



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją leku
Livtency (maribawir)
w ramach programu lekowego
„Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym
na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV)
(ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.423.1.40.2024

Data ukończenia: 29 sierpnia 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2022 r., poz. 902) 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: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

AD	Różnica skorygowana (ang. <i>adjusted difference</i>)
ADR	Niepożądane działanie leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	Analiza kliniczna
Allo-	Allogeniczny
ALP	Fosfataza zasadowa/alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa
APD	Analiza problemu decyzyjnego
AR	Analiza racjonalizacyjna
AOS	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna
ATP	Adenozyno-5'-trifosforan
AST	Aminotransferazy asparaginianowej
ASTCT	The American Society for Transplantation and Cellular Therapy
AST-IDCOP	Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
AWTTC	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
AWB	Analiza wpływu na budżet
BAL	Popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe (ang. <i>bronchoalveolar lavage</i>)
BID	Dwa razy dziennie (lat. <i>bis in die</i>)
BTS	British Transplantation Society
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CMV	Wirus cytomegalii (ang. <i>cytomegalovirus</i>)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
GCV	Gancyklowir
GGTP	Gamma-glutamylotranspeptydaza
GvHD	Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. <i>Graft-versus-Host Disease</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ECIL	European Conference on Infections in Leukaemia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European public assessment report
EQ-5D	Europejski Kwestionariusz Oceny Jakości Życia składający się z 5 domen (ang. five-level version of the EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire)
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESRD	Chorobą nerek w stadium końcowym (ang. <i>end stage renal disease</i>)
EURD	The European Union reference dates

E460	Celuloza mikrokrystaliczna
E470b	Magnezu stearynian
FD	Farmakodynamika
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FK	Farmakokinetyka
FOS	Foskarnet
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCT	Przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IAT	Terapia zaordynowana pacjentowi (ang. <i>investigator-assigned therapy</i>)
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany, standaryzowany współczynnik czasu protrombinowego (ang. <i>international normalized ratio</i>)
IPCW	Metoda leczenia skorygowaną o zmianę leczenia (ang. <i>inverse probability of censoring weighting</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV/i.v.	Dożylne podanie leku (ang. <i>intravenous</i>)
KE	Komisja Europejska
KM	Kaplan-Meier
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 poz. 686)
LLQ	Dolna granica oznaczalności (ang. <i>Lower Limit of Quantification</i>)
LY	Lata życia (ang. <i>life years</i>)
MBV	Maribawir
m.c.	Masa ciała
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Parametr wyznaczający liczbę osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	Parameter wyznaczający liczbę osób, których poddanie określonej interwencji w określonym czasie wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
NSLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
OW NFZ	Oddział Warszawski Narodowego Funduszu Zdrowia
PBAC	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (ang. <i>polymerase chain reaction</i>)
PL	Program lekowy
PICOS	P (populacja), I (interwencja), C (komparator), O (wyniki), S (typ badania)
PK	Punkt końcowy
p.o.	Podanie doustne leku
PTLD	Potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych
PTT	Polskie Towarzystwo Transplantacyjne
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
qPCR	gPCR – receptory sprzężone z białkami G (ang. <i>G protein-coupled receptor</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RMP	Plan zarządzania ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
R/R	Niereagujący/oporny (ang. <i>resistant/refractory</i>)
RTG	Rentgen
RWD	Dane ze świata rzeczywistego (ang. <i>Real World Data</i>)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>) /średnia ekspozycja
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOT	Przeszczepienie narządu litego (ang. <i>solid organ transplantation</i>)
TEAE/ TEAEs	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia prowadzące do przerwania leczenia (ang. <i>Treatment Emergent Adverse Events</i>)
Technologia	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
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UE	Unia Europejska
UPL	Uzgodniony program lekowy
URPL/URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146.)
WE	Wspólnota Europejska w kontekście Unii Europejskiej (UE)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

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	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	41
Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	41
4. Ocena analizy klinicznej	43
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	43
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	43
4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	45
4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania	45
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	46
4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	49
4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	51
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	54
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	54
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne	54
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne	62
4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne	66
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	67
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	67
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	70

4.3.	Komentarz Agencji	73
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	76
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	76
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy	76
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	76
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	77
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	77
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	78
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości.....	78
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy	80
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy	81
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	82
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	82
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	82
5.4.	Komentarz Agencji	82
6.	Ocena analizy wpływu na budżet	84
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	84
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	84
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	85
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	90
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy	91
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy	92
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	92
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	95
6.4.	Komentarz Agencji	95
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....	96
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	97
9.	Uwagi do zapisów programu lekowego	101
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	104
11.	Kluczowe informacje i wnioski	105
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	112
13.	Źródła.....	113
14.	Załączniki.....	116

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 06.06.2024
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2177.2023.25.DGO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku.
-

Wnioskowana technologia

- Produkt leczniczy:
 - Livtency (maribawir), tabletki powlekane 200 mg, 28 tabletek, kod GTIN: 07038319161382.
 - Wnioskowane wskazanie:
 - Leczenie zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) u pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu łitego (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9).
-

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:

-
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,
Block 2 Miesian Plaza,
50-58 Baggot Street Lower Dublin 2,
D02 HW68, Irlandia

Wnioskodawca:

Takeda Pharma Sp. z o.o.,
ul. Prosta 68,
00-838 Warszawa, Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 06.06.2024 r., znak PLR.4500.2177.2023.25.DGO (data wpływu do AOTMiT 06.06.2024 r.), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Livtency (maribawir), tabletki powlekane, 200 mg, 28 szt., GTIN: 07038319161382.

w ramach programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z NIEREAGUJĄCYM LUB OPORNYM NA LECZENIE ZAKAŻENIEM WIRUSEM CYTOMEGALII (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”.

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o „opinię na temat sposobu oceny skuteczności leczenia terapii wnioskowanym lekiem, wraz z zasadnością następnego wyłączenia pacjentów na skutek niespełnienia kryteriów oceny skuteczności wskazanych w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia.”.

Odpowiedź na wskazane w piśmie kwestie zawarto w rozdz. 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 12.07.2024 r., znak OT.423.1.40.2024.11.DR. W ww. piśmie Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.08.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 2.0.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 2.0.
- Analiza ekonomiczna dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 3.0.
- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 3.0.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 3.0.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Livtency (maribawir) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak OT.423.1.40.2024.11.DR.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	<ul style="list-style-type: none"> Livtency (maribawir), tabletki powlekane, 200 mg, 28 szt., GTIN: 07038319161382
Kod ATC	J05AX10 (Leki przeciwwirusowe stosowane ogólnie, leki o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym)
Substancja czynna	Maribawir
Droga podania	Podanie doustne.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Maribawir jest konkurencyjnym inhibitorem kinazy białkowej UL97. Inhibicja UL97 występuje w fazie replikacji wirusowego DNA, co powoduje zahamowanie kinazy serynowo-treoninowej UL97 poprzez konkurencyjne hamowanie wiązania ATP z miejscem wiązania ATP kinazy, bez wpływu na proces dojrzewania konkatemera, znosząc działanie fosfotransferazy hamującej replikację i dojrzewanie DNA CMV, enkapsydację DNA CMV oraz wydostawanie się DNA CMV z jądra komórkowego.
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego: Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9).
Kryteria kwalifikacji	<p>Kwalifikacji do programu oraz weryfikacji skuteczności leczenia dokonuje lekarz prowadzący pacjenta, w oparciu o ocenę stanu klinicznego pacjenta oraz ocenę efektywności zastosowanej terapii. Wizyty monitorujące odbywają się co 14 dni (± 2 dni).</p> <p>W programie finansuje się leczenie maribawirem w II lub kolejnej linii leczenia pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub narządu łitego zakażonych wirusem cytomegalii (CMV) zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami</p> <p>1. Kryteria kwalifikacji</p> <ol style="list-style-type: none"> wiek 18 lat i powyżej; udokumentowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (SOT); zakażenie CMV potwierdzone w badaniu ilościowym CMV-DNA (qPCR) z poziomem wirerii CMV w momencie kwalifikacji do leczenia maribawirem > 910 IU/ml lub równoważnik w kopiach/ml; brak skuteczności wcześniejszego leczenia rozumiany jako: <ol style="list-style-type: none"> brak spadku wirerii CMV w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1 log po co najmniej 14 dniach terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem lub foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym 14 dniowym okresie dopuszcza się stosowanie sekwencyjne w/w leków). lub w opinii lekarza prowadzącego brak poprawy lub nasilenie objawów narządowych u pacjentów po SOT z rozpoznaną w badaniu histologicznym narządową postacią CMV. Mogącą prowadzić do utraty przeszczepionego narządu przy jednoczesnym braku spadku wirerii CMV o co najmniej 1 log po co najmniej 21 dniach terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem lub foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym 21 dniowym okresie dopuszcza się stosowanie sekwencyjne w/w leków). wykluczenie inwazyjnej choroby tkankowej CMV obejmującej OUN (włączając zapalenie mózgu) lub siatkówkę oka; adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii; nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych oraz wykluczenie terapii stanowiących przeciwwskazanie do leczenia maribawirem stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL; wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL.
Określenie czasu leczenia	<p>Leczenie należy kontynuować do momentu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.</p> <p>Leczenie trwa 8 tygodni (± 2 dni), z możliwością przedłużenia do maksymalnie 12 tygodni (± 2 dni).</p>

Kryteria wyłączenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) niewykrywalny poziom CMV DNA (poniżej dolnej granicy oznaczalności dla danego laboratorium) w dwóch kolejnych pomiarach przeprowadzonych w trakcie leczenia, stwierdzony na dwóch następujących po sobie wizytach monitorujących; 2) kliniczne objawy nieskuteczności leczenia, w tym u pacjentów z narządową postacią choroby po SOT; 3) wystąpienie infekcji CMV w OUN; 4) wystąpienie zapalenia siatkówki wywołanego CMV, jeśli konieczne jest podanie innego leku przeciw CMV ogólnoustrojowego lub dożylkowo; 5) wystąpienie innych chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia; 6) nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 7) nieakceptowalna lub zagrażająca życiu toksyczności, pomimo zastosowania adekwatnego postępowania; 8) okres ciąży lub karmienia piersią; 9) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego prawnych opiekunów.
Dawkowanie	Sposób podawania, modyfikacje dawki oraz dostosowanie czasu trwania terapii (do maksymalnie 12 tygodni (± 2 dni)) prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Badania przy kwalifikacji	<ol style="list-style-type: none"> 1) ilościowe oznaczenie CMV-DNA z krwi pełnej lub osocza (badanie ilościowe reakcji łańcuchowej polimerazy, qPCR) – badanie należy wykonać nie później niż 3 dni przed włączeniem leczenia; 2) morfologia krwi z rozmazem; 3) oznaczenie stężenia bilirubiny w surowicy krwi; 4) oznaczenie stężenia albuminy w surowicy krwi; 5) oznaczenie czasu protrombinowego (INR); 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 7) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 8) określenie skali Child-Pugh u pacjentów po SOT; 9) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 10) ocena eGFR; 11) badanie dna oka lub inne badanie okulistyczne u pacjentów z podejrzeniem zajęcia siatkówki przez CMV.
Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	<ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT); 3) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST); 4) oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi; 5) oznaczenie stężenia leków immunosupresyjnych o wąskim indeksie terapeutycznym będącymi substratami cytochromu P450 (CYP3A/P-gp; m. in. takrolimus, cyklosporyna, sirolimus i ewerolimus) stosowanych w trakcie leczenia maribawirem. 6) oznaczenie ilościowe CMV -DNA z krwi pełnej lub osocza (qPCR). <p>Badania monitorujące wykonuje się co 14 dni (± 2 dni) od rozpoczęcia leczenia maribawirem do czasu zakończenia leczenia maribawirem.</p> <p><u>Każdorazowo oznaczenie CMV -DNA (qPCR) powinno być wykonywane w tym samym laboratorium przy tej samej dolnej granicy oznaczalności (LLQ), każdorazowo z wykorzystaniem tego samego typu materiału (zawsze z krwi pełnej lub zawsze z osocza).</u></p>
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia, w tym przekazywanie danych dotyczących wskaźnika skuteczności terapii zawartego w punkcie 3. Kryteria oceny skuteczności leczenia (tj. poziom CMV -DNA); 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo - rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Źródło: ChPL Livtency; Uzgodniony program lekowy.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego¹

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09 listopada 2022 r. Data wprowadzenia zmian obowiązków i warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym RMP: 25 marca 2024 r.² Wnioskodawca złożył wniosek o przyspieszoną ocenę zgodnie z art. 14 ust. 9 rozporządzenia (WE) nr 726/2004. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi nie zgodził się na wniosek wnioskodawcy o przeprowadzenie oceny w trybie przyspieszonym, ponieważ produkt nie został uznany za produkt o istotnym znaczeniu dla zdrowia publicznego.</p>
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Produkt leczniczy Livtency jest wskazany w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) choroby niereagującej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT). Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwwirusowych.</p>
Status leku sierocego	<p>Tak, produkt leczniczy posiada status leku sierocego. Decyzja wykonawcza KE na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady: ³ <ul style="list-style-type: none"> • Zapobieganie chorobie wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 18.12.2007 r., EU/3/07/519.⁴ • Leczenie choroby wywołanej wirusem cytomegalii u pacjentów z upośledzoną odpornością komórkową – 07.06.2013 r., EU/3/13/1133.⁵ </p>
Warunki dopuszczenia do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. • Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP) Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać: <ul style="list-style-type: none"> • na żądanie Europejskiej Agencji Leków; • w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii¹

Produkt leczniczy Livtency był przedmiotem oceny AOTMiT w przedmiotowym wskazaniu w 2023 roku w ramach proces tworzenia wykazu Technologii Lekowych Innowacyjnych. Produkt leczniczy Livtency nie został włączony do ostatecznej listy przedmiotowych technologii.⁶

¹ https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livtency-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 31.07.2024 r.]

