Prevymis zawiera laktozę jednowodną. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA**

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania letermowiru opublikowanych na stronach internetowych:

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Nie odnaleziono żadnych alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania letermowiru.

Produkt Prevymis jest dodatkowo monitorowany.

**Baza VigiBase**

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase dla leku Prevymis. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu letermowiru od czasu wprowadzenia leku na rynek to 305, szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. Działania niepożądane na podstawie danych WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	99
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	97
Infekcje i zarażenia pasożytnicze	89
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	51
Zaburzenia układu immunologicznego	40
Zaburzenia żołądka i jelit	33
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	28
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	20
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	20
Zaburzenia serca	12
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	11
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	9
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9
Zaburzenia układu nerwowego	8
Problemy z produktem	8
Zaburzenia psychiczne	6
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	6
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4
Zaburzenia oka	3
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	1
Zaburzenia endokrynologiczne	1

Źródło: <http://www.vigiaccess.org/> [data ostatniej aktualizacji 24.08.2020 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że profilaktyka LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie:

- zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego (klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania w ciągu 24 tyg. od przeszczepienia) o 38% (RR = 0,62 [0,51; 0,75]),
- zmniejsza ryzyko wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego (klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania w ciągu 14 tyg. od przeszczepienia) o 62% (RR = 0,38 [0,29; 0,50]),
- zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV:
  - w 14. tyg. po przeszczepie o 80% (RR = 0,20 [0,13; 0,30]),
  - w 24. tygodniu po przeszczepie o 58% (RR = 0,42 [0,31; 0,56]),
- zmniejsza ryzyko konieczności rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego (PET):
  - w 14. tyg. po przeszczepie o 81% (RR = 0,19 [0,13; 0,30]),
  - w 24. tyg. po przeszczepie o 60% (RR = 0,40 [0,29; 0,55]),

W analizie metodą Kaplana-Meiera ryzyko zgonu związanego z infekcją CMV było

Analiza post-hoc wykazała, iż profilaktyka LTV prowadzi do ponad 2-krotnej redukcji hazardu zgonu w okresie 48-tyg. w grupie pacjentów, u których nastąpił rozwój klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24. tyg. po przeszczepieniu (HR = 0,45 [0,21; 1,00] – **wynik na granicy istotności**), czego nie obserwuje się w podgrupie chorych, u których nie nastąpiła reaktywacja zakażenia (HR =NS). Świadczyć to może o skuteczności działania LTV nawet u pacjentów, u których rozwinęła się wiremia.

W grupie LTV odnotowano niższy niż w ramieniu PLC odsetek pacjentów z AE ogółem (RR = 0,98 [0,96; 0,997]) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 0,38 [0,29; 0,49]), przy porównywalnym ryzyku ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,94 [0,78; 1,14]). W grupie LTV wyższe było ryzyko zdarzeń sercowych, natomiast niższe ryzyko zaburzeń nerek i dróg moczowych, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych rodzajów zdarzeń niepożądanych.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze jej ograniczenia:

- analiza została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o wyniki jednego RCT, warto jednocześnie zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane w badaniu Marty 2017 są spójne z badaniem skuteczności praktycznej Lin 2019.
- w badaniu Marty 2017 z podstawowej oceny skuteczności wykluczono 70 pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono wiremie, wydaje się to podejściem słusznym gdyż była to grupa która już w momencie podania leku uzyskała punkt końcowy. Rozkład pacjentów wykluczonych z analizy skuteczności był w zbliżony do rozkładu pacjentów zrandomizowanych (ok. 2:1), ponadto dla głównego punktu końcowego, czyli wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV przeprowadzono również analizę w całej populacji poddanej leczeniu, której wyniki były spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej.
- w badaniu Marty 2017 punkty końcowe dotyczące zgonów miały charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obarczone błędem. Analizy post hoc mogą sugerować, że letermowir zapobiega dodatkowej śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn u osób z wcześniejszym zakażeniem CMV (związanych z CMV), mimo że nie zapobiega całkowicie reaktywacji tego wirusa. Odnotowano również, że dostępne są wyniki dotyczące śmiertelności związanej z CMV, ale Europejska Agencja Leków nie uznała tych danych za uzasadnione naukowo. Chociaż śmiertelność nie była głównym punktem końcowym w badaniu Marty 2017, to analizy eksploracyjne sugerowały, że letermowir może zapewnić korzyści w zakresie śmiertelności. Eksperti kliniczni stwierdzili,

że letermowir może zmniejszać śmiertelność, ale nie zostało to udowodnione. 48-tygodniowa analiza post hoc dostarczyła bardziej kompletnego zestawu danych, ponieważ obejmowała zgony w badaniu Marty 2017, które miały miejsce po 24. tygodniu. Eksperti NICE wzięli pod uwagę analizę 48-tygodniową przy podejmowaniu decyzji, ale zazaczył, że rozmiar korzyści ze stosowania letermowiru w zakresie śmiertelności jest niepewny z powodu ograniczonego okresu obserwacji [NICE 2020].

- W badaniu Marty 2017 dla letermowiru w porównaniu z placebo nie wykazano poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, ale korzyść ta jest prawdopodobna [NICE 2020].
- Wyniki w zakresie działań niepożądanych były trudne do interpretacji ze względu na leżące u ich podłoża warunki i metody leczenia, a także toksyczność związaną z różnymi schematami terapii wyprzedzającej. Eksperti NICE stwierdzili jednak, że profil bezpieczeństwa letermowiru jest akceptowalny i jest mało prawdopodobne, aby był gorszy od obecnego standardowego leczenia [NICE 2020].

- 

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności letermowiru (LTV) w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), zgodnie z propozycją wnioskowanego programu lekowego.

##### Populacja

Dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

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

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Z uwagi na znikomy udział pacjentów w wydatkach ponoszonych w rozważanym wskazaniu wyniki analizy z obydwu perspektyw są niemal identyczne, w związku z tym w AWA przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

