



Rekomendacja nr 62/2020

z dnia 23 września 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Previmis (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”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Previmis (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” w nowej grupie limitowej i wydawanie bezpłatnie, pod warunkiem obniżenia ceny leku, zapewniającej efektywność kosztową w krótszym horyzoncie czasowym oraz wprowadzenie instrumentu dzielenia ryzyka ograniczającego całkowite wydatki na program lekowy.

Uzasadnienie rekomendacji

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

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna interwencja opcjonalna, która może być stosowana w profilaktyce reaktywacji CMV w przedmiotowej populacji pacjentów zamiast letermowiru (LTV). W profilaktyce zakażenia CMV, we wskazaniu pozarejestacyjnym (*off-label use*), finansowany jest walgancyklowir, jednak nie jest on rutynowo stosowany w praktyce klinicznej.

Analizę kliniczną oparto na RCT Marty 2017 – randomizowanej, podwójnie zaślepionej próbie klinicznej III fazy zaprojektowanej w celu wykazania przewagi letermowiru (LTV) nad placebo (PLC) w profilaktyce reinfekcji CMV u pacjentów CMV(+), którzy do 28 dni przed randomizacją zostali biorcami allogenicznych hematopoetycznych komórek macierzystych. Wyniki wskazują, że profilaktyka LTV w porównaniu z PLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia klinicznie istotnej infekcji CMV o 80% w 14. tygodniu po przeszczepieniu (RR 0,20;



95%CI: 0,13; 0,30) oraz o 58% w 24. tygodniu po przeszczepieniu (RR 0,42; 95%CI: 0,31; 0,56). Zastosowanie LTV względem PLC zmniejsza ryzyko konieczności rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego o 81% w 14. tygodniu po przeszczepieniu (RR 0,19; 95%CI: 0,13; 0,30) oraz o 60% w 24. tygodniu po przeszczepieniu (RR 0,40; 95%CI: 0,29; 0,55).

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

W zakresie bezpieczeństwa w ramieniu LTV względem ramienia PLC odnotowano niższy odsetek pacjentów z zdarzeniami niepożądanymi ogółem (RR 0,98; 95%CI: 0,96; 0,997) oraz zdarzeniami niepożądanymi prowadzącymi do zaprzestania terapii (RR 0,38; 95%CI: 0,29; 0,49), przy porównywalnym ryzyku ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR 0,94; 95%CI: 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.

Analiza ekonomiczna wykazała, że stosowanie letermowiru jest . Oszacowany ICUR dla porównania letermowir vs brak leczenia wyniósł z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Odnaleziono sześć 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.

Wśród sześciu odnalezionych rekomendacji refundacyjnych 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.

Wobec wątpliwości dotyczących prognozowanego wpływu na budżet płatnika rekomenduje się wdrożenie instrumentu dzielenia ryzyka, który umożliwi ograniczenie całkowitych wydatków związanych z refundacją ocenianej technologii lekowej.

Przedmiot wniosku

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

- Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 240 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018905 – proponowana cena zbytu netto
- Prevymis, letermowir, tabletki powlekane, 480 mg, 28, tabletki, kod EAN: 00191778018899 – proponowana cena zbytu netto

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Wirus cytomegalii (CMV) należy do najczęstszych patogenów infekcyjnych u biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych oraz u osób z obniżoną odpornością. Poprzez wywierane efekty bezpośrednie i pośrednie, wirus ma niekorzystny wpływ na przeżycie biorców i przeszczepionych narządów. Infekcja CMV wymaga profilaktyki, szybkiej diagnostyki, monitorowania i leczenia. Choroba wywołana przez wirusa cytomegalii, nieokreślona posiada kod ICD-10 B25.9.

Przez zakażenie CMV należy rozumieć replikację wirusa, uwalnianie jego cząstek i wytwarzanie odpowiedzi immunologicznej na antygeny wirusa. Pierwotna infekcja CMV u biorcy przeszczepu to zakażenie seronegatywnego biorcy wirusem CMV, które nastąpiło wraz z przeszczepem dawcy lub już po transplantacji. Wtórna infekcja CMV to reaktywacja CMV u seropozytywnego biorcy lub nadkażenie innym szczepem CMV (np. od dawcy) u seropozytywnego biorcy.