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/livtency-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf [dostęp: 31.07.2024 r.]

³ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02000R0141-20190726> [dostęp: 31.07.2024 r.]

⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-07-519> [dostęp: 31.07.2024 r.]

⁵ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-13-1133> [dostęp: 31.07.2024 r.]

⁶ <https://bip.aotm.gov.pl/tli/8010-wykaz-tli-2023> [dostęp: 27.08.2024 r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa, odrębna grupa limitowa
[REDACTED]	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie refundacyjne leku Livtency (maribawir, MBV) definiowane jest przez kryteria kwalifikacji do złożonego wraz z wnioskiem programu lekowego „Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym dla wnioskowanego programu lekowego jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Livtency o szczegółowe kryteria włączenia do programu.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Proponowany poziom odpłatności leku Livtency jest zgodny z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek i kategorii refundacyjnej.

Grupa limitowa

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Livtency w ocenianym wskazaniu w ramach odrębnej grupy limitowej. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do ww. kwestii.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

B25 Cytomegalia

Choroba wywołana przez wirus cytomegalii; B25.0 Zapalenie płuc wywołane przez wirus cytomegalii; B25.1 Zapalenie wątroby wywołane przez wirus cytomegalii; B25.2 Zapalenie trzustki wywołane przez wirus cytomegalii; B25.8 Inne choroby wywołane przez wirus cytomegalii; B25.9 Choroba wywołana przez wirus cytomegalii, nieokreślona

Definicja

Zakażenie CMV definiowane jest jako izolacja wirusa lub wykrywanie białek/ kwasu nukleinowego wirusa w dowolnym płynie ustrojowym lub próbce tkanki, niezależnie od występowania objawów. Natomiast chorobie wywołanej ludzkim cytomegalowirusem towarzyszą objawy kliniczne. Przy braku profilaktyki lub terapii uprzedzającej przeszczep narządu litego lub komórek macierzystych zakażenie CMV występuje nawet w 40-80% przypadków. Zakażenie CMV po przeszczepie wiąże się ze znaczną zachorowalnością, wyższym ryzykiem śmiertelności i zwiększonymi kosztami opieki. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%. Nielezione zapalenie płuc wywołane przez cytomegalowirusa skutkuje ponad 50% śmiertelnością biorców HSCT.

Obraz Kliniczny i Przebieg Naturalny⁷

Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo albo w postaci cytomegalii (choroby cytomegalowirusowej). Postaci narządowe zakażenia CMV występują najczęściej u osób w stanie immunosupresji, a przebieg choroby cytomegalowirusowej jest u nich bardziej agresywny. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HSCT (zwłaszcza allogenicznym). Choroba wywołana cytomegalowirusem pojawia się między 30-100 dniem po przeszczepie. Typowe objawy choroby, to tzw. zespół CMV, na który składają się: gorączka, złe samopoczucie i osłabienie, ból mięśni i stawów, atypowa limfocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia i zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy. Choroby narządów wywołane CMV to: choroba przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zapalenie mózgu czy zapalenie siatkówki. Cytomegalowirus ma tendencję do inwazji alloprzeszczepów, dlatego też częściej powoduje zapalenie wątroby u biorców wątroby, zapalenie nerek u biorców nerek, czy też zapalenie płuc u biorców płuc.

Rozwój oporności na obecnie dostępne leki przeciwwirusowe może prowadzić do odrzucenia przeszczepu, a nawet śmierci pacjenta. Choroba oporna na gancyklowir, jeden z dotychczas stosowanych leków anti-CMV, stanowiła 20% chorób wywołanych cytomegalowirusem i była związana z większą immunosupresją i została uznana za poważny problem kliniczny.

Zakażenie CMV jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań, tj. bakteriemii, inwazyjnej choroby grzybiczej, potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych (PTLD), odrzuceniem przeszczepu, rozwojem przewlekłej nefropatii w nerce przeszczepionej, włóknieniem śródmiąższowym nerek, zanikiem kanalików nerkowych, czy rozwojem choroby naczyń (m.in. stwardnienia naczyniowego przeszczepu).

Zapalenie płuc, zakażenie przewodu pokarmowego lub OUN u osoby w stanie immunosupresji po HSCT wiąże się z dużym ryzykiem zgonu niezwiązanym z nawrotem choroby podstawowej.

⁷ Durlik M, Grenda R, Jędrzejczak WW, Kaliciński P, Klinger M, Oldakowska-Jedynek U, Podlasiński RB, Rutkowski B, Waszczuk-Gajda A, Zembala M. (2007) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii i Nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. Nefrologia i Dializoterapia Polska 11(3):89–99.

Powikłania⁸⁹¹⁰

U pacjentów niepoddanych profilaktyce przeciwwirusowej objawy kliniczne zakażenia pojawiają się zwykle pomiędzy 2. a 4. miesiącem od przeszczepienia. Mogą mieć różne nasilenie – od łagodnych do bardzo ciężkich, zakończonych zgonem włączenie. W przypadku postaci wiremicznej – zespołu CMV – do najczęstszych objawów należą: gorączka, bóle mięśniowo-stawowe, osłabienie, leukopenia i trombocytopenia. W postaci inwazyjnej, narządowej, dochodzi do stanów zapalnych różnych układów i narządów, w tym:

- przewodu pokarmowego – obserwuje się gorączkę, dysfagię, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunkę, krwawienie, perforację;
- wątroby – występuje wzrost aktywności GGTP, ALP, ALT, AST, niewielki wzrost stężenia bilirubiny;
- trzustki;
- płuc – występują gorączka, duszności, suchy kaszel, hipoksemia, zmiany śródmiąższowe w radiogramie (RTG);
- serca;
- mózgu (zaburzenia neurologiczne, drgawki, śpiączka);
- siatkówki (późna postać występująca po 6 mies. od transplantacji, zmniejszenie ostrości wzroku, ślepota).

Zapalenie narządów może prowadzić do ich uszkodzenia, niewydolności, a w konsekwencji do zgonu. W przypadku chorych poddanych allo-HSCT najczęstszą kliniczną postacią zakażenia CMV jest zapalenie płuc (często o ciężkim przebiegu), ale również zapalenie wątroby, supresja szpiku i zapalenie siatkówki. Ponadto coraz częściej obserwuje się zapalenie jelit, które w przebiegu przypomina jelitową postać GvHD. W przypadku chorych po SOT do klinicznej manifestacji infekcji najczęściej dochodzi w obrębie przeszczepionego narządu.

Zakażenie CMV, oprócz bezpośrednich skutków, może prowadzić do pośrednich powikłań związanych z jego zdolnością do modulacji układu odpornościowego. Wirus ten jest skorelowany ze zwiększonym ryzykiem innych powikłań zakaźnych, w tym bakteriemii, inwazyjnych chorób grzybiczych oraz potransplantacyjnych zaburzeń limfoproliferacyjnych. Dodatkowo, zakażenie CMV może przyczynić się do ostrego odrzucenia przeszczepu oraz przewlekłych powikłań po przeszczepie, takich jak przewlekła nefropatia u biorców nerki, zarostowe zapalenie oskrzelików u biorców płuc czy waskulopatia wieńcowa u biorców serca.

Zwiększone ryzyko chorobowości i zgonu obserwowane jest ponadto, w przypadku wystąpienia niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub oporności wirusa na leki anty-CMV. W pracy Liu 2015, analiza wieloczynnikowa wykazała, że pacjenci, u których leczenie anty-CMV nie przynosiło oczekiwanych efektów (ang. refractory CMV) 100 dni po allo-HSCT, w porównaniu z pacjentami reagującymi na terapię, mieli znacznie wyższe ryzyko rozwoju choroby CMV (HR = 10,54 [2,47; 45,02]) oraz zgonu (HR = 8,44 [1,51; 47,10]).

⁸ Pokorska-Śpiewak M, Niezgoda A, Gołkowska M, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Dobrzańska A, Styczyński J, Marczyńska M. (2016) Recommendations for the diagnosis and treatment of CMV infections. Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przeegl Epidemiol* 70(2):297–310

⁹ Durlik M, Grenda R, Jędrzejczak WW, Kaliciński P, Klinger M, Ołdakowska-Jedynak U, Podlasiński RB, Rutkowski B, Waszczuk-Gajda A, Zembala M. (2007) Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, Krajowych Konsultantów w dziedzinie: Transplantologii Klinicznej, Chorób Zakaźnych, Hematologii i Nefrologii dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* 11(3):89–99.

¹⁰ Razonable RR, Humar A. (2019) Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients—Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 33(9):1–23.

Leczenie¹¹¹²¹³¹⁴¹⁵¹⁶

Postępowanie u pacjentów z ryzykiem zakażenia CMV obejmuje:

- chemioprophylaktykę u biorców wysokiego ryzyka (np. dawca CMV pozytywny, biorca CMV negatywny, przeszczepienie płuca, pacjenci poddani immunosupresji o silnym wpływie na reaktywację CMV);
- leczenie wyprzedzające (ang. pre-emptive) – rozpoczęcie leczenia po stwierdzeniu wirerii i przed wystąpieniem objawów klinicznych, wymaga regularnego monitorowania wirerii, celem jest uniknięcie progresji do choroby inwazyjnej;
- leczenie objawowego zakażenia lub choroby CMV oraz modyfikację terapii immunosupresyjnej.

Populacja pacjentów po SOT

W pierwszej kolejności pacjentów leczy się gancyklowirem. Jeśli leczenie nie przynosi zamierzonych efektów (CMV nie reaguje lub jest odporne na substancję), wówczas zwiększana jest dawka gancyklowiru do 7,5 mg/kg IV BID i przeprowadza ponowne sprawdzenie wirerii CMV w ciągu tygodnia. Innym sposobem na zwalczanie opornego na leczenie CMV jest redukcja immunosupresji poprzez zaprzestanie podawania antymetabolitów i zmniejszenie dawki prednizonu, a następnie redukcja dawkowania inhibitorów kalcyneuryny.

O oporności na leczenie i braku reakcji na terapię w przypadku zakażenia CMV mówimy, gdy wiremia wzrasta lub utrzymuje się na podwyższonym poziomie, pomimo stosowania np. gancyklowiru w odpowiedniej dawce, przez okres >2 tyg. W zależności od mechanizmu w jakim następuje oporność, stężenie leku niezbędne do zahamowania wzrostu wirerii, może zwiększyć się nawet dziesięciokrotnie. W przypadku podejrzenia wystąpienia oporności, zalecane jest wykonanie analizy genotypowej celem wykrycia ewentualnych mutacji w genach kodujących białka CMV pUL97 i pUL54.

Jeżeli u pacjenta potwierdzono mutacje w genach kodujących białka pUL97 i/lub pUL54, można rozważyć stosowanie MBV w dawce 400 mg BID przez okres 8 tyg. z uwzględnieniem nasilenia objawów, wirerii CMV oraz cech danego pacjenta. MBV nie należy stosować jednocześnie z (wal)gancyklowirem. W trakcie leczenia MBV, istnieje ryzyko rozwinięcia oporności.

Alternatywnie, w przypadku potwierdzenia mutacji UL97 oraz UL54 można również stosować foskarnet. Foskarnet przyjmowany jest dożylnie, w dawce 60 mg.kg co 8 godzin lub 90 mg.kg co 12 godzin, z dostosowaniem dawki w przypadku niewydolności nerek.

W przypadku wystąpienia mutacji w genach kodujących białko UL94 zastosowanie znajdzie również cydofowir (nieskuteczny w przypadku mutacji UL54). Dawkowanie cydofowiru to 1 mg/kg IV trzy razy w tygodniu lub 5 mg/kg IV co tydzień przez pierwsze dwa tyg., a następnie 5 mg/kg co drugi tydzień.

Populacja pacjentów po HSCT

W przypadku biorców HSCT oporność na leki przeciwwirusowe jest rzadka i zwykle ujawnia się po kilku tygodniach terapii. Na ogół wskazuje się, iż wzrost o 1 log₁₀ CMV DNA po 2 tygodniach odpowiednio dobranej i dawkowanej terapii przeciwwirusowej może świadczyć o wystąpieniu oporności wirusowej i być wskazaniem do wykonania badań w kierunku oznaczenia mutacji warunkujących oporność. W tym celu wykonuje się testy genotypowe.

¹¹ Pokorska-Śpiewak M, Niezgoda A, Gołkowska M, Czech-Kowalska J, Gruszfeld D, Dobrzańska A, Styczyński J, Marczyńska M. (2016) Recommendations for the diagnosis and treatment of CMV infections. Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases. *Przeegl Epidemiol* 70(2):297–310.

¹² Wingard JR. (2023) Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-viral-infections-in-hematopoietic-cell-transplantrecipients> (31.7.2023).

¹³ Haki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, Michaels MG, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA, Boeckh M, Marty FM. (2021) American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3— Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 27(9):707–719.

¹⁴ Yong MK, Shigle TL, Kim Y-J, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA. (2021) American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and Cellular Therapy* 27(12):957–967.

¹⁵ Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN. (2019) Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases* 19(8):e260–e272.

¹⁶ Emery V, Zuckerman M, Jackson G, Aitken C, Osman H, Pagliuca A, Potter M, Peggs K, Clark A, British Committee for Standards in Haematology, British Society of Blood and Marrow Transplantation, UK Virology Network. (2013) Management of cytomegalovirus infection in haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 162(1):25–39.

W terapii zapobiegawczej pierwszego rzutu można zastosować dożylny gancyklowir lub foskarnet. Zamiast nich dopuszcza się stosowanie doustnego walgancyklowiru, z wyjątkiem pacjentów z ciężką postacią choroby żołądkowo-jelitowej. Przy doborze leku należy brać pod uwagę czas po HSCT, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz wcześniejszą ekspozycję na leki przeciwwirusowe.