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

##### Dyskontowanie

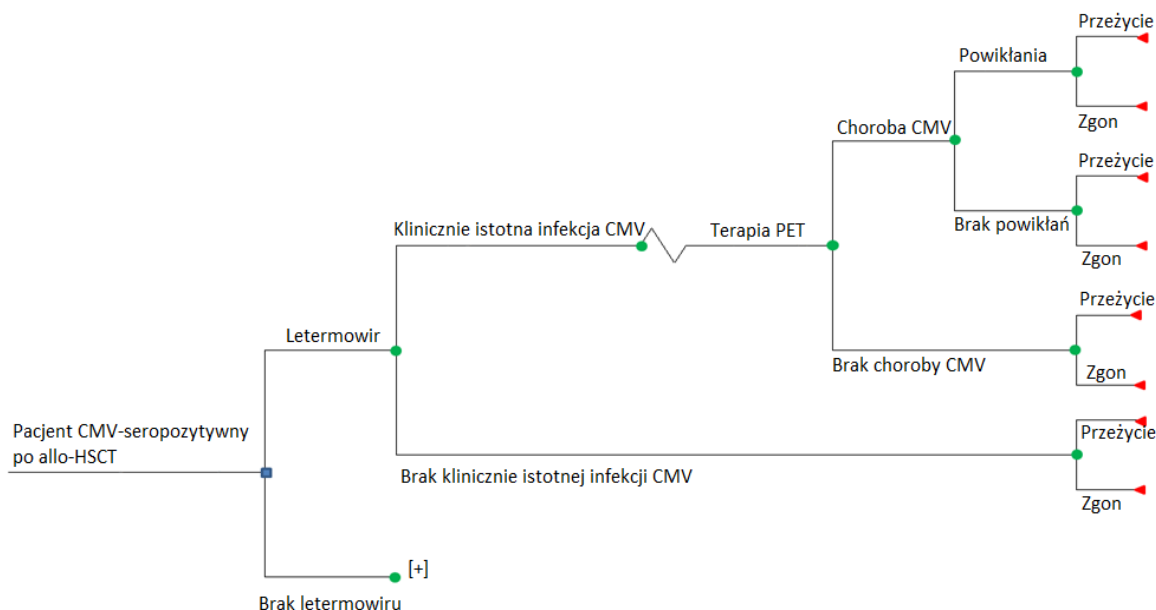
W analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

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

Na poniższym rysunku przedstawiono strukturę modelu wnioskodawcy.

Rysunek 11. Struktura modelu wnioskodawcy (źródło: analiza ekonomiczna wnioskodawcy)



### Analiza wrażliwości

Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili zarówno jednokierunkową, deterministyczną jak i probabilistyczną analizę wrażliwości. Testowane parametry wraz z ich wartościami oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 6.3.2. „Wyniki analizy wrażliwości”.

### Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Modelowanie po 1. roku od allo-HSCT jest w znacznym stopniu uproszczone i obejmuje jedynie śmiertelność pacjentów żyjących na koniec okresu obserwacji badania klinicznego (48 tygodni) na podstawie prawdopodobieństw zgonu populacji ogólnej oraz współczynników RR dla pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną.
- Populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych, a do badania Wingard 2011, które zostało uwzględnione w obliczeniach wartości RR dla śmiertelności po 1. roku od allo HSCT, włączano pacjentów bez względu na wiek. W celu skorygowania wartości z tego badania, na podstawie odnalezionych publikacji, w których prezentowano współczynniki RR w zależności od wieku, wyznaczono mnożniki stanowiące iloraz RR dla pacjentów dorosłych oraz RR dla wszystkich pacjentów w badaniu (dorośli i dzieci). Stosując otrzymane mnożniki, skorygowano współczynniki RR z badania Wingard 2011.
- Badanie Wingard 2011 obejmowało współczynniki RR dla 5 jednostek chorobowych – AML, ALL, MDS, chłoniak i SAA, dla pozostałych jednostek uwzględnionych w modelu ekonomicznym (CML, CLL, mielofibroza, PCM i inne) konieczne było przyjęcie założeń dotyczących odpowiadającym im wartościom RR. Dla wskazań CML, CLL i innych przyjęto wartości RR takie, jak dla SAA, a dla mielofibrozy i PCM uwzględniono współczynniki równe wartościom dla MDS.
- Ze względu na brak odpowiednich danych, dla 1. roku po allo HSCT przyjęto współczynniki RR takie, jak w 2. roku, natomiast dla lat >15 przyjęto średnie wartości z lat 10-15. W rzeczywistości śmiertelność długoterminowa może się różnić.
- Ze względu na brak danych o jakości życia pacjentów CMV-seropozytywnych po 1. roku od procedury allo-HSCT, w analizie uwzględniono wartość użyteczności z badania Leunis 2014 przeprowadzonego wśród pacjentów będących co najmniej 1 rok po allo-HSCT bez względu na występowanie CMV-seropozytywności.
- W dostosowywanym modelu ekonomicznym przyjęto częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wyprzedzającą na poziomie 0%, ponieważ w badaniu klinicznym dla LTV nie analizowano częstości występowania tych zdarzeń niepożądanych. Podejście takie jest ponadto konserwatywne ze względu na większą częstość stosowania terapii PET w ramieniu komparatora niż ocenianej interwencji.”

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

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

- początkowy wiek pacjentów - [REDACTED],
- odsetek mężczyzn wśród osób chorych - 57,9%,
- średnia liczba dni od przeszczepu do rozpoczęcia podawania LTV - [REDACTED]
- średnia długość terapii LTV - [REDACTED], w tym:

#### Skuteczność kliniczna

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

Ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących skuteczności ocenianej technologii, w modelu w horyzoncie czasowym dłuższym niż 1 rok uwzględniono jedynie śmiertelność pacjentów. Wyznaczono ją na podstawie prawdopodobieństw zgonu populacji ogólnej oraz współczynników RR dla pacjentów po przeszczepach allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną. Współczynniki RR przyjęto, w zależności od choroby będącej wskazaniem do przeszczepienia, na podstawie badania Wingard 2011. Badanie to przedstawia długoterminowe przeżycie pacjentów po przeszczepieniu allo-HSCT, ujętych w międzynarodowym rejestrze CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research). Ponieważ do badania tego włączano pacjentów bez względu na wiek, wnioskodawca przeprowadził przeliczenie współczynników RR dla populacji pacjentów dorosłych. Wykorzystano do tego celu mnożniki (iloraz RR pacjentów dorosłych oraz RR wszystkich pacjentów w badaniu) wyznaczone na podstawie badań Andersen 1999 i Bhatia 2007, w których prezentowano wyniki w zależności od wieku. W badaniu Wingard 2011 uwzględniono jedynie pacjentów, u których od wykonania przeszczepu minęło od 2 do 15 lat. W analizie podstawowej wnioskodawcy, współczynniki śmiertelności po pierwszym roku przyjęto takie same jak w roku drugim, natomiast dla lat >15 przyjęto średnie wartości współczynników z lat 10-15 (ważone częstością wykonywania zabiegów HSCT w zależności od pierwotnej choroby, która była wskazaniem do przeszczepu). W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze z przyjęciem średnich współczynników z lat 2-15 oraz współczynników tożsamyh z populacją ogólną.