Ze wszystkich opisanych do tej pory herpeswirusów, ludzki CMV jest prawdopodobnie przyczyną największej liczby zachorowań i śmiertelności. Ocenia się, że przeciwciała świadczące o przebytych zakażeniu tym wirusem posiada 40-80% ludzi na świecie, i to zarówno w środowiskach o wysokim, jak i o niskim statusie socjoekonomicznym.

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.

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.

Aktywne zakażenie CMV rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych oraz obecności CMV w narządzie lub wiremii. 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.

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 wirerii 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: przewlekle uszkodzenie przeszczepu, proces ostrego odrzucania, zakażenia oportunistyczne, zmiany sercowo-naczyniowe, cukrzycę potransplantacyjną (PTDM), rozwój nowotworów, w tym PTLD (potransplantacyjne zespoły limfoproliferacyjne).

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna interwencja opcjonalna, która może być stosowana w profilaktyce reaktywacji CMV w przedmiotowej populacji pacjentów zamiast letermowiru (LTV). 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 pozarejestrowanym, finansowany jest walgancyklowir.

Opis wnioskowanego świadczenia

Letermowir należy do grupy leków przeciwwirusowych do stosowania ogólnego działających bezpośrednio na wirusy. Hamuje kompleks terminazy DNA CMV, który jest niezbędny do rozdzielania i łączenia DNA potomnych wirusów. Letermowir wpływa na powstawanie genomów o właściwej długości jednostek i zaburza dojrzewanie wirionów.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Prevymis jest wskazany do stosowania 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*), co jest tożsame ze wskazaniem wnioskowanym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W analizie skuteczności populację stanowią dorośli pacjenci CMV(+), będący biorcami allo-HSCT, bez względu na wyjściowe ryzyko reaktywacji zakażenia. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono jedno badanie RCT III fazy – Marty 2017 (podtyp wg AOTMiT IIA). Populacją w badaniu (N = 565) byli pacjenci dorośli, którzy spełniali następujące warunki: CMV IgG seropozytywność stwierdzona w okresie 1 roku przed HSCT; pacjenci poddawani pierwszemu zabiegowi allo-HSCT (ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub pępowinowej); miano CMV DNA niewykrywalne w próbce osocza w okresie 5 dni przed randomizacją. Interwencję stanowił letermowir (LTV, n = 373), zaś komparator stanowiło placebo (PLC, n = 192). Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów z klinicznie istotną infekcją CMV w przeciągu 24 tygodni

po przeszczepieniu. W ramach drugorzędowych punktów końcowych ocenione zostało m.in. bezpieczeństwo. Okres obserwacji wyniósł do 48 tygodni.

Dodatkowo odnaleziono trzy przeglądy systematyczne, w których porównano LTV względem opcjonalnych sposobów postępowania z wykorzystaniem acyklowiru, bryncydofowiru, 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 PLC w dawce niższej niż dopuszczone aktualnie do stosowania, w celu wykazania zależności pomiędzy dawką leku a uzyskiwanym efektem.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RR – ang. *risk ratio*, iloraz ryzyka;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyka;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego pozytywnego punktu końcowego;
- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNH – ang. *number needed to harm*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego negatywnego punktu końcowego,

Skuteczność

Marty 2017

Dla pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. „klinicznie istotna infekcja CMV lub utrata z badania w ciągu 24 tyg. po przeszczepieniu”, skuteczność LTV względem PLC wyniosła: RR 0,62 (95%CI: 0,51; 0,75), RD -23,5 (95%CI: -32,5; -14,6) oraz NNT 5 (95%CI: 4; 8) – uzyskana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Wśród składowych tego złożonego punktu końcowego różnicę istotną statystycznie uzyskano dla klinicznie istotnej infekcji CMV ogółem (RR 0,42 95%CI: 0,31; 0,56) oraz rozpoczęcia leczenia wyprzedzającego (RR 0,40 95%CI: 0,29; 0,55).