Postępowanie w przypadku CMV niereagującego lub opornego na leczenie opiera się na dobraniu odpowiedniej terapii w zależności od wyników genotypowania. Jeżeli stwierdzono mutacje o niskim poziomie oporności na gancyklowir, można rozważyć zwiększenie dawki gancyklowiru, natomiast przy wysokim poziomie mutacji UL97 preferowany jest foskarnet. W przypadku potwierdzenia mutacji UL54 zastosowanie może znaleźć cydofowir (wraz ze stosowanymi wspomagająco leflunomidem lub artesunatem).

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane NFZ

W trakcie prac nad AWA Livtency uzyskano dane z bazy NFZ, dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25 (w tym: B25.0, B25.1, B25.2, B25.8, B25.9) oraz koszty świadczeń związanych z leczeniem tych pacjentów. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25 i wartość sprawozdanych świadczeń dot. ich leczenia

Parametr	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25 [#]	2 437	2 663	2 486	1 827	2 103	2 260	2 539
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25 [mln PLN]	20,42	22,73	26,97	23,79	23,26	47,22	62,08
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25, u których wykonano HSCT lub SOT	186	187	145	146	147	161	159
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25, u których wykonano HSCT lub SOT [mln PLN]	3,84	5,52	3,81	4,29	4,18	5,85	7,19
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25, u których wykonano świadczenie 5.52.01.0001463*	162	170	143	153	159	175	188
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25, u których wykonano świadczenie 5.52.01.0001463* [mln PLN]	3,85	4,63	4,04	4,27	4,70	6,62	8,93
Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25, u których zrefundowano produkt leczniczy Valhit**	43	137	303	253	302	339	bd
Suma wartości sprawozdanych świadczeń dot. leczenia dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 B25, u których zrefundowano produkt leczniczy Valhit** [mln PLN]	0,17	0,20	0,37	0,36	0,36	0,40	bd

[#]ICD-10 B25 (w tym: B25.0, B25.1, B25.2, B25.8, B25.9)

*5.52.01.0001463 - Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwgrzybiczego i/lub przeciwwirusowego - diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu (czas pobytu > 3 dni)

**Valganciclovirum Valhit, tabl. powl., 450 mg 60 szt. GTIN: 05909991284381

bd – brak danych

Eksperci kliniczni

W celu zweryfikowania liczebności populacji docelowej Agencja zwróciła się do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby pacjentów w Polsce z ocenianym wskazaniem. Oszacowania liczebności pacjentów wg ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie opinii ekspertów

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dorośli pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT), u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	prof. dr hab. Michał Grąb Konsultant Krajowy w dz. transplantologii klinicznej			
	798 po allo-HSCT w 2022 roku Około 80% u dorosłych- 640 Zakażenie CMV u około 25% - 160 Oporne zakażenia około 10% - 16	16-30	16-30	Biuletyn Poltransplantu 2023 Lancet Haematol. 2024 Feb; 11(2):e127-e135. Blood Sci. 2024 Jan 10; 6(1):e00178. Transpl Immunol. 2024 Jul 9;85:102084. Własne szacunki
	dr n. med. Kazimierz Hałaburda Kierownik Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych			
	10-15	40-50	80%	Prevalence of cytomegalovirus antiviral drug resistance in transplant recipients; Kleiboeker SB; Antiviral Research 2024; https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2023.105623 How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients; Chaer EF et al. Blood 2016; https://doi.org/10.1182/blood.2016-06-688432 Podane dane są szacunkami własnymi na podstawie powyższych informacji literaturowych liczby transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych wykonywanych u pacjentów dorosłych w Polsce (dane POLTRANSPLANT)
Dorośli pacjenci po przeszczepieniu narządu litégo (SOT), u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	prof. dr hab. Michał Grąb Konsultant Krajowy w dz. transplantologii klinicznej			
	Przeszczepienia narządów w 2023 u dorosłych: 1726 Zakażenia CMV u około 30% - 518 Zakażenia oporne na stosowane leczenie do około 18% - 93	93-100	93-100	Biuletyn Poltransplantu 2023 Curr Opin Infect Dis. 2023 Dec 1;36(6):497-504. doi: 10.1097/QCO.0000000000000963. Transpl Int. 2023 Oct 12;36:11785. Własne szacunki
	dr n. med. Kazimierz Hałaburda Kierownik Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych			
	20-25	60-70	80%	Prevalence of cytomegalovirus antiviral drug resistance in transplant recipients; Kleiboeker SB; Antiviral Research 2024; https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2023.105623 New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease; Cotton CN et al; Infect Dis Ther. 2023 Feb; 12(2): 333- 342; doi: 10.1007/s40121-022-00746-1 Podane dane są szacunkami własnymi na podstawie powyższych informacji literaturowych I liczby transplantacji narządów unaczynionych u pacjentów dorosłych w Polsce (dane POLTRANSPLANT)
prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby Pomorski Uniwersytet Medyczny				
Liczba SOT u dorosłych – 1480 (na przykładzie 2022r.)	Infekcja CMV – 26.1% = 387 osób., z czego ok. 60% jest leczonych	20% chorych opornych na leczeniu = 46 osób	- Biuletyn Poltransplantu https://www.poltransplant.pl - Statystyki NFZ https://statystyki.nfz.gov.pl - Wykaz publikacji dot. zakażeń CMV u biorców narządów litych – w punkcie 22	

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

3.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 21.08.2024 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było odnalezienie zaleceń dotyczących postępowania w przypadku dorosłych pacjentów z zakażeniem CMV i/lub chorobą wywołaną CMV, po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepieniu narządu litego (SOT).

Wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w następujących źródłach:

- American Society of Hematology, <https://www.hematology.org/>;
- American Society of Transplantation, <https://www.myast.org/>;
- American Society for Transplantation and Cellular Therapy, <https://www.astct.org/>;
- British Infection Association, <https://www.britishinfection.org/>;
- British Society for Haematology, <https://b-s-h.org.uk/>;
- British Transplantation Society, <https://bts.org.uk/>;
- European Hematology Association, <https://ehaweb.org/>;
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer, <https://www.eortc.org/>;
- European Society for Blood and Marrow Transplantation, <https://www.ebmt.org/>;
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, <https://www.escmid.org/>;
- European Society for Organ Transplantation, <https://esot.org/>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- Infectious Diseases Society of America, <https://www.idsociety.org/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, <http://www.pteilchz.org.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, <https://pthit.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Transplantacyjne, <https://p-t-t.org/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- The Transplantation Society, <https://www.tts.org/>;
- Trip database, <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google i Google Scholar, używając haseł: „cytomegaly”, „cytomegalovirus”, „CMV”, „hematopoietic stem cell transplantation”, „HSCT”, „solid organ transplantation”, „SOT”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus”, „cytomegalia”, „wirus cytomegalii”, „przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych”, „przeszczepienie narządu litego”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”.

Na potrzeby niniejszego raportu opisano 5 dokumentów pochodzących z ostatnich 5 lat, w których omówiono leczenie dorosłych pacjentów z zakażeniem CMV i/lub chorobą wywołaną CMV, w tym po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) – wytyczne amerykańskie (ASTCT 2021) i europejskie (ECIL-7 2019) lub po przeszczepieniu narządu litego (SOT) – wytyczne polskie (PTT 2024), brytyjskie (BTS 2022) oraz amerykańskie (AST-IDCOP 2019).