#### Uwzględnione koszty

Wnioskodawca w modelu uwzględnił następujące koszty:

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

Koszt leku Prevymis przyjęto na podstawie ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę zakładając, że lek ten będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej. We wniosku refundacyjnym nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Dawkowanie letermowiru przyjęto wg ChPL Prevymis, w zależności czy pacjent równocześnie otrzymuje cyklosporynę (mniejsza dawka LTV – 240 mg) czy nie (większa dawka LTV – 480 mg). Średni odsetek osób przyjmujących cyklosporynę po przeszczepie allo-HSCT w modelu [REDACTED] w analizie podstawowej), oszacowano na podstawie opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez wnioskodawcę. [REDACTED]



Również na podstawie opinii ekspertów klinicznych przyjęto, że w ramach szpitalnej terapii wyprzedzającej (PET) [redacted] Koszty tych leków uwzględniono w ramach kosztów hospitalizacji (ze względu na sposób rozliczania JGP), które oszacowano na podstawie danych NFZ dotyczących średniego kosztu hospitalizacji dla powikłań infekcyjnych u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku. Średnią długość hospitalizacji przy terapii PET ([redacted]) przyjęto na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Kierując się opinią ekspertów, w analizie wnioskodawca przyjął założenie, że [redacted] Średnią liczbę dni stosowania tego leku oraz schemat dawkowania oszacowano również na podstawie opinii ekspertów [redacted]

Do obliczenia kosztu monitorowania wykorzystano koszt (279 PLN) wizyty monitorującej wg Zarządzenia Prezesa NFZ nr 88/2019/DSOZ oraz liczbę wizyt monitorujących po allo-HSCT (16-24 wizyty w I roku i po 4 wizyty w dalszych latach), którą przyjęto wg analizy ekonomicznej leku Ponatynib (Iclusig) w leczeniu dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną.

Jako koszt leczenia choroby CMV wnioskodawca przyjął koszt leczenia terapią wyprzedzającą, ze względu brak możliwości oszacowania kosztów powikłań związanych z wystąpieniem choroby. Założenie to obniża łączne koszty związane z leczeniem PET, jest więc podejściem konserwatywnym, ponieważ liczba wystąpień choroby CMV jest wyższa w ramieniu komparatora. Koszty rehospitalizacji, leczenia zakażeń oportunistycznych oraz choroby GVHD (przeszczep przeciw gospodarzowi) przyjęto wg danych NFZ dotyczących Jednorodnych Grup Pacjentów.

### **Użyteczności stanów zdrowia**

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

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

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższej tabeli przedstawiono wartości współczynnika ICUR uzyskane przez autorów AE wnioskodawcy. Poniższe wyniki odnoszą się do perspektywy NFZ, wyniki z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) są praktycznie tożsame.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ	
	LTV	Brak leczenia
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [PLN/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie letermowiru w porównaniu do braku leczenia jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania letermowir vs brak leczenia wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie: 147 024 PLN/QALY).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w rozpatrywanym wskazaniu brak jest refundowanego komparatora.

Aktualna wysokość progu opłacalności wynosi 147 024 PLN.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy NFZ [redacted]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Deterministyczna analiza wrażliwości

W poniżej tabeli przedstawiono warianty testowane w ramach deterministycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez autorów AE wnioskodawcy.

Tabela 27. Jednokierunkowa analiza wrażliwości – założenia i wpływ na wyniki

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Horyzont czasowy (dożywni na podstawie danych dla 48 tygodni)		
3a	Współczynniki RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną dla lat 1-15 (Wingard 2011 – skorygowane wartości RR)	Wingard 2011 – nieskorygowane wartości RR	
3b		Alternatywne dane dla poszczególnych jednostek chorobowych	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Zmiana ICUR w stosunku do analizy podstawowej
4a	Sposób wyznaczania współczynników RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną dla lat >15 (średnie wartości współczynników RR z lat 10-15)	Równa śmiertelności w populacji ogólnej (RR=1)	■
4b		Średnie wartości współczynników RR z lat 1-15	■
5	Prawdopodobieństwo zgonu po 1. roku od allo-HSCT (na podstawie RR dla śmiertelności)	Dane HMRN	■
6	Jakość życia pacjentów po 1. roku od allo-HSCT (Leunis 2014)	Kurosawa 2015 / Kurosawa 2016	■
7	Koszty hospitalizacji w przypadku klinicznie istotnej infekcji CMV (1 586,92 PLN dziennie, dla ponownych hospitalizacji; 1 852,40 PLN dla przedłużonych hospitalizacji przeszczepowych)	■	■
8	Całkowite zużycie LTV (■)	■	■

■

■

■

■

■

■

■

**Probabilistyczna analiza wrażliwości**

■

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.

**Rysunek 2. Wyniki analizy probabilistycznej (PSA) - letermowir vs brak leczenia**



### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto dożywni horyzont czasowy, a w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy (7 lat) okres horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Ze względu na fakt iż horyzont czasowy analizy przekracza 1 rok, uwzględniono dyskontowanie na poziomie 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK / ?	Przyjmując wartości użyteczności w I roku analizy, wnioskodawca skorzystał z wyników ujętych w oryginalnym modelu (opublikowane w pełnym raporcie z badania klinicznego). W celu odnalezienia wartości użyteczności w kolejnych latach po przeszczepieniu, wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny literatury (ostatecznie uwzględnił wartości użyteczności z badania Leunis 2014 przeprowadzonego wśród pacjentów bez względu na występowanie CMV seropozytywności).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

#### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

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

Ważnym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących efektywności wnioskowanej technologii. Warto zwrócić uwagę, że w analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy, co zdaniem analityków jest zasadne, aczkolwiek

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

Warto również zwrócić uwagę na arbitralnie przyjęty odsetek ( ) pacjentów stosujących cyklosporynę, zatem wymagających niższej dawki LTV (240 mg zamiast 480 mg). Założenie to ma kluczowy wpływ na oszacowanie kosztów w ramieniu LTV, a nie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Uwzględnienie niższego odsetka stosujących cyklosporynę będzie wiązać się ze wzrostem kosztów w ramieniu LTV, a co za tym idzie ze wzrostem współczynnika ICUR.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na założony czas stosowania LTV ( ) w świetle zapisów proponowanego programu lekowego (100 dni od przeszczepienia). Skrócenie okresu stosowania LTV w znacznym stopniu wpływa na obniżenie wartości ICUR. Należy jednak dodać, że długość stosowania LTV pochodzi z badania, na podstawie którego szacowano efektywność terapii, zatem w pełni zasadne jest jej wykorzystanie w modelu, tym niemniej jednak zgodnie z zapisami ocenianego programu lekowego LTV może być stosowany dłużej, co w konsekwencji przyczyni się do wzrostu kosztów jego stosowania (brak jest danych dotyczących dłuższego stosowania LTV w odniesieniu do efektywności klinicznej). Na potencjalne niedoszacowanie długości okresu leczenia LTV zwracano również uwagę w rekomendacjach innych agencji HTA: NICE 2018, CADTH 2018 i PBAC 2018. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ założenia o stosowaniu LTV przez . Dodatkowo należy przytoczyć wyniki badania skuteczności praktycznej Lin 2019, gdzie mediana czasu trwania pierwotnej profilaktyki LTV wynosiła 116 dni (zakres 12–221), przy czym leczenie trwało dłużej niż 14 tygodni u 29 pacjentów (74%). Wśród nich, 20 chorych zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV, a mediana czasu przyjmowania LTV w tej grupie wynosiła 131 dni (zakres 84–221), u pozostałych 9 pacjentów (grupa niskiego ryzyka) mediana czasu prowadzenia profilaktyki LTV wynosiła 110 dni (zakres 84–151). W świetle powyższych danych istnieje duże ryzyko, że przyjęty w ramach analizy czas stosowania LTV jest zaniżony. Założenie to ma kluczowy wpływ na uzyskane wyniki i zarazem wnioskowanie z analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych. Dane kosztowe można uznać za poprawne, aktualne i zgodne z wnioskiem refundacyjnym i stanem faktycznym.