W grupie LTV odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną infekcję CMV lub których utracono z badania, w ciągu 24 tyg. po przeszczepieniu (I-rz. p.k.), był znamienne 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 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.

Drugorzędowy punkt końcowy został sformułowany analogicznie do pierwszorzędnego, jednak dotyczył czasu 14 tygodni po przeszczepieniu. Skuteczność LTV względem PLC wyniosła: RR 0,38 (95%CI: 0,29; 0,50), RD -31,3 (95%CI: -39,9; -22,6) oraz NNT 4 (95%CI: 3; 5) – uzyskana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Różnice istotne statystycznie wśród składowych tego punktu końcowego zaobserwowano w tych samych składowych co w przypadku I-rz. p.k.: klinicznie istotna infekcja CMV ogółem (RR 0,20 95%CI: 0,13; 0,30) oraz rozpoczęcie leczenia wyprzedzającego (RR 0,19 95%CI: 0,13; 0,30).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono klinicznie istotną infekcję CMV lub utratę z badania w ciągu 14 tyg. po przeszczepieniu był również znamienne 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 przeszczepieniu 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 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.

Na podstawie publikacji P001V01 oszacowano prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń klinicznych związanych z CMV w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera.

Na podstawie publikacji Mt-Isa 2018 i P001V02 przedstawiono ryzyko ponownych hospitalizacji LTV względem PLC.

Na podstawie publikacji P001V02 określono ryzyko wystąpienia GVHD (choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, ang. *graft-versus-host disease*) w ramieniu LTV względem ramienia PLC.

Na podstawie publikacji P001V01, P001V02 i FDA 2017 określono ryzyko wystąpienia infekcji oportunistycznych w ramieniu LTV względem ramienia PLC.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności

Analiza uzupełniająca – Lin 2019

Badanie Lin 2019 dotyczy skuteczności praktycznej. Jest to 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 (leczenie wyprzedzające CMV, ang. *pre-emptive therapy*) 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 wiramię CMV, a u 4 poziom wirēmii 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 badaniu Lin 2019 mediana czasu trwania profilaktyki LTV w warunkach opisywanej praktyki klinicznej wynosiła 116 dni. Profilaktykę powyżej 14 tyg. (tj. 98 dni) 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 pacjentów (6%), 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.

Bezpieczeństwo

Marty 2017 – na podstawie EMA4536

Bezpieczeństwo oceniano zgodnie ze zgłoszonymi: zdarzeniami niepożądanymi (AE, ang. *adverse events*); ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi (SAE, ang. *serious adverse events*); działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem (DR-AE, ang. *drug related AE*); ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią (DR-SAE, ang. *drug related SAE*); zgonami.

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 doświadczyło 44,2% pacjentów stosujących LTV oraz 46,9% chorych otrzymujących PLC, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Znamiennych 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%).

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.

Na podstawie publikacji Ljungman 2019 przeprowadzono analizę bezpieczeństwa post-hoc w zakresie ryzyka zgonu z uwzględnieniem podziału na związane i niezwiązane z nawrotem choroby pierwotnej.

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.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Prevymis)

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, 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 przeszczepieniu, a następnie co dwa tygodnie do 24. tygodnia po przeszczepieniu. 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 wskutek 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 tabletkę, 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

Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu letermowiru od czasu wprowadzenia leku na rynek do dnia 24.08.2020 to 305. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, tj. stanowiące co najmniej 10% zgłoszeń, to: 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).

Ograniczenia

Analiza została przeprowadzona wyłącznie w oparciu o wyniki jednego RCT. Jednocześnie warto 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. Podejście wydaje się uzasadnione, gdyż grupa ta spełniła kryterium punktu końcowego już w momencie podania leku. Rozkład pacjentów wykluczonych z analizy skuteczności był w zbliżony do rozkładu pacjentów zrandomizowanych. Dodatkowo 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 wyższym ryzykiem wystąpienia błędu. 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].