Stanowisko dotyczące stosowania maribawiru przedstawiono we wszystkich powyżej przedstawionych wytycznych z wyjątkiem europejskich rekomendacji ECIL-7 2019.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Populacja pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT)	
ASTCT 2021 (USA)	<p><u>Seria Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacji i Terapii Komórkowej – Leczenie cytomegalii i postępowanie w przypadku zakażeń opornych lub nieuleczalnych po przeszczepie komórek krwiotwórczych</u></p> <p>Definicje przyjęte w wytycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> Niereagujące (ang. refractory) zakażenie CMV – wzrost o $>1 \log_{10}$ poziomów DNA CMV we krwi lub osoczu po co najmniej 2 tygodniach odpowiednio dawkowanego leku przeciw CMV; poziomy DNA CMV należy oznaczać przy użyciu tego samego testu i przetwarzać w tym samym laboratorium; prawdopodobne odporne zakażenie CMV definiuje się jako utrzymujące się DNA CMV we krwi lub osoczu na tym samym poziomie lub wzrost o $<1 \log_{10}$, po co najmniej 2 tygodniach odpowiednio dawkowanego leku przeciw CMV. Oporne (ang. resistant) zakażenie CMV – obecność znanej mutacji genetycznej wirusa, która zmniejsza podatność na jeden lub więcej leków przeciwko CMV. Niereagująca (ang. refractory) na leczenie choroba CMV – pogorszenie objawów klinicznych i/lub progresja do choroby narządów końcowych CMV po co najmniej 2 tygodniach odpowiednio dawkowanego leku przeciw CMV, choroba CMV występuje częściej w kontekście zakażenia CMV R/R, ale nie wszystkie zakażenia CMV R/R są związane z chorobą CMV. <p>Leczenie opornego CMV</p> <ul style="list-style-type: none"> Mutacje UL97 z wysokim poziomem oporności na gancyklowir: zamiana na foskarnet jako opcję pierwszego rzutu; zamiana na cydofowir jako opcję drugiego rzutu; w przypadku niedopuszczalnej toksyczności leku należy poprosić o specjalny dostęp lub udział w badaniu dla innych leków*. Mutacje UL97 z niskim poziomem oporności na gancyklowir (M460I, C592G, L595W): duża dawka gancyklowiru 7,5 mg, 10 mg/kg co 12 godzin, w zależności od tolerancji, jeśli nie występuje choroba CMV; zamiana na foskarnet lub cydofowir jako kolejną opcję; w przypadku nieakceptowalnej toksyczności leku należy poprosić o specjalny dostęp lub udział w badaniu dla innych leków*. Mutacje UL54 powodujące oporność na foskarnet i gancyklowir (mutacje UL97): zamiana na cydofowir jako opcję pierwszego rzutu; rozważenie dodania alternatywnych leków, takich jak leflunomid i artesunat; ubieganie się o specjalny dostęp lub udział w badaniu dla leków eksperymentalnych*, w tym komórek T CMV innych firm. Mutacje UL54 powodujące oporność wyłącznie na gancyklowir i cydofowir: kontynuowanie stosowania foskarnetu jako opcji pierwszego rzutu; ewentualne rozważenie dodania leków wspomagających, takich jak leflunomid i artesunat; ubieganie się o specjalny dostęp lub udział w badaniu w przypadku leków eksperymentalnych*, w tym komórek T CMV innych firm. Mutacje UL54 powodujące oporność wyłącznie na foskarnet: należy przerwać stosowanie foskarnetu i zacząć stosować standardową dawkę gancyklowiru 5 mg/kg co 12 godzin; należy rozważyć dodanie terapii wspomagających, takich jak leflunomid, artesunat; Mutacje UL54 powodujące oporność na gancyklowir, foskarnet i cydofowir: kontynuowanie podawania foskarnetu i dodanie dużej dawki gancyklowiru 7,5–10 mg/kg co 12 godzin, jeśli jest tolerowane; należy rozważyć wsparcie G-CSF przy stosowaniu dużej dawki gancyklowiru; należy rozważyć dodanie alternatywnych leków, takich jak leflunomid lub artesunat; maribawir poprzez wczesny dostęp lub udział w badaniu leków eksperymentalnych*, w tym komórek T CMV innych firm. Mutacje UL56, UL89, UL51 nadające odporność na letermowir: zamiana na gancyklowir lub foskarnet jako opcję pierwszego rzutu. Oporny CMV bez znanych mutacji opornościowych: optymalizacja dawkowania obecnego gancyklowiru w razie potrzeby; należy przejść na foskarnet jako opcję następnej linii; maribawir poprzez wczesny dostęp lub udział w badaniu dla leków eksperymentalnych*. <p>Zaleca się, aby leczenie zakażenia R/R CMV było prowadzone w konsultacji ze specjalistą chorób zakaźnych (A-III). Wybór leków przeciwwirusowych jest indywidualizowany na podstawie kombinacji znanych lub podejrzewanych mutacji genotypu oporności, wcześniejszej ekspozycji na lek i akceptowalnego profilu toksyczności. W przypadku klinicznego podejrzenia oporności CMV zaleca się zmianę klasy leków, potwierdzenie mutacji oporności genotypowej i zmniejszenie immunosupresji, jeśli jest to możliwe (A-II). Gancyklowir jest lekiem najczęściej dotkniętym opornością CMV z powodu mutacji fosfotransferazy UL97. W przypadku wykrycia mutacji oporności UL97 na wysokim poziomie (>5-krotny wzrost IC50 gancyklowiru) zaleca się zmianę na foskarnet (B-III). Jednakże pewne mutacje oporności UL97 na niskim poziomie (M460I, C592G, L595W) są zazwyczaj możliwe do opanowania przy zastosowaniu wyższych dawek gancyklowiru (7,5 10 mg/kg co 12 godzin) (B-III). Zapobiegawcze zastosowanie terapii filgrastymem może złagodzić mielosupresję spowodowaną stosowaniem dużych dawek gancyklowiru (B-I).</p> <p>Mutacje obejmujące polimerazę UL54 mogą wskazywać na oporność na foskarnet lub oporność krzyżową na gancyklowir, foskarnet i cydofowir. Postępowanie zależy od wykrytych mutacji, a opcje leczenia są ograniczone. Jeśli to możliwe, należy szukać specjalnego dostępu lub badań klinicznych dla badanych środków przeciwwirusowych (C-II). Maribawir i adopcjne komórki CMV T od osób trzecich (FAQ19) wykazały korzyści w R/R CMV.</p> <p>Brak jest wystarczających danych, aby zalecić stosowanie letermowiru w monoterapii w przypadku infekcji R/R CMV ze względu na obawy dotyczące niskiego progu szybko rozwijających się mutacji oporności, szczególnie w przypadku leczenia chorób ośrodkowego układu nerwowego (D-III).</p> <p>Terapia skojarzona nie jest na ogół zalecana ze względu na brak danych dotyczących skuteczności oraz dodatkowe ryzyko nefrotoksyczności i mielotoksyczności (D-III).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Stosowanie IVIG pozostaje kontrowersyjne, ponieważ nie zaobserwowano korzyści w zakresie śmiertelności w porównaniu z samymi lekami przeciw CMV. Dowody na potencjalne korzyści IVIG w leczeniu zapalenia płuc CMV są słabe (C-II) i nie są zalecane w przypadku choroby przewodu pokarmowego CMV (D-II) lub R/R CMV (D-III). Specyficzna dla CMV IVIG nie jest również zalecana z powodu braku korzyści klinicznych (D-II).</p> <p>Leflunomid lub artesunat są uważane za opcjonalne terapie wspomagające w przypadku zakażenia R/R CMV, jeśli nie jest możliwe uczestnictwo w badaniu klinicznym lub programie wczesnego dostępu (C-III).</p> <p>Zalecany czas trwania leczenia</p> <p>Co najmniej 2-4 tygodnie optymalnie dobranych i dawkowanych leków przeciwko CMV, klinicznie ukierunkowanych na ustąpienie objawów choroby i mających na celu osiągnięcie niewykrywalnej wirerii CMV, jeśli występuje, przez co najmniej dwa kolejne testy (B-II). Leczenie zapalenia siatkówki lub zapalenia mózgu wywołanego przez CMV powinno być prowadzone przez ekspertów chorób zakaźnych, okulistów lub neurologów (A-III).</p> <p>* maribawir, filocyklowir, adopcyjne komórki CMV T od osób trzecich</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> Topics were finalized with harmonized recommendations that were made by assigning an A through E strength of recommendation paired with a level of supporting evidence graded I through III. The fourth topic in the series focuses on the management and treatment of cytomegalovirus (CMV) resistant and refractory infections. The diagnosis, definitions of resistant and refractory CMV, risk factors, virological genotypes and treatment algorithms are reviewed.</p> <p><i>Konflikt interesów:</i> w publikacji przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów.</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> nie podano.</p>
<p>ECIL-7 2019 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów z nowotworami hematologicznymi i po przeszczepie komórek macierzystych z Europejskiej Konferencji Zakażeń w Białymstoku (ECIL 7) z 2017 r.</u></p> <p>Leczenie choroby CMV</p> <p>W przypadku choroby CMV zaleca się terapię przeciwwirusową dożylnym gancyklowirem (Allu); jednak foskarnet może być stosowany zamiast gancyklowiru, jeśli gancyklowiru nie można podać z powodu toksycznych efektów lub oporności na leki przeciwwirusowe (Alll). Dodanie immunoglobuliny lub hiperimmunoglobuliny do terapii przeciwwirusowej można rozważyć w leczeniu zapalenia płuc wywołanego CMV (CIII). Cydofowir lub połączenie foskarnetu i gancyklowiru w pełnych dawkach można stosować jako terapię drugiej lub trzeciej linii w przypadku choroby CMV (BIIu). W przypadku objawów choroby CMV innych niż zapalenie płuc zaleca się dożylny gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet podawany bez dodatku immunoglobuliny lub hiperimmunoglobuliny (BIIu). Doszkliskowe wstrzyknięcia gancyklowiru lub foskarnetu można stosować w leczeniu zapalenia siatkówki w połączeniu z terapią systemową (BIII). Walgancyklowir można stosować zamiast dożylnego gancyklowiru lub foskarnetu (z wyjątkiem pacjentów z ciężką żołądkowo-jelitową GvHD; BIII). Cydofowir lub połączenie dożylnego gancyklowiru i foskarnetu można stosować jako terapię drugiej lub trzeciej linii w przypadku choroby CMV (BIIu). Wszystkie dawki muszą być dostosowane do funkcji nerek pacjenta.</p> <p>Oporność na leki przeciwwirusowe</p> <p>Oporność na leki przeciwwirusowe jest rzadka u biorców HSCT i zwykle nie pojawia się aż do kilku tygodni terapii. Rosnąca antygenemia wirusa cytomegalii, obciążenie DNA lub postęp objawów choroby cytomegalii może wskazywać na oporność kliniczną lub wirusową. Oporność kliniczna zależy od czynników gospodarza, podczas gdy oporność wirusowa wynika z mutacji w genomie wirusa. Częstotliwość występowania oporności na leki przeciwwirusowe waha się od 0% do 10% między różnymi populacjami pacjentów (w zależności od zmiennych, takich jak rodzaj przeszczepu, wiek, stosowane schematy leczenia i czynniki ryzyka), przy czym najwyższą częstość stwierdzono u biorców allogenicznych HSCT z wyczerpanymi komórkami T ex vivo.</p> <p>Obecność oporności na leki przeciwwirusowe ustala się za pomocą badań genotypowych. Sekwencjonowanie DNA można wykorzystać do przesiewu najczęstszych mutacji. Mutacje oporności na gancyklowir zwykle występują w genie ludzkiego wirusa cytomegalii UL97, ale można je również znaleźć w genie UL54. Oporność na foskarnet i cydofowir jest pośredniczona przez mutacje w genie UL54. Rozwój szczepów podwójnie i potrójnie opornych jest rzadki, ale występuje. Oporność na letermowir jest najczęściej pośredniczona przez mutacje w genie UL56. Nie ma konsensusu co do tego, kiedy należy podejrzewać oporność na leki przeciwwirusowe cytomegalii i wykonać badania. Obecnie zalecane definicje to: pacjenci są oporni, gdy ładunek wirusa we krwi lub osoczu wzrasta o więcej niż 1 log₁₀ po co najmniej 2 tygodniach odpowiedniej terapii przeciwwirusowej; pacjenci są prawdopodobnie oporni, gdy ładunek wirusowy utrzymuje się, ale nie wzrasta o więcej niż 1 log₁₀ po co najmniej 2 tygodniach odpowiedniej terapii przeciwwirusowej; pacjenci są oporni, gdy objawy choroby cytomegalii pogarszają się po co najmniej 2 tygodniach odpowiedniej terapii przeciwwirusowej. Jednakże ładunek wirusowy może być znacznie wyższy, jeśli rozpoczęcie terapii przeciwwirusowej zostanie opóźnione o co najmniej 3 dni po pobraniu próbki wskaźnikowej. W takich przypadkach należy pobrać nową próbkę.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji:</i> A - ESCMID zdecydowanie popiera zalecenie stosowania; B - ESCMID umiarkowanie popiera zalecenie stosowania; C - ESCMID nieznacznie popiera zalecenie stosowania; D - ESCMID jest przeciwny stosowaniu zalecenia; I - dowody z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania RCT; II - dowody z co najmniej jednego dobrze zaprojektowanego badania klinicznego, bez randomizacji, z badań kohortowych lub analitycznych przypadków kontrolowanych (najlepiej z więcej niż jednego ośrodka) z wielu serii czasowych lub z dramatycznych wyników niekontrolowanych eksperymentów; III - dowody z opinii szanowanych autorytetów, oparte na doświadczeniu klinicznym, opisowych studiach przypadków lub raportach komisji ekspertów; r - metaanaliza lub systematyczny przegląd badań RCT; t - dowody przeniesione, czyli wyniki z różnych kohort pacjentów lub podobnej sytuacji dotyczącej stanu odporności; h - grupa porównawcza jest historyczną kontrolą; u - próba niekontrolowana; a - opublikowany abstrakt (przedstawiony na międzynarodowym sympozjum lub spotkaniu).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Konflikt interesów: w publikacji przedstawiono oświadczenia autorów o konfliktach interesów.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
Populacja pacjentów po przeszczepieniu narządu litego (SOT)	
PTT 2024 (Polska)	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczące postępowania profilaktycznego i leczenia w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych</p> <p>Zalecenia ogólne u biorców przeszczepów narządowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 CMV należy wykonać badanie serologiczne na obecność przeciwciał przeciw wirusowi CMV (IgG) u dawcy i biorcy w momencie transplantacji. Pozwala to na ustalenie zasad profilaktyki po przeszczepieniu. • Zapobieganie infekcji CMV jest najczęściej farmakologiczne z zastosowaniem gancyklowiru i.v. lub walgancyklowiru. • Profilaktyka uniwersalna polega na włączeniu leczenia przeciwwirusowego wszystkim biorcom z grupy ryzyka od momentu transplantacji (do 10 dnia), a profilaktyka wybiórcza czyli leczenie wyprzedzające (ang. preemptive therapy), polega na monitorowaniu wirerii i włączeniu leczenia w momencie stwierdzenia replikacji wirusa CMV. Obie metody są skuteczne w zapobieganiu chorobie CMV. • Do zalecanych metod diagnostyki replikacji CMV należy ilościowy PCR CMV DNA w płynach ustrojowych lub antygenemia pp65 w leukocytach krwi obwodowej, wykrywają one aktywne zakażenie przed pojawieniem się objawów klinicznych, a czas wykonania badania nie przekracza 24 godzin. Metody serologiczne nie znajdują obecnie zastosowania w rozpoznawaniu i monitorowaniu infekcji CMV u biorcy. • Choroba CMV (zespół cytomegaliczny lub postaci narządowe) wymaga bezwzględnego leczenia. Lekiem z wyboru jest gancyklowir podawany i.v., w łagodnym przebiegu może być stosowany doustny walgancyklowir. Należy monitorować wiramię CMV raz w tygodniu i leczyć do zahamowania replikacji potwierdzonej dwoma ujemnymi wynikami. Leczenie wspomagające obejmuje redukcję immunosupresji, podanie immunoglobuliny anti-CMV, czynnika wzrostu granulocytów oraz terapię nadkażeń bakteryjnych i grzybiczych. W przypadku oporności na gancyklowir należy zastosować maribawir lub foskarnet, ewentualnie cydofowir. <p>Leczenie CMV</p> <p>U biorców wszystkich narządów lekiem z wyboru w terapii choroby CMV jest analog nuklozydowy - gancyklowir. U dorosłych biorców z ciężką postacią choroby CMV zaleca się dożylnie leczenie gancyklowirem. U dorosłych biorców z chorobą CMV o łagodnym przebiegu można stosować terapię dożylną gancyklowirem lub leczenie doustnym walgancyklowirem.</p> <p>Leczenie przypadków opornych</p> <p>Przez oporność w oparciu o aktualną definicję utworzoną przez ekspertów na potrzeby badań klinicznych należy rozumieć infekcję CMV nie reagującą (z lub bez oporności wirusologicznej) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir, niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia poziomu CMV DNA > 1 log₁₀ w krwi pełnej lub osoczu po 14-dniowej lub dłuższej terapii lub udokumentowaną mutację CMV związaną z opornością na gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir. Częstość występowania oporności CMV w populacji SOT zależy od rodzaju przeszczepionego narządu, schematów postępowania w ośrodkach. Występowanie oporności po terapii GCV u pacjentów z SOT jest ogólnie niskie (<5%), w niektórych publikacjach waha się od 5% do 12% i do 18% u biorców płuc oraz do 31% u biorców jelita i biorców przeszczepów wielonarządowych. Wskaźniki oporności genetycznej były mierzone rutynowo tylko w kilku dużych badaniach klinicznych (IMPACT- 2%, VICTOR-3%).</p> <p>Oporność na gancyklowir może być efektem mutacji CMV w locus UL97 kinazy białkowej warunkującej fosforylację leku do aktywnej jego postaci. Do aktywacji gancyklowiru, w przeciwieństwie do cydofowiru i foskarnetu, niezbędna jest replikacja wirusa. Lek pozostaje nieaktywny do czasu fosforylacji w zainfekowanych CMV komórkach przez wirusowy układ enzymatyczny. Wówczas aktywna postać leku jest wbudowywana w wirusowy DNA przy udziale wirusowej polimerazy DNA, w efekcie prowadząc do zahamowania replikacji. Mutacja może także dotyczyć genu UL54, kodującego wirusową polimerazę DNA, będącą celem gancyklowiru, foskarnetu i cydofowiru. Niezależne lub współistniejące z mutacją genu UL97, wystąpienie mutacji genu UL54 może prowadzić do oporności na cydofowir i/lub foskarnet oraz krzyżowej oporności na gancyklowir, foskarnet i cydofowir. Oporność na gancyklowir nie spowodowana mutacją może wynikać z głębokiego upośledzenia odporności u biorcy lub suboptymalnej ekspozycji na gancyklowir. Częściej stwierdzana jest też u biorców wysokiego ryzyka zakażenia CMV (D+/B-) oraz w przypadku wydłużonej (średnio do 5-6. miesięcy) ekspozycji na preparat przeciwwirusowy.</p> <p>Nowym lekiem zarejestrowanym do leczenia przypadków opornych jest maribawir. [...] Maribawir był lepszy od innych zastosowanych wg powyższych kryteriów leków przeciwwirusowych pod względem eliminowania wirusa cytomegalii oraz kontroli objawów po terapii u biorców przeszczepu, rzadziej też dochodziło do przerwania leczenia z powodu objawów niepożądanych. U pacjentów leczonych maribawirem obserwowano mniejszą częstość występowania mielosupresji związanej z leczeniem, w tym neutropenii i nefrotoksyczności w porównaniu z walgancyklowirem/gancyklowirem, oraz ostrego uszkodzenia nerek w porównaniu z foskarnetem.</p> <p>Profil FK/FD pozwala na podanie maribawiru doustne i lek przeznaczony jest do podawania wyłącznie tą drogą. Tabletkę można przyjmować w całości, po rozkruszeniu lub jako rozkruszoną tabletkę przez zgłębnik nosowożołądkowy lub ustno-żołądkowy. Lek ma dużą biodostępność może być przyjmowany niezależnie od posiłku. Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z uszkodzeniem funkcji nerek. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu zaburzeń czynności nerek w zakresie klirensu kreatyniny od 12 do 70 mL/ml.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Maribawir silnie wiąże się z białkami osocza dlatego najprawdopodobniej nie jest w znacznym stopniu usuwany przez hemodializę lub dializę otrzewnową. W czasie terapii maribawirem podobnie jak i innymi lekami przeciw wirusowi CMV obowiązuje monitorowanie DNA CMV. Leczenie maribawirem może nie być skuteczne. Wiremia może być nadal obserwowana jak również może dojść do nawrotu wiremii. Nawrót w badaniu klinicznym występował zwykle w ciągu 4-8 tygodni po przerwaniu leczenia. Brak skuteczności terapii może być wynikiem oporności krzyżowej na gancyklowir i walgancyklowir. Można rozważyć badanie mutacji, jednak w praktyce klinicznej w Polsce jest to niewykonalne.</p> <p>Maribawir nie był badany u pacjentów z zakażeniem CMV ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Przepuszcza się, że przenikanie maribawiru do OUN jest małe w porównaniu do stężeń w osoczu dlatego nie przewiduje się aby był skuteczny w leczeniu zakażeń CMV OUN (np. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych). W odróżnieniu od gancyklowiru maribawir jest eliminowany głównie w wyniku metabolizmu wątrobowego przy udziale CYP3A4, może zwiększać stężenia leków immunosupresyjnych będących substratami cytochromu P450 w tym takrolimusu, cyklosporyny, syrolimusu i ewerolimusu. Dlatego należy często kontrolować stężenie tych leków przez cały czas leczenia zwłaszcza po rozpoczęciu i po przerwaniu stosowania produktu. Jednoczesne stosowanie maribawiru z walgancyklowirem i gancyklowirem jest przeciwwskazane. Maribawir może antagonizować przeciwwirusowe działania gancyklowiru i walgancyklowiru poprzez hamowanie kinazy serynowo-treoninowej UL97 ludzkiego CMV, która jest niezbędna do aktywacji/fosforylacji gancyklowiru i walgancyklowiru. Stąd zalecenie nie stosowania maribawiru przy CMV retinitis kiedy podaje się gancyklowir dożylowo. Nie zaobserwowano antagonizmu podczas stosowania w skojarzeniu z cydofowirem, foskarnetem i letermowirem.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: nie podano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
<p>BTS 2022 (Wielka Brytania)</p>	<p>Wytoczne Wielkiej Brytanii dotyczące zapobiegania i leczenia zakażenia CMV oraz chorób po przeszczepieniu narządu litego</p> <p>Oporność na gancyklowir</p> <p>Należy pamiętać, że u następujących osób występuje zwiększone ryzyko oporności na gancyklowir:</p> <ul style="list-style-type: none"> osoby, które otrzymały przedłużone leczenie lub subterapeutyczne dawki leków przeciwwirusowych [1A]; biocyty seronegatywni CMV otrzymujący przeszczep narządu litego od dawców seropozytywnych (D+/R-) [1C]; osoby, które otrzymały intensywną immunosupresję (np. z terapią wyczerpywania komórek T, po epizodach ostrego odrzucenia przeszczepu) [1B]; biocyty przeszczepów płuc [2C]. <p>Należy rozważyć oporność na gancyklowir, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> występuje uporczywe lub wzrastające obciążenie wirusem lub objawowa choroba po normalnie skutecznej dawce i czasie trwania (np. 2-4 tygodnie) gancyklowiru lub walgancyklowiru [1A]. <p>U osób z podejrzeniem oporności na gancyklowir:</p> <ul style="list-style-type: none"> należy potwierdzić, że dawkowanie jest odpowiednie; należy wziąć pod uwagę przestrzeganie planu leczenia i wchłanianie leku; należy zaoferować testowanie oporności na leki przeciwwirusowe ludzkiego CMV (HCMV); test mutacji genów UL97 i UL54 [1A]; należy użyć krwi pełnej lub osocza [1A]; należy rozważyć zamianę walgancyklowiru (lub gancyklowiru) na doustny maribawir na 8 tygodni (niezarejestrowany u dzieci) [2D]. <p>U osób z dowodami oporności na gancyklowir:</p> <ul style="list-style-type: none"> należy zasięgnąć porady specjalisty wirusologii [1D]; należy przerwać stosowanie walgancyklowiru (lub gancyklowiru) [1A]; należy zaproponować doustne podawanie maribawiru przez 8 tygodni (niezgodzone u dzieci) [1B]; lub należy zaproponować dożylny foskarnet przez co najmniej 3 tygodnie [1B]; należy zasięgnąć porady specjalisty wirusologii przed rozpoczęciem leczenia foskarnetem [1D]. <p>Maribawir został zatwierdzony przez FDA i MHRA i jest obecnie rekomendowany przez NICE w leczeniu infekcji CMV i/lub chorób opornych (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym walgancyklowir, gancyklowir, cydofowir i foskarnet u dorosłych, którzy przeszli przeszczep narządu litego. Czas trwania leczenia może wymagać indywidualizacji na podstawie cech klinicznych.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: 1 – silne zalecenie zrobienia (lub nierobienia) czegoś, gdzie korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko (lub odwrotnie) dla większości, jeśli nie wszystkich pacjentów; 2 – słabsze zalecenie, gdzie ryzyko i korzyści są bardziej zrównoważone lub są bardziej niepewne; A – dowody wysokiej jakości, które pochodzą ze spójnych wyników dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych lub przytłaczających dowodów innego rodzaju (takich jak dobrze przeprowadzone badania obserwacyjne z bardzo silnymi efektami); B – dowody o umiarkowanej jakości pochodzące z badań randomizowanych, które cechują się poważnymi wadami w prowadzeniu badań, spójnością, pośredniością, niedokładnymi szacunkami, błędami w raportowaniu lub pewną kombinacją tych ograniczeń, lub z innych projektów badawczych o szczególnej sile; C – dowody niskiej jakości pochodzące z badań obserwacyjnych lub z kontrolowanych badań z kilkoma bardzo poważnymi ograniczeniami; D – dowody opierające się wyłącznie na opisach przypadków lub opiniach ekspertów.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Konflikt interesów: brak, wszyscy autorzy złożyli deklaracje interesów na każdym posiedzeniu komitetu zgodnie z polityką BTS Guideline Development.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>
AST-IDCOP 2019 (USA)	<p>Wirus cytomegalii u biorców przeszczepów narządów mięsnych — wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Transplantacyjnego - Społeczność Praktyków Chorób Zakaźnych</p> <p>Definicje przyjęte w wytycznych</p> <ul style="list-style-type: none"> Niereagująca infekcja CMV – wzrost stężenia DNA wirusa CMV lub antygenemii (tj. wzrost stężenia DNA wirusa CMV we krwi o $>1 \log_{10}$ między szczytowym obciążeniem wirusem w pierwszym tygodniu, a szczytowym obciążeniem wirusem po 2 tygodniach lub później) po co najmniej 2 tygodniach odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej; utrzymywanie się ładunku wirusowego (na tym samym poziomie lub wyższym niż szczytowy ładunek wirusowy w ciągu 1 tygodnia, ale ze wzrostem miana DNA CMV $<1 \log_{10}$) po co najmniej 2 tygodniach odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej. Niereagująca choroba CMV – pogorszenie objawów lub progresja do choroby narządów końcowych po co najmniej 2 tygodniach odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej; brak poprawy objawów klinicznych po co najmniej 2 tygodniach odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej. Oporne zakażenie CMV – obecność genetycznej zmiany wirusa, która powoduje zmniejszoną wrażliwość na jeden lub więcej leków przeciwwirusowych. <p>Szczegółowe zalecenia dotyczące CMV opornego na gancyklowir</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów, u których rozwinęła się niereagująca na leczenie infekcja lub choroba CMV po długotrwałym narażeniu na leki przeciwwirusowe oraz u tych, u których nie nastąpiła poprawa po co najmniej dwóch tygodniach odpowiednio dawkowanego leczenia przeciwwirusowego, należy podejrzewać obecność wirusa niereagującego na leki (silna, umiarkowany). Badania genotypowe w celu wykrycia mutacji UL97 należy wykonać u pacjentów, u których podejrzewa się oporność na gancyklowir, a analizę mutacji UL54 należy wykonać u pacjentów, u których podejrzewa się oporność na gancyklowir, foskarnet i cydofowir. Jest to metoda preferowana w stosunku do badań oporności fenotypowej (silna, umiarkowany do wysoki). <ul style="list-style-type: none"> Badanie genotypowe w celu wykrycia mutacji w genie UL56, a rzadziej w genie UL51/UL89, należy wykonać w przypadku podejrzenia oporności na letermowir (silna, niski). Zaleca się ostrożne zmniejszanie immunosupresji u pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem CMV i chorobą CMV (silna, umiarkowany). <ul style="list-style-type: none"> Zmiana schematu leczenia na leczenie zawierające syrolimus może być opcją ze względu na doniesienia o niższym ryzyku choroby CMV u pacjentów otrzymujących inhibitory mTOR (słaba, umiarkowany). Opcje leczenia empirycznego podejrzewanej opornej choroby CMV obejmują wysokie dawki dożylnego gancyklowiru (do 10 mg/kg co 12 godzin, dostosowane nerkowo) lub foskarnet (słaba, niski do umiarkowany). Ostateczne leczenie przeciwwirusowe powinno być ukierunkowane na wyniki badań genotypowych (silna, umiarkowany do wysoki). <ul style="list-style-type: none"> Inne opcje terapeutyczne to cydofowir (słaba, niski), badania kliniczne z udziałem pacjentów (np. leczenie maribawirem choroby niereagującej i opornego CMV) (silna, niski) i letermowir stosowany poza wskazaniami (słaba, bardzo niski). Immunoglobulina CMV lub IVIg może być stosowana jako uzupełnienie leków przeciwwirusowych u biorców przeszczepów z oporną na leczenie CMV chorobą (słaba, niski). Jeżeli jest to możliwe, można rozważyć adopcyjny transfer specyficznych dla CMV komórek T w leczeniu opornego i odpornego CMV (słaba, niski), ale konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań w kontrolowanych badaniach klinicznych. <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: rekomendacja silna lub słaba; poziom dowodów od wysoki do bardzo niski.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: RRR otrzymał grant badawczy (środki przyznane instytucji) od Roche and Shire i zasiada w zarządzie ds. monitorowania danych i bezpieczeństwa w firmie Novartis. AH otrzymał wsparcie badawcze od Roche, Qiagen, Astellas i Merck; pełni funkcję konsultanta w Astellas i Qiagen; otrzymał honorarium za wystąpienia od Merck, Astellas i Shire.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie podano.</i></p>