Kluczowym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak danych długookresowych, co wymusza ekstrapolację danych dostępnych, a co za tym idzie wprowadza znaczną niepewność wnioskowania. Dodatkowo, w związku z faktem, że analiza ekonomiczna bazuje na badaniach uwzględnionych w ramach analizy klinicznej, podczas interpretacji wyników należy brać pod uwagę ograniczenia analizy klinicznej.

Ograniczeniem analizy jest przyjęcie w modelu współczynników śmiertelności z badania Wingard 2011, do którego włączano pacjentów bez względu na wiek, podczas gdy populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów dorosłych. Współczynniki te skorygowano kierując się proporcjami pacjenci dorośli/całość populacji z innego badania dotyczącego pacjentów po allo-HSCT (Andersen 1999 i Bhatia 2007), co jednak nie eliminuje niepewności związanej z przyjęciem tych wartości.

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

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach ani strukturze modelu.

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną. Zakres przeprowadzonej walidacji wnioskodawcy można uznać za wystarczający.

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

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

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie stwierdzili potrzeby wykonywania obliczeń własnych.

### 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności letermowiru w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych, będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych.

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskowaną interwencję (LTV) porównano z brakiem aktywnej profilaktyki zakażenia CMV. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) – wyniki z obu perspektyw są praktycznie tożsame, z tego powodu w AWA przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy NFZ. W analizie uwzględniono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych, czyli zgodnie z wytycznymi Agencji.

Wykorzystano model globalny (który był wcześniej wykorzystany przy analizach dla brytyjskiej agencji NICE oraz kanadyjskiej agencji CADTH) wykonany w programie Microsoft Excel i dostosowany do warunków polskich. Uwzględnione w modelu dane kliniczne pochodzą z badań uwzględnionych w ramach analizy klinicznej.

Kluczowym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych dotyczących efektywności wnioskowanej technologii. Dodatkowo duża niepewność wnioskowania wiąże się z niepewnością parametrów związanych z dawkowaniem LTV: wielkość dawki (parametr nie testowany w ramach analizy wrażliwości) oraz czas leczenia (parametr częściowo przetestowany w ramach analizy wrażliwości).

#### Wyniki:

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie letermowiru w porównaniu do braku leczenia jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania letermowir vs brak leczenia wyniósł [redacted] z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się [redacted], o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie: 147 024 PLN/QALY).

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w rozpatrywanym wskazaniu brak jest refundowanego komparatorem.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, wynosi z perspektywy NFZ [redacted]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (letermowir) stosowanego w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Z uwagi na znikomy udział pacjentów w wydatkach ponoszonych w rozważanym wskazaniu wyniki analizy z obydwu perspektyw są niemal identyczne, w związku z tym w AWA przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy.

##### Kluczowe założenia

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym profilaktyka przeciwwirusowa lekiem Prevymis nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego.

Jako komparator przyjęto brak profilaktyki reaktywacji CMV. Założono, że rozpowszechnienie leku Prevymis w populacji docelowej w przypadku objęcia go refundacją wyniesie 58% i 82% w kolejnych latach analizy. Założenia dotyczące udziałów w rynku pochodzą z badania Marty 2017, zatem mogą nie odpowiadać sytuacji polskiej. W związku z tym parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości, należy jednak nadmienić, że nie testowano wariantu skrajnego zakładającego przejęcie 100% rynku (maksymalne uwzględnione rozpowszechnienie LTV to 82% populacji docelowej).

Wyniki analizy przedstawiono w 2 wariantach, pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV:

- efektywność terapii zgodna z założeniami analizy ekonomicznej,
- efektywność terapii na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych (wartość dla LTV oszacowano przy wykorzystaniu  $RR=0,42$ , zgodnie z AKL).

W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w poszczególnych wariantach założenia dotyczące uwzględnionych odsetków klinicznie istotnych infekcji CMV.

**Tabela 29. Dane o efektywności profilaktyki CMV z zastosowaniem LTV i braku profilaktyki CMV uwzględnione w poszczególnych wariantach BIA**

Parametr	Częstość występowania			
	LTV		Brak profilaktyki CMV	
	Zgodnie z AE	Zgodnie z badaniem ankietowym	Zgodnie z AE	Zgodnie z badaniem ankietowym

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową wyznaczono w oparciu o dane publikowane w biuletynie Centrum Organizacyjno-Koordynacyjnego do spraw Transplantacji „Poltransplant” dotyczące liczby wykonanych w Polsce w latach 2015-2018 allogenicznych przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). Na tej podstawie dokonano prognozy liczby allo-HSCT w kolejnych latach analizy. Następnie, również na podstawie danych „Poltransplant”, oszacowano odsetek jaki stanowią dorośli pacjenci spośród wszystkich pacjentów poddawanych zabiegowi allo-HSCT (78,9%). Po uwzględnieniu odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych ( ) – dane wnioskodawcy pochodzące z dwóch polskich ośrodków transplantacyjnych) oszacowano populację docelową na w kolejnych latach analizy.

#### Koszty

Wnioskodawca w analizie uwzględnił następujące koszty: koszty leków, koszty monitorowania, koszty terapii wyprzedzającej, koszty związane z infekcją CMV. Nie uwzględniono kosztów zdarzeń niepożądanych związanych z terapią wyprzedzającą. Koszt leku Prevymis przyjęto na podstawie ceny zbytu netto zaproponowanej przez wnioskodawcę zakładając, że lek ten będzie finansowany w ramach nowej grupy limitowej. We wniosku refundacyjnym nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka. Uwzględnione koszty są takie same jak przyjęte w ramach analizy ekonomicznej.

#### Pozostałe założenia

- Czas trwania terapii LTV przyjęto na (zgodnie z analizę ekonomiczną).
- Uwzględniono odsetek pacjentów otrzymujących zmniejszoną dawkę (240mg) LTV w związku z jednoczesnym przyjmowaniem cyklosporyny – (zgodnie z analizę ekonomiczną).
- W scenariuszu istniejącym sprzedaż preparatu Prevymis w populacji docelowej będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.
- Założono, że w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej, rozpowszechnienie LTV w populacji docelowej będzie kształtować się na poziomie 58% oraz 82% w kolejnych latach analizy.

#### Ograniczenia analizy

Zgodnie z AE wnioskodawcy:

- „Założenia niniejszej analizy w zakresie zużycia zasobów i kosztów zaczerpnięto z analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej we wspomnianym zakresie są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Koszty w analizie (za wyjątkiem kosztów monitorowania pacjentów w okresie dłuższym niż rok po allo-HSCT) naliczane są całościowo w roku, w którym pacjent rozpoczął terapię. Nie uwzględniono zatem stopniowego włączania pacjentów w ciągu roku i przenoszenia części kosztów ponoszonych na leczenie pacjentów rozpoczynających terapię w danym roku analizy na kolejny rok analizy. Założenie to ma charakter konserwatywny.
- Rozpowszechnienie LTV w scenariuszu nowym ustalono na podstawie danych z badania Marty 2017, co może nie odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.”