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS, ang. *risk sharing scheme*).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.*

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 × 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (na podstawie danych z badania klinicznego dla 48-tygodniowego okresu obserwacji) z perspektywy płatnika publicznego – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i świadczeniobiorcy. Wyniki z perspektywy wspólnej są zbieżne z wynikami z perspektywy płatnika publicznego, dlatego też odstąpiono od ich przedstawiania.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków,
- koszty monitorowania,
- koszty terapii wyprzedzającej,
- koszty związane z efektami zdrowotnymi: koszt leczenia choroby CMV, koszt ponownej hospitalizacji 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.

Mając na względzie powyższe założenia inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł z perspektywy NFZ dla porównania LTV względem braku leczenia [REDACTED].

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie LTV w porównaniu do braku leczenia jest [REDACTED]. Wartość ta znajduje się [REDACTED] progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Progowa cena zbytu netto dla aktualnego progu opłacalności wynosi z perspektywy NFZ dla opakowania 240 mg [REDACTED] oraz dla opakowania 480 mg [REDACTED]. Ceny wnioskowane to odpowiednio [REDACTED] i [REDACTED].

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości [REDACTED]

Na podstawie przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości można stwierdzić, że wnioskowana technologia będzie [REDACTED]

Ograniczenia

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

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 ([REDACTED]) pacjentów stosujących cyklosporynę i tym samym 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 ([REDACTED]) 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 [REDACTED]. 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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

W związku z brakiem refundowanego komparatora w rozpatrywanym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. Z uwagi na znikomy udział pacjentów w wydatkach ponoszonych w przedmiotowym wskazaniu, wyniki analizy z obydwu perspektyw są niemal identyczne, w związku z tym przedstawiono jedynie wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

W ramach analizy rozważono dwa scenariusze: (1) istniejący, w którym profilaktyka przeciwwirusowa lekiem Prevymis nie jest finansowana przez płatnika publicznego; (2) 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.

W analizie wpływu na budżet przedstawiono dwa warianty: (1) zgodny z analizą ekonomiczną pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV () oraz (2) zgodny badaniem ankietowym pod względem danych dotyczących odsetka klinicznie istotnych infekcji CMV ().

W obu wariantach objęcie refundacją leku Prevymis będzie wiązało się ze .
W przypadku wariantu 1 będzie to kwota , zaś dla wariantu 2 kwota .

Ograniczenia

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 rozpozyszczenie LTV to 82% populacji docelowej).

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).

Pozostałe ograniczenia są takie, jak przedstawiono powyżej w Analizie Ekonomicznej.

Obliczenia własne Agencji

Odstąpiono od wykonania obliczeń własnych.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Brak uwag do programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki reaktywacji cytomegalowirusa u pacjentów po allogenicznym przeszczepieniu 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 z wykorzystaniem LTV mająca na celu zapobieganie reaktywacji CMV u pacjentów seropozytywnych jest zalecana u wszystkich biorców allo-HSCT (rekomendacja silna, na podstawie 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 przeszczepieniu 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 cytostatycznych specyficznych dla CMV. Wytyczne te nie uwzględniają letermowiru w swoich rekomendacjach, natomiast wspominają, że letermowir wykazał skuteczność w profilaktyce przeciw wirusowi cytomegalii w badaniach II fazy. Należy również zauważyć, że wytyczne te wydane zostały przed pierwszym pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu przez EMA letermowiru.

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 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, z czego 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 2018 została sformułowana na podstawie braku możliwości oceny efektywności kosztowej terapii letermowirem, ponieważ analiza ekonomiczna nie modelowała odpowiednio korzyści zdrowotnych wynikających z leczenia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.229.2020.10.PB i PLR.4500.228.2020.11.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny leku 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”.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 63/2020 z dnia 7 września 2020 roku w sprawie oceny leku 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”
2. Raport nr OT.4331.29.2020. 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