Skróty: ASTCT – American Society for Transplantation and Cellular Therapy; AST-IDCOP - American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice; BTS – British Transplantation Society; CMV – wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); ECIL - European Conference on Infections in Leukaemia; ESCMID - European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; FDA – Food and Drug Administration; FK/FD – farmakokinetyczny/farmakodynamiczny; GCV – gancyklowir (ang. ganciclovir); HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PTT – Polskie Towarzystwo Transplantacyjne; R/R – niereagujący/oporny (ang. resistant/refractory); SOT - przeszczepienie narządu litego (ang. solid organ transplantation).

W przypadku populacji pacjentów po przeszczepieniu narządu litego (SOT) z występującą opornością na gancyklowir zgodnie z treścią polskich wytycznych PTT 2024 należy rozpocząć leczenie maribawirem lub foskarnetem, ewentualnie cydofowirem. Zgodnie z brytyjskimi wytycznymi BTS 2022 u pacjentów z podejrzeniem oporności na gancyklowir należy rozważyć zamianę walgancyklowiru (lub gancyklowiru) na doustny maribawir stosowany przez 8 tygodni, a u pacjentów z udowodnioną opornością na gancyklowir należy przerwać stosowanie walgancyklowiru (lub gancyklowiru), zaproponować doustne podawanie maribawiru

przez 8 tygodni lub dożylny foskarnet przez co najmniej 3 tygodnie. Przy czym czas trwania leczenia może wymagać zindywidualizowanego podejścia na podstawie cech klinicznych.

Natomiast wytyczne AST-IDCOP 2019 w ramach zalecanych opcji leczenia podejrzewanej odpornej choroby CMV rekomendują wysokie dawki dożylnego gancyklowiru (do 10 mg/kg co 12 godzin, dostosowane nerkowo) lub foskarnet, przy czym ostateczne leczenie przeciwwirusowe powinno być ukierunkowane na wyniki badań genotypowych. Jako alternatywne opcje terapeutyczne przyjmuje się cydofowir, badania kliniczne z udziałem pacjentów, w tym leczenie maribawirem opornego CMV oraz letermowir stosowany poza wskazaniami.

W przypadku populacji pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) zgodnie z wytycznymi ASTCT 2021 oraz ECIL-7 2019 wybór leków przeciwwirusowych powinien być zindywidualizowany na podstawie kombinacji znanych lub podejrzewanych mutacji genotypu oporności, wcześniejszej ekspozycji na lek i akceptowalnego profilu toksyczności. W przypadku klinicznego podejrzenia oporności CMV wytyczne ASTCT 2021 zalecają zmianę klasy leków, potwierdzenie mutacji oporności genotypowej i zmniejszenie immunosupresji, jeśli jest to możliwe.

Zgodnie z wytycznymi ASTCT 2021 w przypadku wykrycia mutacji oporności UL97 na wysokim poziomie zaleca się zmianę gancyklowiru na foskarnet. Jednakże pewne mutacje oporności UL97 na niskim poziomie (M460I, C592G, L595W) są zazwyczaj możliwe do opanowania przy zastosowaniu wyższych dawek gancyklowiru (7,5-10 mg/kg co 12 godzin). Mutacje obejmujące polimerazę UL54 mogą wskazywać na oporność na foskarnet lub oporność krzyżową na gancyklowir, foskarnet i cydofowir i jeśli to możliwe należy szukać specjalnego dostępu lub badań klinicznych dla badanych środków przeciwwirusowych, w tym maribawiru.