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (min – maks)	II rok (min – maks)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	■ (58%)	■ (82%)

**Wyniki analizy przedstawiono w 2 wariantach**, pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV:

- efektywność terapii zgodna z założeniami analizy ekonomicznej (■),
- efektywność terapii na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych (■).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki BIA wnioskodawcy.

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ* [mln PLN]	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Profilaktyka z zastosowaniem LTV	■	■
Koszty związane z infekcją CMV	■	■
Monitorowanie po przeszczepie	■	■
<b>Koszty sumaryczne</b>	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>		
Profilaktyka z zastosowaniem LTV	■	■
Koszty związane z infekcją CMV	■	■
Monitorowanie po przeszczepie	■	■
<b>Koszty sumaryczne</b>	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Profilaktyka z zastosowaniem LTV	■	■
Koszty związane z infekcją CMV	■	■
Monitorowanie po przeszczepie	■	■
<b>Koszty sumaryczne</b>	■	■

Wariant zgodny z AE / wariant zgodny z badaniem ankietowym

### Wariant zgodny z AE pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV ( ):

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

### Wariant zgodny badaniem ankietowym pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV ( ):

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

Warto zauważyć, że wyniki w obu wariantach

## 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W związku z brakiem alternatywnej terapii stosowanej w profilaktyce zakażeń CMV po allo-HSCT wnioskodawca spodziewa się wysokiego rozpowszechnienia LTV w populacji docelowej. Jednocześnie przyjął arbitralne założenie o stopniowym wdrażaniu LTV. Założenie to było testowane w ramach analizy wrażliwości - rozpowszechnienie LTV wyniesie 82% począwszy od pierwszego roku objęcia refundacją.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W toku analizy nie występowało z prośbą o dane NFZ. W ramach analizy wnioskodawca przedstawił dane dotyczące liczby wykonywanych w Polsce przeszczepów wg danych publikowanych w biuletynie POLTRANSPLANT.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W AOTMiT przeprowadzono walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę modelu poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy wpływu na budżet wnioskodawcy,
- sprawdzenie czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy

W tym zakresie nie zidentyfikowano żadnych nieprawidłowości.

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [redacted] płatnika publicznego w przypadku objęcia leku Previmis refundacją. Główną składową wydatków płatnika będzie stanowił koszt wnioskowanego leku, dlatego największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące wielkości populacji docelowej, rozpowszechnienia i dawkowania LTV (wysokość dawki i długość stosowania).

Warto zwrócić na arbitralnie przyjęty odsetek ([redacted] pacjentów stosujących cyklosporynę, zatem wymagających niższej dawki LTV (240 mg zamiast 480 mg). Założenie to ma kluczowy wpływ na koszt LTV, a nie zostało przetestowane w ramach analizy wrażliwości. Uwzględnienie niższego odsetka stosujących cyklosporynę będzie wiązać się ze wzrostem kosztów LTV, a co za tym idzie ze wzrostem wydatków inkrementalnych płatnika.

Dodatkowo należy zwrócić uwagę na założony czas stosowania LTV ([redacted]) w świetle zapisów proponowanego programu lekowego (100 dni od przeszczepienia). Skrócenie okresu stosowania LTV w znacznym stopniu ogranicza oszacowane wydatki NFZ. Na potencjalne niedoszacowanie długości okresu leczenia LTV zwracano również uwagę w rekomendacjach innych agencji HTA: NICE 2018, CADTH 2018 i PBAC 2018. Dodatkowo należy przytoczyć wyniki badania skuteczności praktycznej Lin 2019, gdzie mediana czasu trwania pierwotnej profilaktyki LTV wynosiła 116 dni (zakres 12–221), przy czym trwała ona dłużej niż 14 tygodni u 29 pacjentów (74%). Wśród nich, 20 chorych zakwalifikowano do grupy wysokiego ryzyka reaktywacji CMV a mediana czasu przyjmowania LTV w tej grupie wynosiła 131 dni (zakres 84–221), u pozostałych 9 pacjentów (grupa niskiego ryzyka) mediana czasu prowadzenia profilaktyki LTV wynosiła 110 dni (zakres 84–151). W świetle powyższych danych istnieje duże ryzyko, że przyjęty w ramach analizy czas stosowania LTV jest zaniżony, co ma kluczowy wpływ na uzyskane wyniki i zarazem wnioskowanie z analizy (parametr ten testowano w ramach analizy wrażliwości – maksymalna testowana wartość to [redacted]).

Przy szacowaniu populacji docelowej wykorzystano dane dotyczące liczby wykonanych w Polsce w latach 2015-2018 przeszczepów krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT) wg. POLTRANSPLANT. Dokonany sposób oszacowania populacji jest wiarygodny, przy czym największa niepewność w oszacowaniu dotyczy odsetka pacjentów CMV-seropozytywnych wśród wszystkich dorosłych pacjentów po allo-HSCT. Należy zauważyć, że wartości tego parametru nie testowano w ramach analizy wrażliwości (im większy odsetek pacjentów CMV-seropozytywnych, tym większa liczebność populacji docelowej i większy wpływ na budżet płatnika publicznego).

### 6.3.3. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono testowane w ramach analizy wrażliwości scenariusze.

**Tabela 33. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości**

Parametr	Wariant	Wartość parametru
Czas trwania terapii LTV	Analiza podstawowa	[redacted]
	A1	84
Prawdopodobieństwo zgonu po 2. i 3. roku od allo-HSCT	B0	Na podstawie współczynników RR dla śmiertelności pacjentów po allo-HSCT w porównaniu z populacją ogólną
	B1	Dane HMRN
Rozpowszechnienie LTV w scenariuszu nowym a)	Analiza podstawowa	58% / 82%
	C1	39% / 58%
	C2	82% / 82%
Koszt związany z infekcją CMV	Analiza podstawowa	[redacted]
	D1	[redacted]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości.

**Tabela 34. Wyniki analizy wrażliwości**

Wariant analizy	Wydatki na interwencję ocenianą		Wydatki całkowite*	
	I rok	II rok	I rok	II rok
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wariant zgodny z AE / wariant zgodny z badaniem ankietowym

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Należy zauważyć, że nie testowano odsetka pacjentów stosujących LTV w niższej dawce (240 zamiast 480 mg).

### 6.3.4. Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji nie stwierdzili potrzeby wykonywania obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Prevymis (letermowir) stosowanego w profilaktyce reaktywacji wirusa cytomegalii (CMV) i rozwoju choroby u dorosłych pacjentów CMV-seropozytywnych (CMV(+)), będących biorcami allogenicznego przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT), zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta). Z uwagi na znikomy udział pacjentów w wydatkach ponoszonych w rozważanym wskazaniu wyniki analizy z obydwu perspektyw są niemal identyczne.

Rozważono dwa scenariusze:

- istniejący, w którym profilaktyka przeciwwirusowa lekiem Prevymis nie jest finansowana przez płatnika publicznego,
- nowy, który zakłada refundację ze środków NFZ wnioskowanej technologii w ramach proponowanego programu lekowego.

Jako komparator przyjęto brak profilaktyki reaktywacji CMV. Założono, że rozpowszechnienie leku Prevymis w populacji docelowej w przypadku objęcia go refundacją wyniesie 58% i 82% w kolejnych latach analizy.

Wyniki analizy przedstawiono w 2 wariantach, pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV:

- efektywność terapii zgodna z założeniami analizy ekonomicznej ( ),
- efektywność terapii na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych ( ).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na [ ] płatnika publicznego w przypadku objęcia leku Prevymis refundacją. Główną składową wydatków płatnika będzie stanowił koszt wnioskowanego leku, dlatego największy wpływ na wyniki analizy mają założenia dotyczące wielkości populacji docelowej, rozpowszechnienia i dawkowania LTV (wysokość dawki i długość stosowania).

### Wyniki:

Wyniki analizy przedstawiono w 2 wariantach, pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV:

- efektywność terapii zgodna z założeniami analizy ekonomicznej ( ),
- efektywność terapii na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych ( ).

Warto zauważyć, że wyniki w obu wariantach [ ]

**Wariant zgodny z AE pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV ( ):**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ [ ] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

**Wariant zgodny badaniem ankietowym pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV ( ):**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ [ ] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Propozycje wnioskodawcy pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do dnia publikacji AWA otrzymano 1 opinię. Ekspert ankietowany przez Agencję nie zgłosił uwag do zapisów proponowanego programu lekowego, również Agencja nie ma uwag do proponowanych zapisów.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Previmis w profilaktyce infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <https://awmsg.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.07.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych „Previmis” i „letermowir”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, cztery były pozytywne (NCPE 2020, HAS 2019, SMC 2019, G-BA 2018), jedna pozytywna warunkowa (CADTH 2018) oraz jedna negatywna (PBAC 2018). Wszystkie rekomendacje odnosiły się do profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT. Negatywna rekomendacja PBAC 218 została sformułowana na podstawie braku możliwości oceny efektywności kosztowej terapii letermowirem, ponieważ analiza ekonomiczna nie modelowała odpowiednio korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia.

Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla leku Previmis

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NCPE 2020 (Irlandia)</b>	Profilaktyka zakażenia CMV po przeszczepie allo-HSCT	<u>Pozytywna</u> NCPE rekomenduje, aby HSE rozważyło finansowanie letermowiru, jeśli można poprawić jego efektywność kosztową (stosunek wartości do ceny).
<b>NICE 2019 (Wielka Brytania)</b>	Profilaktyka infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT.	<u>Pozytywna</u> Agencja wskazuje, że profilaktyka LTV jest opcją bezpieczniejszą niż terapia wyprzedzająca (PET)
<b>SMC 2019 (Szkocja)</b>	Profilaktyka infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT.	<u>Pozytywna</u> Agencja zaleca refundację leku w ramach profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT. Dodatkowo SMC w swojej rekomendacji podkreśla wysoką efektywność kosztową leku.
<b>CADTH 2018 (Kanada)</b>	Profilaktyka infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT.	<u>Pozytywna warunkowa</u> Agencja zaleca refundację leku w ramach profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT, pod warunkiem spełnienia następujących warunków: • leczenie odbywać się będzie pod kontrolą ekspertów w dziedzinie przeszczepów allo-HSCT, • cena leku zostanie zredukowana. W rekomendacji dodatkowo podkreślono, iż wg ekspertów LTV będzie stosowany głównie u pacjentów z wysokim ryzykiem reaktywacji CMV, w tym u: • pacjentów po przeszczepieniu krwi pępowinowej, • pacjentów po przeszczepie haploidentycznym, • biorców przeszczepów po usunięciu komórek T, • pacjentów, u których rozwinęła się GVHD, wymagających stosowania dużych dawek sterydów lub środków immunosupresyjnych.
<b>G-BA 2018 (Niemcy)</b>	Profilaktyka infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT.	<u>Pozytywna</u> Uzasadnienie: W badaniu klinicznym wykazano dodatkowe korzyści zdrowotne dla pacjentów związane ze stosowaniem terapii letermowirem.
<b>PBAC 2018 (Australia)</b>	Profilaktyka infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT.	<u>Negatywna</u> Uzasadnienie: Niemożliwa była ocena efektywności kosztowej terapii letermowirem, ponieważ analiza ekonomiczna nie modelowała odpowiednio korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia.



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	RSS
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
<b>Estonia</b>	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
<b>Litwa</b>	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
<b>Łotwa</b>	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
<b>Portugalia</b>	■	■	■
<b>Rumunia</b>	■	■	■
<b>Słowacja</b>	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

W powyższej tabeli **pogrubioną czcionką** zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismami z dnia 12.06.2020 r., znak PLR.4500.229.2020.10.PB i PLR.4500.228.2020.11.PB Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Previmis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905,
- Previmis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899,

w ramach programu lekowego „Stosowanie letermoviru w celu zapobiegania reaktywacji cytomegalowirusa (CMV) i rozwojowi choroby u dorosłych, seropozytywnych względem cmv pacjentów [R+], którzy byli poddani zabiegowi allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych”.

### Problem zdrowotny

Przez zakażenie CMV rozumiemy replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek i wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusa. Wtórna infekcja CMV to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie innym szczepem CMV (np. od dawcy) u seropozytywnego biorcy. 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. Przeciwciała świadczące o przebytych zakażeniu tym wirusem posiada 40-80% ludzi na świecie, i to zarówno w środowiskach o wysokim, jak i o niskim statusie socjoekonomicznym.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do profilaktyki reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych. Najbardziej aktualne wytyczne międzynarodowe rekomendują wnioskowaną technologię wskazując jednocześnie na najwyższy poziom wiarygodności dowodów spośród wszystkich konkurencyjnych interwencji w ocenianym wskazaniu.

### Alternatywne technologie medyczne

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna interwencja opcjonalna, która może być stosowana zamiast LTV w profilaktyce reaktywacji CMV w przedmiotowej populacji pacjentów. Z uwagi na powyższe LTV w ramach analiz HTA zostanie porównany z brakiem aktywnej profilaktyki CMV, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT. Podejście takie stanowi odzwierciedlenie zarówno wytycznych, jak również rzeczywistej praktyki klinicznej. W profilaktyce zakażenia CMV, we wskazaniu pozarejestryjnym, finansowany jest walgancyklowir. Nie jest on jednak rutynowo stosowany w praktyce klinicznej.