3.4.1. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 8 ekspertów klinicznych oraz 1 stowarzyszenia pacjentów. Do dnia publikacji AWA otrzymano 4 opinie, 3 od ekspertów klinicznych oraz 1 od stowarzyszenia pacjentów, które spełniały kryteria dot. konfliktów interesów.

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 7. Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe

Istotny klinicznie punkt końcowy	Minimalna różnica odczuwalna przez chorego
prof. dr hab. Michał Grąt Konsultant Krajowy w dz. transplantologii klinicznej	
Ustąpienie objawów Eliminacja wirerii	Brak wzrostu liczby kopii wirusa
dr n. med. Kazimierz Hałaburda Kierownik Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych	
Zakażenie CMV, w szczególności oporne na leczenie dostępnymi lekami przeciwwirusowymi, może prowadzić do zapalenia płuc, zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego (i zespołu złego wchłaniania), niewydolności szpiku kostnego i wtórnych do niej powikłań (niedokrwistość i małopłytkowość wymagające przetaczania składników krwi oraz wtórne zakażenia bakteryjne i grzybicze), choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi i przyspieszać odrzucanie narządów unaczynionych. Oporne na leczenie zakażenie CMV jest stanem zagrożenia życia i obarczone jest wysoką śmiertelnością (od 25% po przeszczepieniu nerki do 70% po transplantacjach komórek krwiotwórczych)	
prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby Pomorski Uniwersytet Medyczny	
1. Zakażenie CMV (postać wiremiczna) 2. Choroba CMV (postać inwazyjna)	1. Bezobjawowa lub skąpoobjawowa; (gorączka, bóle mięśni i stawów, osłabienie); odchylenia w badaniach laboratoryjnych – małopłytkowość, względna limfocytoza, wzrost aktywności ALT/AST, wiremia CMV, badana przy pomocy ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR) 2. Gorączka, zapalenie błony śluzowej p.pok. (biegunka krwotoczna), zapalenie wątroby, trzustki, śródmiąższowe zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie siatkówki do ślepoty włącznie, zapalenie mózgu

Technologie opcjonalne wskazane przez ekspertów klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Wskazanie	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii			
prof. dr hab. Michał Grąt Konsultant Krajowy w dz. transplantologii klinicznej						
Dorośli pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) , u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	Postępowanie indywidualne – gancyklowir w wysokich dawkach, immunoglobulina	100%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Omawiane leczenie dotyczy zakażeń opornych na inne leczenie
Dorośli pacjenci po przeszczepieniu narządu litego (SOT) , u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	Postępowanie indywidualne – gancyklowir w wysokich dawkach, immunoglobulina	100%	0%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Omawiane leczenie dotyczy zakażeń opornych na inne leczenie
dr n. med. Kazimierz Hałaburda Kierownik Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych						
Dorośli pacjenci po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) , u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV	<i>gancyklowir</i>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1360 PLN /tydzień dla chorego o masie 75 kg
	<i>walgancyklowir</i>			■	<input type="checkbox"/>	210 PLN /tydzień; dawkowanie niezależne od masy ciała

niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	<i>foskarnet</i>			<input type="checkbox"/>	■	10206 PLN /tydzień dla chorego o m.c. 75 kg
	<i>cydofowir</i>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3836 PLN /tydzień dla chorego o m.c. 75 kg
Dorośli pacjenci po przeszczepieniu narządu litego (SOT) , u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	<i>gancyklowir</i>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1360 PLN /tydzień dla chorego o masie 75 kg
	<i>walgancyklowir</i>			■	<input type="checkbox"/>	210 PLN /tydzień; dawkowanie niezależne od masy ciała
	<i>foskarnet</i>			<input type="checkbox"/>	■	10206 PLN /tydzień dla chorego o m.c. 75 kg
	<i>foskarnet</i>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3836 PLN /tydzień dla chorego o m.c. 75 kg
prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz-Syczewska						
Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby Pomorski Uniwersytet Medyczny						
Dorośli pacjenci po przeszczepieniu narządu litego (SOT) , u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV niereagująca (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet. spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego PL*	<i>gancyklowir</i>	60% łącznie	20% łącznie	■	■	Obecnie w praktyce stosuje się dwa leki w leczeniu CMV – postać dożylna (gancyklowir) i doustna (walgancyklowir)
	<i>walgancyklowir</i>			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	-
	Immunoglobulina anty-CMV	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Stosowany w profilaktyce zakażenia CMV
	Cydofowir/ foskarnet	-	-	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Niestosowany z uwagi na toksyczność

PL –program lekowy

*Szczegółowe kryteria kwalifikacji przedstawiono w projekcie programu lekowego

Ekspert dr n. med. Kazimierz Hałaburda Kierownik Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych dodatkowo zamieścił w formularzu następującą opinię:

„Zgodnie z zaleceniami leczenie reaktywacji/zakażenia CMV rozpoczyna się od walgancyklowiru (prolek gancyklowiru, lek doustny, możliwy do stosowania ambulatoryjnego, refundowany) lub gancyklowiru jeśli jest konieczne leczenie dożylnie (zaburzenia wchłaniania z przewodu pokarmowego, zły stan ogólny pacjenta lub np. bardzo nasiloną replikację wirusa). W każdym przypadku, jeśli to jest możliwe, w pierwszej linii leczenia jest preferowany lek doustny, czyli walgancyklowir. W rzadkich przypadkach u chorych wyjściowo z głęboką neutropenią bywa stosowany foskarnet.

W razie stwierdzenia oporności zakażenia/reaktywacji CMV na leczenie walgancyklowirem lub gancyklowirem w II-giej linii leczenia zalecane jest stosowanie foskarnetu. Dlatego w sytuacji oporności na leczenie ten lek można uznać za najskuteczniejszy z aktualnie stosowanych.

Cydofowir jest stosowany rzadko, zwykle w 3-ciej linii leczenia u chorych, u których nieskutecznie stosowano wcześniej zarówno wal/gancyklowir jak i foskarnet. Jest to spowodowane stosunkowo najmniejszą liczbą danych literaturowych wskazujących na skuteczność takiego postępowania. Ponadto lek jest stosowany na podstawie dopuszczenia do obrotu (pozwolenie czasowe) i wymaga kojarzenia z probenecydem (lek na import docelowy) w celu zmniejszenia ryzyka niewydolności nerek.

Czas leczenia powyższymi lekami wynosi zazwyczaj 4 tygodnie (2 tygodnie tzw. leczenia indukującego, a po negatywizacji replikacji CMV, kolejne 2 tygodnie leczenia podtrzymującego).

Leczenie wal/gancyklowirem często powoduje działania niepożądane w postaci neutropenii lub pancytopenii, natomiast leczenie foskarnetem i cydofowirem – niewydolność nerek.

Należy zauważyć, że spośród wymienionych leków jedynie gancyklowir w charakterystyce produktu leczniczego posiada wskazania do stosowania u chorych w immunosupresji oraz w leczeniu wyprzedzającym po transplantacji narządu unaczynionego (nie po przeszczepieniu szpiku/komórek krwiotwórczych). Zatem w większości leki te stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi.”

Odpowiedzi ekspertów na pozostałe pytania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Odpowiedzi ekspertów klinicznych na pozostałe pytania

Pytanie	prof. dr hab Michał Grał Konsultant Krajowy w dz. transplantologii klinicznej	dr n. med. Kazimierz Hałaburda Kierownik Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych	prof. dr hab. n. med. Marta Wawrzynowicz- Syczewska Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych, Hepatologii i Transplantacji Wątroby Pomorski Uniwersytet Medyczny
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Brak skutecznego leczenia w przypadku zakażenia opornego na gancyklowir, cydofowir i foskarnet – stosowane indywidualne podejście z wykorzystaniem metod o braku pewnych dowodów na skuteczność – gancyklowir w zwiększonych dawkach, immunoglobulina.</i>	<i>Brak skuteczności wal-/gancyklowiru u chorych z zakażeniem CMV powoduje obecnie konieczność hospitalizacji pacjentów w celu terapii lekami dożylnymi. Częste działania niepożądane opisane powyżej.</i>	- Okresowy brak na rynku leku walgancyklowiru (refundowany jedynie produkt firmy Accord). - Brak możliwości oznaczenia oporności wirusologicznej na gancyklowir/walgancyklowir. - mielotoksyczność leków.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<i>Refundacja oznaczeń ilościowych CMV DNA w AOS w ramach Porady Transplantacyjnej; wprowadzenie możliwości oznaczania mutacji CMV związanych z opornością na leczenie przeciwwirusowe; wprowadzenie monitorowania immunologicznego (limfocyty T).</i>	<i>Udostępnienie doustnego leku, w leczeniu II-giej linii u chorych z opornością na leczenie I-szej linii byłoby korzystnym rozwiązaniem, umożliwiającym leczenie ambulatoryjne i uniknięcie konieczności długotrwałej (zwykle 4-ro tygodniowej) hospitalizacji i konieczności zakładania wkłucia centralnego (ryzyko odcewnikowych zakażeń bakteryjnych) wymaganego do leczenia foskarnetem.</i>	Refundowany dostęp do tabletek walgancyklowiru innych firm (Ceglar, Valcyte). Przeciwdziałanie drenażowi polskiego rynku z leków kosztownych.
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>W związku z korzystnym profilem działań niepożądanych w porównaniu do gancyklowiru (zdecydowanie mniejsze ryzyko leukopenii) nadużywanie leku w przypadku braku wskazań. Opisywane są również mutacje na maribawir, w związku z czym szerokie zastosowanie może prowadzić do spadku skuteczności leczenia.</i>	Konieczność.	Zbyt szerokie definiowanie populacji docelowej.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>W związku z korzystnym profilem działań niepożądanych w porównaniu do gancyklowiru (zdecydowanie mniejsze ryzyko leukopenii) nadużywanie leku w przypadku braku wskazań.</i>	a. Postępowanie zgodne z kryteriami włączenia do programu lekowego bardzo ogranicza możliwość nadużyć. Wśród kryteriów włączenia sformułowanie „4.2) w opinii lekarza prowadzącego brak poprawy lub nasilenie objawów narządowych u pacjentów po SOT z rozpoznaną w badaniu histologicznym narządową postacią CMV, mogącą prowadzić do utraty przeszczepionego narządu przy jednoczesnym braku spadku wiremii CMV o co najmniej 1 log po co najmniej 21 dniach terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem lub foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym 21 dniowym okresie dopuszcza się stosowanie sekwencyjne w/w leków)” pozwala na elastyczną interpretację sytuacji klinicznej.	Stosowanie maribawir jako leku pierwszego rzutu albo zbyt pośpieszne włączanie w terapii II rzutu.

<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Nie, leczenie do wykorzystania w każdym przypadku opornego na inne leczenie CMV przy założeniu spełnienia kryteriów kwalifikacji</p>	<p><i>Pomimo braku danych z piśmiennictwa wynikających z badań klinicznych (tylko pojedyncze opisy przypadków) populacją pacjentów, która mogłaby skorzystać z ocenianej technologii są chorzy po transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych z cytomegalowirusowym zapaleniem płuc. Jest to populacja bardzo niewielka (maksymalnie kilkanaście osób rocznie w całym kraju) z bardzo złym rokowaniem. Są to chorzy u których zwykle występują równocześnie powikłania w postaci pancytopenii lub neutropenii z często towarzyszącą niewydolnością nerek. Dlatego stosowanie u nich gancyklowiru lub foscarnetu jest często problematyczne ze względu na działania niepożądane ww. leków. <u>Wobec powyższego w kryteriach kwalifikacji proponowałbym dopisać „lub 4.3) z nowym lub utrzymującym się cytomegalowirusowym zapaleniem płuc po transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych potwierdzonym wykryciem CMV DNA w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL) pomimo leczenia przeciwwirusowego przez okres co najmniej 7-14 dni gancyklowirem, foscarnetem lub cydofowirem (w ocenianym okresie leki mogą być stosowane sekwencyjnie), nawet w przypadku obniżenia się wiremii CMV o więcej niż 1 log w stosunku do wartości wyjściowej.”</u> Replikacja CMV dokonuje się w tkankach, a wiremia oznaczana w krwi może nie odzwierciedlać nasilenia procesu chorobowego. Utrzymujące się cytomegalowirusowe zapalenie płuc, nieodpowiadające klinicznie na stosowane leczenie jest stanem zagrożenia życia. Może być spowodowane opornością na leczenie nawet w przypadku obniżenia się wiremii więcej niż o 1 log w stosunku do wartości wyjściowej.</i></p>	<p>Biorcy krwiotwórczych komórek macierzystych i spośród SOT – biorcy serca i płuc.</p>
<p>Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</p>	<p>Chorzy z inwazyjną tkankową chorobą CMV dotyczącą OUN.</p>	<p>Część chorych nie odpowie na leczenie, jednak założenia programu lekowego stawiają wymóg oceny skuteczności leczenia w określonych punktach czasowych i wyłączenia z niego chorych nie odpowiadających na leczenie. Nie można z góry przewidzieć jacy chorzy nie zareagują w pożądanym sposób na terapię. Ze względu na nieprzenikanie leku przez barierę krew-mózg nie nadaje się on dla pacjentów z klinicznymi cechami zapalenia siatkówki lub mózgu spowodowanymi cytomegalowirusem.</p>	<p>Dużą rzadkością jest zakażenie CMV nieodpowiadające na leczenie wśród biorców wątroby i nerek.</p>