### Skuteczność kliniczna i profil bezpieczeństwa

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że profilaktyka LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie:

- zmniejsza ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania w ciągu 24 tyg. od przeszczepienia) o 38% (RR = 0,62 [0,51; 0,75]),
- zmniejsza ryzyko wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego (klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania w ciągu 14 tyg. od przeszczepienia) o 62% (RR = 0,38 [0,29; 0,50]),
- zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV:
  - w 14. tyg. po przeszczepie o 80% (RR = 0,20 [0,13; 0,30]),
  - w 24. tygodniu po przeszczepie o 58% (RR = 0,42 [0,31; 0,56]),
- zmniejsza ryzyko konieczności rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego (PET):
  - w 14. tyg. po przeszczepie o 81% (RR = 0,19 [0,13; 0,30]),
  - w 24. tyg. po przeszczepie o 60% (RR = 0,40 [0,29; 0,55]),

[REDAKCYJNE]

W analizie metodą Kaplana-Meiera ryzyko zgonu związanego z infekcją CMV było [REDAKCYJNE]

[REDAKCYJNE]

Analiza post-hoc wykazała, iż profilaktyka LTV prowadzi do ponad 2-krotnej redukcji hazardu zgonu w okresie 48-tyg. w grupie pacjentów, u których nastąpił rozwój klinicznie istotnej infekcji CMV w trakcie 24. tyg. po przeszczepieniu (HR = 0,45 [0,21; 1,00] – **wynik na granicy istotności**), czego nie obserwuje się w podgrupie chorych, u których nie nastąpiła reaktywacja zakażenia (HR = NS). Świadczyć to może o skuteczności działania LTV nawet u pacjentów, u których rozwinęła się wiremia.

W grupie LTV odnotowano niższy niż w ramieniu PLC odsetek pacjentów z AE ogółem (RR = 0,98 [0,96; 0,997]) oraz AE prowadzących do zaprzestania terapii (RR = 0,38 [0,29; 0,49]), przy porównywalnym ryzyku ciężkich działań niepożądanych (RR = 0,94 [0,78; 1,14]). W grupie LTV wyższe było ryzyko zdarzeń sercowych, natomiast niższe ryzyko zaburzeń nerek i dróg moczowych, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie pozostałych rodzajów zdarzeń niepożądanych.

Interpretując wyniki niniejszej analizy należy mieć na uwadze jej ograniczenia:

- analiza została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o wyniki jednego RCT, warto jednocześnie zwrócić uwagę, że wyniki uzyskane w badaniu Marty 2017 są spójne z badaniem skuteczności praktycznej Lin 2019.
- w badaniu Marty 2017 z podstawowej oceny skuteczności wykluczono 70 pacjentów, u których przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono wiramię, wydaje się to podejściem słusznym gdyż była to grupa która już w momencie podania leku uzyskała punkt końcowy. Rozkład pacjentów wykluczonych z analizy skuteczności był w zbliżony do rozkładu pacjentów zrandomizowanych (ok. 2:1), ponadto dla głównego punktu końcowego, czyli wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV przeprowadzono również analizę w całej populacji poddanej leczeniu, której wyniki były spójne z rezultatami uzyskanymi w ramach analizy podstawowej.
- w badaniu Marty 2017 punkty końcowe dotyczące zgonów miały charakter eksploracyjny, co sprawia, że szacowanie efektu na ich podstawie może być obarczone błędem. Analizy post hoc mogą sugerować, że letermowir zapobiega dodatkowej śmiertelności z powodu wszystkich przyczyn u osób z wcześniejszym zakażeniem CMV (związanych z CMV), mimo że nie zapobiega całkowicie reaktywacji tego wirusa. Odnotowano również, że dostępne są wyniki dotyczące śmiertelności związanej z CMV, ale Europejska Agencja Leków nie uznała tych danych za uzasadnione naukowo. Chociaż śmiertelność nie była głównym punktem końcowym w badaniu Marty 2017, to analizy eksploracyjne sugerowały, że letermowir może zapewnić korzyści w zakresie śmiertelności. Eksperti kliniczni stwierdzili, że letermowir może zmniejszać śmiertelność, ale nie zostało to udowodnione. 48-tygodniowa analiza post hoc dostarczyła bardziej kompletnego zestawu danych, ponieważ obejmowała zgony w badaniu Marty 2017, które miały miejsce po 24. tygodniu. Eksperti NICE wzięli pod uwagę analizę 48-tygodniową przy podejmowaniu decyzji, ale zaznaczył, że rozmiar korzyści ze stosowania letermowiru w zakresie śmiertelności jest niepewny z powodu ograniczonego okresu obserwacji [NICE 2020].
- W badaniu Marty 2017 dla letermowiru w porównaniu z placebo nie wykazano poprawy jakości życia związanej ze zdrowiem, ale korzyść ta jest prawdopodobna [NICE 2020].
- Wyniki w zakresie działań niepożądanych były trudne do interpretacji ze względu na leżące u ich podłoża warunki i metody leczenia, a także toksyczność związaną z różnymi schematami terapii wyprzedzającej. Eksperti NICE stwierdzili jednak, że profil bezpieczeństwa letermowiru jest akceptowalny i jest mało prawdopodobne, aby był gorszy od obecnego standardowego leczenia [NICE 2020].

• [REDAKCYJNE]

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych oraz wyniki analizy progowej**

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie letermowiru w porównaniu do braku leczenia jest [REDAKTOWANE]. Oszacowany ICUR dla porównania letermowir vs brak leczenia wyniósł [REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się [REDAKTOWANE], o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie: 147 024 PLN/QALY).

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, ponieważ w rozpatrywanym wskazaniu brak jest refundowanego komparatora.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, wynosi z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy przedstawiono w 2 wariantach, pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV:

- efektywność terapii zgodna z założeniami analizy ekonomicznej ([REDAKTOWANE]),
- efektywność terapii na podstawie ankiety wśród ekspertów klinicznych ([REDAKTOWANE]).

#### **Wariant zgodny z AE pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV ([REDAKTOWANE]):**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ [REDAKTOWANE] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy

#### **Wariant zgodny badaniem ankietowym pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV ([REDAKTOWANE]):**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż w przypadku objęcia refundacją leku Prevymis wydatki NFZ [REDAKTOWANE] w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji, cztery były pozytywne (NCPE 2020, HAS 2019, SMC 2019, G-BA 2018), jedna pozytywna warunkowa (CADTH 2018) oraz jedna negatywna (PBAC 2018). Wszystkie rekomendacje odnosiły się do profilaktyki infekcji CMV u pacjentów CMV(+) będących biorcami HSCT. Negatywna rekomendacja PBAC 218 została sformułowana na podstawie braku możliwości oceny efektywności kosztowej terapii letermowirem, ponieważ analiza ekonomiczna nie modelowała odpowiednio korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Ekspert ankietowany przez Agencję oraz Agencja nie zgłasza uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

### **Uwagi dodatkowe**

Bez uwag.

## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

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

- Nie przedstawiono kryteriów wyboru, zalet i wad oraz kryteriów doboru danych i metod analizowania w przypadku wszystkich źródeł danych;

## 14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Chemaly 2014</b>	Chemaly RF, Ullmann AJ, Stoelben S, Richard MP, Bornhäuser M, Groth C, Einsele H, Silverman M, Mullane KM, Brown J, Nowak H, Kölling K, Stoberneck HP, Lischka P, Zimmermann H, i in. (2014) Letermovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Hematopoietic-Cell Transplantation. <i>New England Journal of Medicine</i> 370(19):1781–1789.
<b>Chen 2018</b>	Chen K, Cheng MP, Hammond SP, Einsele H, Marty FM. (2018) Antiviral prophylaxis for cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Blood Adv</i> 2(16):2159–2175.
<b>Deleenheer 2018</b>	Deleenheer B, Spriet I, Maertens J. (2018) Pharmacokinetic drug evaluation of letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplantation. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> 14(12):1197–1207.
<b>EMA4536</b>	EMA. Assessment report- PREMYVIS, Procedure No. EMEA/H/C/004536/0000. Dostęp: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004536/WC500241680.pdf</a> .
<b>FDA 2017</b>	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Letermovir (PREVMIS) no. 209939 209940 clinical review. Dostęp: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000MedR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000MedR.pdf</a> .
<b>FDA 2017a</b>	CENTER FOR DRUG EVALUATION AND, RESEARCH. Letermovir (PREVMIS) no. 209939 209940 clinical microbiology/virology review. Dostęp: <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000MicroR.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209939Orig1s000,209940Orig1s000MicroR.pdf</a> .
<b>Gagelman 2018</b>	Gagelman N, Ljungman P, Styczynski J, Kröger N. (2018) 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>
<b>Lin 2019</b>	Lin A, Maloy M, Su Y, Bhatt V, DeRespiris L, Griffin M, Lau C, Proli A, Barker J, Shaffer B, Giral SA, Jakubowski AA, Papadopoulos EB, Papanicolaou GA, Seo SK, i in. (2019) Letermovir for primary and secondary cytomegalovirus prevention in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: Real-world experience. <i>Transpl Infect Dis</i> 21(6):e13187.
<b>Ljungman 2019</b>	Ljungman P, Schmitt M, Marty FM, Maertens J, Chemaly RF, Kartsonis NA, Butterson JR, Wan H, Teal VL, Sarratt K, Murata Y, Leavitt RY, Badshah C. (2019) A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-Seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. <i>Clin. Infect. Dis</i>
<b>Marty 2017</b>	Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, i in. (2017) Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. <i>New England Journal of Medicine</i> 377(25):2433–2444.
<b>MSR</b>	MERCK SHARPE & DOHME CORP. MK-8228 (Letermovir) Week 48 Mortality Statistical Report (Including Post-Study Information).
<b>Mt-Isa 2018</b>	Mt-Isa S, Wan H, Badshah C, Teal VL, Leavitt RY, Schelfhout J. Impact of CMV prophylaxis on rates of rehospitalization in adult CMV seropositive allogeneic HSCT recipient: experience from the letermovir phase 3 clinical trial. <i>EHA Congress</i> ; 2018.
<b>NCT02137772</b>	Letermovir (MK-8228) Versus Placebo in the Prevention of Clinically-Significant Cytomegalovirus (CMV) Infection in Adult, CMV-Seropositive Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients (MK-8228-001) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02137772</a> (8.3.2018).
<b>P001V01</b>	Merck Sharp & Dohme Corp., Clinical study report P001V01 (Letermovir).
<b>P001V02</b>	Merck Sharp & Dohme Corp., Clinical study report P001V02 (Letermovir)
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
<b>BCT 2019</b>	<a href="http://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/Clinical%20Guidelines%20for%20TRANSPLANT%20MEDICATIONS.pdf">http://www.transplant.bc.ca/Documents/Health%20Professionals/Clinical%20guidelines/Clinical%20Guidelines%20for%20TRANSPLANT%20MEDICATIONS.pdf</a>
<b>CADTH 2018</b>	CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Letermovir (Previmis)
<b>G-BA 2018</b>	Des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Letermovir. Vom 2. August 2018
<b>NCPE 2020</b>	<a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/05/Plain-English-Summary.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/05/Plain-English-Summary.pdf</a>
<b>NICE 2019</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA591/chapter/1-Recommendations">https://www.nice.org.uk/guidance/TA591/chapter/1-Recommendations</a>
<b>NICE 2019</b>	National institute for health and care excellence. Appraisal consultation document Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. NICE 2018
<b>PBAC 2018</b>	LETERMOVIR, Previmis. Public Summary Document. July 2018 PBAC Meeting.
<b>SMC 2019</b>	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4225/decision-explained-letermovir-previmis-final.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4225/decision-explained-letermovir-previmis-final.pdf</a>
Pozostałe publikacje	

<b>Andersen 1999</b>	Andersen PK, Horowitz MM, Klein JP, Socie G, Stone JV, Zhang MJ. (1999) Modelling covariate adjusted mortality relative to a standard population. <i>Stat Med</i> 18(12):1529–1540.
<b>Bhatia 2007</b>	Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun C-L, Baker KS, Gurney JG, McGlave PB, Nademanee A, O'Donnell M, Ramsay NKC, Robison LL, Snyder D, Stein A, Forman SJ, Weisdorf DJ. (2007) Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. <i>Blood</i> 110(10):3784–3792.
<b>Kurosawa 2015</b>	Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, Fujisawa S, Kohno A, Nakaseko C, Saito B, Kondo T, Hino M, Nawa Y, Kato S, Hashimoto A, i in. (2015) Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. <i>Bone Marrow Transplant.</i> 50(9):1241–1249.
<b>Kurosawa 2016</b>	Kurosawa S, Yamaguchi H, Yamaguchi T, Fukunaga K, Yui S, Wakita S, Kanamori H, Usuki K, Uoshima N, Yanada M, Shono K, Ueki T, Mizuno I, Yano S, Takeuchi J, i in. (2016) Decision Analysis of Postremission Therapy in Cytogenetically Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia: The Impact of FLT3 Internal Tandem Duplication, Nucleophosmin, and CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha. <i>Biol. Blood Marrow Transplant.</i> 22(6):1125–1132.
<b>Leunis 2014</b>	Leunis A, Redekop WK, Uyl-de Groot CA, Löwenberg B. (2014) Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. <i>Eur. J. Haematol.</i> 93(3):198–206.
<b>NICE 2019</b>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/chapter/3-Committee-discussion">https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/chapter/3-Committee-discussion</a>
<b>Wingard 2011</b>	Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorror ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socié G. (2011) Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>J. Clin. Oncol.</i> 29(16):2230–2239.



## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 2.0, [REDACTED], Kraków - marzec 2020;
- Zał. 2. Analiza kliniczna: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 3.0, [REDACTED], Kraków - marzec 2020;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek”, Wersja 3.0, [REDACTED], Kraków - marzec 2020;
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 3.0, [REDACTED], Kraków - marzec 2020;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna: „Letermowir w profilaktyce reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych”, Wersja 3.0, [REDACTED], Kraków - marzec 2020.