<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie całkowicie lub częściowo zastąpiona przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wnioskowanym wskazaniu (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy).</p>	<p><i>Leczenie powinno zastąpić indywidualne podejście do leczenia chorych z opornym na inne leki przeciwwirusowe zakażeniem CMV, najprawdopodobniej zastąpi również leczenie cydofowirem i foskarnetem</i></p>	<p><i>Leczenie foskarnetem w II-giej linii leczenia.</i></p>	<p><i>Maribawir powinien całkowicie zastąpić leczenie foskarnetem i cidofowirem</i></p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia:</p> <p>a) powinna być finansowana ze środków publicznych;</p>	<p><i>Skuteczność leczenia opornego zakażenia CMV przy braku alternatywy.</i></p>	<p><i>Wnioskowana technologia umożliwi większości chorym leczenie w warunkach ambulatoryjnych. Ponadto jak wynika z rezultatów badania randomizowanego III fazy jej skuteczność jest lepsza niż inna terapia z wyboru badacza (valgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir). Wnioskowana technologia powoduje mniej działań niepożądanych niż leczenie wal/gancyklowirem i foskarnetem, rzadziej prowadząc do konieczności zaprzestania leczenia z tych powodów. (Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial; Avery RK et al; Clin Infect Dis; 2022 Sep 10;75(4):690-701. doi: 10.1093/cid/ciab988.) Wnioskowana technologia stanowiłaby dodatkową opcję leczniczą dotychczas praktycznie niedostępną w Polsce. Byłaby ona szczególnie wartościowa dla chorych, u których ze względu na neutropenię lub niewydolność nerek nie można stosować wal/gancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru.</i></p>	<p><i>Koszty leku przekraczają możliwości zakupu ze środków własnych ośrodków transplantacyjnych, a tym bardziej ze środków własnych pacjenta. Stosowanie w ramach programu lekowego zapewni kwalifikowanie pacjentów do terapii maribawirem zgodnie z przyjętymi założeniami i wyeliminuje dowolność jego stosowania.</i></p>
<p>Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których w omawianym wskazaniu wnioskowana technologia:</p> <p>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.</p>	<p>-</p>	<p><i>Przeszkodą w stosowaniu leczenia może być wysoki jednostkowy koszt terapii. Jednak wg moich szacunków rocznie stosunkowo niewielu pacjentów (biorąc pod uwagę liczby przeprowadzanych transplantacji) będzie wymagać wnioskowanej terapii, jeśli ściśle zostaną zachowane kryteria włączenia/wyłączenia zapisane w propozycji programu lekowego.</i></p>	<p>-</p>

<p>Proszę wskazać ścieżkę leczenia u pacjentów w omawianym wskazaniu, tj. dorosłych pacjentów, u których wystąpiło zakażenie CMV i (lub) choroba wywołana CMV po przeszczepieniu HSCT lub SOT, nieodpowiadających na standardowe leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, cydofowirem lub foskarnetem.</p>	<p>Obecnie stosuje się indywidualne podejście o braku ugruntowanej w dowodach naukowych skuteczności – gancyklowir w zwiększonych dawkach, modyfikacja leczenia immunosupresyjnego, zastosowanie immunoglobuliny</p>	<p>Ścieżkę leczenia opisano w p.1 pod tabelą.</p>	<p>Brak spadku wirerii CMV w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1 log po co najmniej 14 dniach terapii wymienionymi lekami (niektóre ośrodki proponują brak efektu po 4 tygodniach – do dyskusji).</p>
<p>Proszę wskazać jaką terapia w Polsce jest stosowana w ramach I linii leczenia zakażenia CMV u pacjentów po przeszczepieniu HSCT lub SOT?</p>	<p>Gancyklowir</p>	<p>Najczęściej walgancyklowir, rzadziej gancyklowir. U chorych z neutropenią bywa stosowany foskarnet, lecz jest to lek rzadko stosowany w I linii leczenia</p>	<p>Lek doustny walgancyklowir. Lek dożylny gancyklowir.</p>
<p>Czy w ramach II linii leczenia może być stosowana terapia, którą pacjent otrzymał w ramach I linii leczenia? Jeżeli tak, to proszę wskazać, w jakich sytuacjach stosuje się taką terapię?</p>	<p>Zwiększenie dawki gancyklowiru w przypadku opornego zakażenia.</p>	<p>Jeśli w I linii leczenia stosowano walgancyklowir (doustny prolek gancyklowiru), a istnieją przesłanki, że chory ma zaburzenia wchłaniania lub nie przestrzegał zalecanego stosowania leku w warunkach ambulatoryjnych, można podjąć próbę leczenia dożylnym gancyklowirem w warunkach szpitalnych. Takie sytuacje mają jednak miejsce sporadycznie. W innych przypadkach w II linii nie stosuje się tej samej terapii, która była używana w I linii.</p>	<p>Foskarnet lub cydofowir sekwencyjnie z walgancyklowirem lub gancyklowirem przy braku efektu powyższych.</p>

<p>Proszę wskazać postępowanie terapeutyczne w przypadku wyczerpania przez chorych w omawianym stanie klinicznym wszystkich możliwości leczenia.</p>	<p>Leczenie objawowe.</p>	<p>Standardowo stosuje się leczenie sekwencyjne (tj. wal/gancyklowir, następnie foskarnet i dalej cydofowir). W przypadku braku skuteczności takiego postępowania niekiedy próbuje się leczenia skojarzonego (np. gancyklowir z foskarnetem) choć brak jest badań oceniających taką terapię. W przypadkach wyczerpania możliwości standardowego leczenia można również próbować terapii letermowirem poza wskazaniami rejestracyjnymi. Istnieją nieliczne dane literaturowe wskazujące na około 50% skuteczność takiego postępowania. Leczenie to jest szczególnie utrudnione ze względu na wysoki koszt i brak finansowania w tym wskazaniu (letermowir jest refundowany w programie lekowym w profilaktyce CMV u seropozytywnych chorych poddawanych transplantacjom alogenicznych komórek krwiotwórczych). U chorych słabo odpowiadających lub nieodpowiadających na standardowe leczenie niekiedy stosuje się ludzką immunoglobulinę wzbogaconą o specyficzne przeciwciała anty-CMV (Megalotect CP, Biotest), jednak dane literaturowe wskazują na zmienną skuteczność takiego postępowania. Ponadto ten produkt krwiopochodny nie jest refundowany i wg chpl jest wskazany w profilaktyce zakażenia CMV w połączeniu ze standardowym lekiem (wal/gancyklowirem).</p>	<p>Obecnie brak takich możliwości.</p>
<p>Czy aktualnie w Polsce możliwe jest wykonanie analizy genotypowej celem wykrycia ewentualnych mutacji w genach kodujących białka CMV powodujących oporność na leczenie przeciwwirusowe?</p>	<p>Nie</p>	<p>Nie jest to możliwe.</p>	<p>Jest to technicznie możliwe, ale nie umiem wskazać laboratorium wirusologicznego w Polsce, które mogłoby wykonywać te badania w zakresie innym niż naukowy.</p>

<p>W jaki sposób w praktyce klinicznej diagnozuje się zakażenie CMV? W ramach opisu metod proszę jednocześnie wskazać referencyjne poziomy/wyniki potwierdzające występowanie zakażenia CMV u chorego.</p>	<p><i>Ilościowe oznaczenie wiremii, nie ma powszechnie przyjętego poziomu referencyjnego. Uznaje się, że rozpoznawanie zakażenia CMV testami o dużej czułości.</i></p>	<p><i>Standardowo oznacza się CMV DNA we krwi pełnej lub osoczu (zależnie od metody w danym laboratorium, preferowane są metody pozwalające na oznaczanie we krwi pełnej). Za dodani wynik uznaje się wykrycie określonej liczby jednostek międzynarodowych na mL (IU/mL). Wartość liczbowa uznawana za wynik dodatni jest zmienna, zależnie od producenta testu i zazwyczaj mieści się w granicach 540-910 IU/mL.</i></p> <p><i>Należy zwrócić uwagę, że uzyskanie dodatniego pojedynczego wyniku oznaczenia CMV DNA, nie zawsze wymaga natychmiastowego wdrożenia leczenia. Dotyczy to szczególnie sytuacji kiedy wykrywa się replikację na niskim poziomie. W takich sytuacjach oznacza się CMV DNA kolejny raz i zależnie od uzyskanego wyniku (ujemny, dodatni lub dodatni wyższy niż poprzedni) podejmuje się decyzję dotyczącą terapii. Ponadto najczęściej stosuje się tzw. leczenie wyprzedzające polegające na stosowaniu odpowiedniego leku z powodu wykrycia CMV DNA, wówczas kiedy nie ma jeszcze klinicznych objawów choroby cytomegalowirusowej. Trzeba podkreślić, że nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących poziomu replikacji (ładunku CMV DNA określonego liczbowo), od którego koniecznie należy rozpocząć leczenie. Decyzje terapeutyczne w tym zakresie są również warunkowane intensywnością równoległego leczenia immunosupresyjnego.</i></p>	<p><i>Obecnie do diagnozowania zakażenia CMV stosuje się oznaczanie antygenemii pp65 techniką immunofluorescencyjną w leukocytach krwi obwodowej lub (coraz częściej) monitorowanie wiremii > 910 IU/ml lub równoważnik w kopiach/ml.</i></p> <p><i>Niektóre ośrodki transplantacyjne przyjmują 1000 kopii/ml CMV za wskazanie do leczenia.</i></p>
<p>W jaki sposób aktualnie finansowane są w Polsce substancje czynne gancyklowir, foskarnet i cydofowir, które zgodnie z zapisami kryteriów kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego, pacjenci powinni stosować przed rozpoczęciem terapii za pomocą maribawiru?</p>	<p><i>Są stosowane w leczeniu szpitalnym.</i></p>	<p><i>Leki te nie są odrębnie finansowane w leczeniu szpitalnym. Jedynie walgancyklowir jest dostępny na receptę w aptekach otwartych za opłatą ryczałtową dla chorych leczonych ambulatoryjnie.</i></p>	<p><i>Finansowanie w ramach katalogu procedur transplantacyjnych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</i></p>

<p>Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?</p>	<p><i>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych (Warszawa, 2024) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-931.) Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, Hubacek P, Navarro D, Cordonnier C, Ward KN; 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). Lancet Infect Dis. 2019 Aug;19(8):e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Clin Transplant. 2019 Sep;33(9):e13512. doi: 10.1111/ctr.13512. Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, Wu J, Sundberg AK, Fournier M; SOLSTICE Trial Investigators. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis. 2022 Sep 10;75(4):690-701. Baron C., Forconi C. and Lebranchou Y.: Revisiting the effects of CMV on long-term transplant outcome. Curr Opin org Transplant 2010, 15, 492-498. Chemaly RF, Chou S, Einsele H, Griffiths P, Avery R, Razonable RR, Mullane KM, Kotton C, Lundgren J, Komatsu TE, Lischka P, Josephson F, Douglas CM, Umeh O, Miller V, Ljungman P; Resistant Definitions Working Group of the Cytomegalovirus Drug Development Forum. Definitions of Resistant and Refractory Cytomegalovirus Infection and Disease in Transplant Recipients for Use in Clinical Trials. Clin Infect Dis. 2019 Apr 8;68(8):1420-1426. Gracia-Ahufinger I, Gutiérrez-Aroca J, Cordero E, Vidal E, Cantisán S, del Castillo D, Martín-Gandul C, Rivero A, Torre-Cisneros J. Use of high-dose ganciclovir for the treatment of cytomegalovirus replication in solid organ transplant patients with ganciclovir resistance-</i></p>	<p>Wyniki III fazy badania SOLSTICE dla maribawir.</p>
--	---	--

	<p><i>inducing mutations. Transplantation. 2013 Apr 27;95(8):1015-20. Grossi PA, Kamar N, Saliba F, Baldanti F, Aguado JM, Gottlieb J, et al. Cytomegalovirus management in solid organ transplant recipients: a pre-COVID-19 survey from the working group of the European Society for organ transplantation. Transpl Int Society for organ transplantation. Transpl Int. 2022;35:10332. Kotton CN, Kamar N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. Infect Dis Ther. 2023 Feb;12(2):333-342. Kotton CN, Kamar N. New Insights on CMV Management in Solid Organ Transplant Patients: Prevention, Treatment, and Management of Resistant/Refractory Disease. Infect Dis Ther. 2023 Feb;12(2):333-342.</i></p>		
<p>Proszę również o odpowiedź na dodatkowe pytanie w zakresie treści proponowanego programu lekowego przedstawione poniżej: Czy sposób oceny skuteczności leczenia terapii wnioskowanym lekiem, wraz z zasadnością następnego wyłączenia pacjentów na skutek niespełnienia kryteriów oceny skuteczności wskazanych w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia (patrz załącznik), jest właściwy? Jeśli nie, proszę wskazać sugerowane kryteria oceny skuteczności leczenia.</p>	<p><i>W mojej opinii zaproponowany sposób jest właściwy. Można rozważyć zamianę zmniejszenia wiremii CMV o 1 log na 0.5 log, gdyż taka wartość jest uznawana za dolną granicę zmian o znaczeniu klinicznym zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi (Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-931.)</i></p>	<p><i>Z uwzględnieniem uwag w powyższej tabeli, kryteria wyłączenia pacjentów z programu są właściwe.</i></p>	<p><i>Ocena skuteczności leczenia powinna również uwzględniać objawy kliniczne. Za kryterium skuteczności należy przyjąć ustąpienie/poprawę objawów choroby cytomegalowirusowej, które występowały na początku zakażenia, pomimo nieosiągnięcia kryterium ustąpienia/spadku wiremii.</i></p> <p><i>Za skuteczne należy uznać leczenie, jeżeli w jego trakcie nie pojawiły się objawy cytomegalii/ zespołu cytomegalii u pacjentów bezobjawowych podczas oceny początkowej.</i></p>

Inne uwagi	-	<p><u>Ważne!</u> U chorych po transplantacjach alogenicznych komórek krwiotwórczych może istnieć konieczność leczenia wnioskowanym lekiem w okresie wczesnym po transplantacji (do 30 doby) lub w trakcie hospitalizacji związanej z transplantacją. Dlatego powinna istnieć <u>możliwość sumowania</u> wnioskowanej terapii <u>z procedurą transplantacyjną</u> u tych pacjentów (S22 lub S23).</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reekie J, Khurana MP, Lodding IP, Ekenberg C, Gustafsson F, Helleberg M, Mocroft A, Perch M, Rasmussen A, Sørensen SS, Lundgren J. (2020) 1079. The Risk of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Recurrence Among Solid Organ Transplant Recipients. Open Forum Infect Dis 7(Suppl 1):S567—S568. 2. Serrano-Alonso M, Guillen-Grima F, Martin-Moreno P, Rabago G, Manrique J, Garcia-Del-Barrio M, Reina G, Torre-Cisneros J, Fernandez-Alonso M, Herrero JI. (2018) Reduction in mortality associated with secondary cytomegalovirus prophylaxis after solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 20(3):e12873. 3. Hensler D, Richardson CL, Brown J, Tseng C, DeCamp PJ, Yang A, Pawlowski A, Ho B, Ison MG. (2018) Impact of electronic health record-based, pharmacist-driven valganciclovir dose optimization in solid organ transplant recipients. Transpl Infect Dis 20(2):e12849. 4. Nagai S, Mangus RS, Anderson E, Ekser B, Kubal CA, Fridell JA, Tector AJ. (2016) Cytomegalovirus Infection After Intestinal/Multivisceral Transplantation: A Single-Center Experience With 210 Cases. Transplantation 100(2):451-460 5. Jaamei N, Koutsokera A, Pasquier J, Mombelli M, Meylan P, Pascual M, Aubert J-D, Manuel O. (2018) Clinical significance of post-prophylaxis cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. Transpl Infect Dis 20(4):e12893 6. Lollinga WT, Rurenga-Gard L, Doesum W van, Bergen R van, Diepstra A, Vonk JM, Riezebos-Brilman A, Niesters HGM, Son WJ van, Born J van den, Sanders J-S. (2017) High human cytomegalovirus DNAemia early post-transplantation associates with irreversible and progressive loss of renal function - a retrospective study. Transpl Int 30(8):817-826 7. Mahr S. CMV complications after heart transplantation - a single center analysis. 8. Rittá M, Costa C, Sidoti F, Ballocco C, Ranghino A, Messina M, Biancone L, Cavallo R. (2015) Pre-transplant assessment of CMV-specific immune response by Elispot assay in kidney transplant recipients. New Microbiol 38(3):329-335 9. Strakosha A, Pasko N, Giri V. (2017) Cytomegalovirus infection in renal transplant recipient. Transplant International 30(S2):494-5.
------------	---	---	---

			<p>10. Molina-Ortega A, Martin-Gandul C, Mena-Romo JD, Rodriguez-Hernandez MJ, Sufier M, Bernal C, Sánchez M, Sánchez-Céspedes J, Pérez Romero P, Cordero E. (2019) Impact of pretransplant CMV-specific T-cell immune response in the control of CMV infection after solid organ transplantation: a prospective cohort study. <i>Clin Microbiol Infect</i> 25(6):75</p> <p>11. Durante-Mangoni E, Andini R, Pinto D, Iossa D, Molaro R, Agrusta F, Casillo R, Grimaldi M, Utili R. (2015) Effect of the immunosuppressive regimen on the incidence of cytomegalovirus infection in 378 heart transplant recipients: A single centre, prospective cohort study. <i>J Clin Virol</i> 68:37—42.</p> <p>12. Jaamei N, Koutsokera A, Pasquier J, Mombelli M, Meylan P, Pascual M, Aubert J-D, Manuel O. (2018) Clinical significance of post-prophylaxis cytomegalovirus infection in lung transplant recipients. <i>Transpl Infect Dis</i> 20(4):e12893</p> <p>13. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, Limaye AP. (2017) Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. <i>Clin Infect Dis</i> 65(1):57-63.</p> <p>14. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, Limaye AP. (2017) Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. <i>Clin Infect Dis</i> 65(1):57-63</p> <p>Nagai S, Mangus RS, Anderson E, Ekser B, Kubal CA, Fridell JA, Tector AJ. (2016) Cytomegalovirus Infection After Intestinal/Multivisceral Transplantation: A Single-Center Experience With 210 Cases. <i>Transplantation</i> 100(2):451-460.</p>
--	--	--	---

Odpowiedzi przedstawiciela organizacji pacjentów: Pani Katarzyny Lisowskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odpowiedzi Przedstawicieli organizacji pacjentów

Pytanie	Katarzyna Lisowska Liderka Stowarzyszenia „Hematoonkologiczni”
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	<p>Uaktywnienie się wirusa z powodu obniżonej odporności u osób po przeszczepach może prowadzić do rozwoju choroby zwanej cytomegalią (CMV), która zwiększa ryzyko odrzucenia przeszczepu krwiotwórczych komórek maciejstych, co w przypadku naszych pacjentów powoduje znaczący wzrost śmiertelności. Od lat obserwuję, że pacjenci u których dochodzi do reaktywacji wirusa w ciągu pierwszych trzech miesięcy przechodzą po przeszczepie HSCT horror. Nie wspomnę o wydatkach, żeby „złagodzić” objawy choroby, które w ostateczności nic nie dają.</p> <p>Pacjenci głównie mieli (bo większość z nich nie żyje), mają, zmiany zlokalizowane np. w przewodzie pokarmowym (ogromny ból, zmiany grzybicze w jamie ustnej, pacjent nawet ma problem z napiciem się wody, nie wspomnę o jedzeniu), płucach (tutaj pamiętam pacjentkę, która miała non-stop gorączkę, leukopenię, małopłytkowość, miała problem z oddychaniem i jako grupa wsparcia zbieraliśmy pieniądze na koncentrator tlenu) i jeszcze musiała być poddawana transfuzją krwi. Była tak słaba, że nie była w stanie się sama umyć U kolejnej z pacjentek lekarze stwierdzili, że CMV zaatakowała układ nerwy. Pacjenci, którzy mają CMV zamiast wracać po przeszczepie szpiku do normalnego życia, wpadają w jeszcze gorszy stan choroby. Pamiętam pacjentów, którzy nie bali się samej procedury przeszczepowej co właśnie CMV. Dlatego od lat, jako przedstawiciel pacjentów hematoonkologicznych o tym mówię i piszę.</p> <p>Zastanawiam się jak można jeszcze opisać objawy choroby pacjenta, który umiera w potwornych męczarniach? Często niedożywiony, wychudzony bez siły, żeby wstać z łóżka. Zależny od opieki innych. Rodzina często ponosi ogromne koszty finansowe, popadając w długi.</p> <p>O lat współpracujemy z Panią prof. Anną Czyż, która mówi o statystykach (do których ja nie mam dostępu), że śmiertelność chorych, u których doszło do rozwinięcia choroby CMV może sięgać 70%.</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<p>To jest chyba pytanie do lekarzy. Ja tylko mogę napisać, że skoro jest zastosowane leczenie u pacjentów po HSCT, a pacjent umiera, lub nie odpowiada na leczenie, to potrzebne są nowe, innowacyjne leki, które zmniejszą śmiertelność wśród naszych pacjentów.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p>Potrzebne są nowe leki, które pomogą pacjentom na znaczne zredukowanie ryzyka wystąpienia infekcji, które powoduje wirus CMV oraz doprowadzi do zredukowania nawrotu choroby.</p>
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<p>Pacjenci oczekują, że po przeszczepie komórek krwiotwórczych, która jest bardzo obciążającą procedurą, często ratującą życie naszym pacjentom, nie umrą z powodu CMV.</p> <p>Nigdy nie wiadomo jaki przebieg będzie miała choroba, kiedy dojdzie do reaktywacji wirusa cytomegalii. Na przestrzeni lat, takich historii znam bardzo dużo. Muszę Państwu napisać, że nasza grupa wsparcia to jedna wielka rodzina, kiedy umiera pacjent, umiera część „nas” wszystkich.</p>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<p>Nowe technologie, ratują naszym pacjentom życie. Poprawiają jego komfort. Pozwalają wrócić do poprzedniego życia sprzed choroby. Problemów nie dostrzegamy żadnych, same korzyści.</p>
Inne uwagi.	<p>Mogę tylko napisać, że bardzo liczymy na refundację tej nowoczesnej technologii. Czytałam dużo na temat tego leku, który w 2022 r. otrzymał pozytywną rekomendację EMA.</p> <p>Myślę, że nasi pacjenci w pełni zasługują, aby w Polsce był ten lek dostępny. Na nowotwory krwi, które mogą się zakończyć procedurą przeszczepienia szpiku chorują coraz młodszy pacjenci. Przeszczep sam w sobie jest traumatycznym przeżyciem, który może zakończyć się śmiercią. Nowe technologie pomagają naszym pacjentom żyć dłużej i nie umierać w cierpieniu, a ja przez lata widziałam tego cierpienia bardzo dużo.</p>

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.

- w ramach wykazu A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem:
 - valganciclovirum (**zakres wskazań:** Zakażenie wirusem cytomegalii u pacjentów poddawanych przeszczepom narządów mięszsowych - profilaktyka po zakończeniu hospitalizacji związanej z transplantacją do 110 dni po przeszczepie; **zakres wskazań pozarejestacyjnych:** 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; zakażenia wirusem cytomegalii po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; zakażenia wirusem Ebsteina-Barr po transplantacji narządów lub szpiku - leczenie; **odpłatność:** ryczałt)
- w ramach katalogu B. Leki i środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego dostępne w ramach programu lekowego
 - letermowir (W ramach programu lekowego B132. ZAPOBIEGANIE REAKTYWACJI CYTOMEGALOWIRUSA (CMV) I ROZWOJOWI CHOROBY U SEROPOZYTYWNYCH WZGLĘDEM CMV PACJENTÓW, KTÓRZY BYLI PODDANI ZABIEGOWI PRZESZCZEPNIENIA ALLOGENICZNYCH KRWIOTWÓRCZYCH KOMÓREK MACIERZYSTYCH (ICD-10: C81, C82, C83, C84, C85, C88, C90, C91, C92, C93, C94, C95, C96, C45, D46, D47, D56, D57, D58, D61, D75, D80, D81, D82, D84) pediatrycznym i dorosłym pacjentom, seropozytywnym względem CMV, którzy byli poddani zabiegowi przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT) udostępnia się terapię letermowirem zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami)
- w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym (z rozpoznaniem C61 wg ICD-10, odpłatność: bezpłatnie) nie wskazano refundowanych substancji leczniczych o przedmiotowym wskazaniu.

Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analizy Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Gancyklowir • Walgancyklowir • Foskarnet • Cydofowir 	<p>Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej, w przypadku pacjentów po przeszczepieniach narządów lub szpiku, u których rozpoznano zakażenie lub chorobę spowodowaną CMV niereagującą (z opornością lub bez) na stosowane leczenie, postępowanie obejmuje dostosowanie dawkowania przyjmowanego leku, zmianę dotychczas stosowanej substancji czynnej na inną lub rozpoczęcie terapii skojarzonej. W pierwszej kolejności zalecany jest zwykle gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet, a w kolejnych liniach leczenia – cydofowir lub leczenie skojarzone (np. gancyklowir + foskarnet). Foskarnet zalecany jest zwykle po potwierdzeniu mutacji UL97, a cydofowir – gdy wykryto mutację UL54. Aktualnie w Polsce walgancyklowir refundowany jest w zakresie wskazań pozarejestacyjnych. Dodatkowo dostępne jest świadczenie (kod produktu 5.52.01.0001463), w ramach którego hospitalizowani pacjenci mogą być leczeni gancyklowirem lub foskarnetem. Z kolei cydofowir, może być dostępny na zasadach importu docelowego w lecznictwie szpitalnym w Polsce.</p> <p>Substancja czynna letermowir nie stanowi komparatora w niniejszej analizie, ponieważ jest refundowana i zalecana w profilaktyce CMV, a nie w leczeniu zakażenia i (lub) choroby wywołanej CMV. Pacjenci mogą otrzymywać letermowir w ramach PL B.132. po przeprowadzeniu HSCT, zanim wystąpi u nich reaktywacja CMV, nie stanowią zatem populacji docelowej.</p>	<p>Agencja uważa, że wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy. Należy jednak mieć na uwadze komentarz Agencji przedstawiony pod niniejszą tabelą.</p>

Komentarz analityka Agencji

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów u pacjentów w pierwszej linii leczenia zakażenia CMC jest zazwyczaj stosowany gancyklowir/walgancyklowir. Powyższy schemat leczenia w ramach II linii może być stosowany w szczególnych przypadkach:

- w ramach zwiększenia dawki gancyklowiru w przypadku opornego zakażenia;
- jeśli w I linii leczenia stosowano walgancyklowir (doustny prolek gancyklowiru), a istnieją przesłanki, że chory ma zaburzenia wchłaniania lub nie przestrzegał zalecanego stosowania leku w warunkach ambulatoryjnych, można podjąć próbę leczenia dożylnym gancyklowirem w warunkach szpitalnych;
- w ramach terapii skojarzonej - foskarnet lub cydofowir sekwencyjnie z walgancyklowirem lub gancyklowirem przy braku efektu powyższych.

Tym samym gancyklowir/walgancyklowir może stanowić komparator dla maribawiru wyłącznie w szczególnych przypadkach klinicznych.

Eksperti kliniczni wskazują, iż technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną całkowicie lub częściowo zastąpione przez wnioskowaną technologię są foskarnet i cydofowir.

Dodatkowo w niewielkiej grupie pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwości leczenia zgodnie z opiniami ekspertów można zastosować: leczenie objawowe; leczenie sekwencyjne (tj. wal/gancyklowir, następnie foskarnet i dalej cydofowir); leczenie skojarzone (np. gancyklowir z foskarnetem); terapię letermowirem poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz ludzką immunoglobulinę wzbogaconą o specyficzne przeciwciała anty-CMV. Brak jest danych klinicznych dla maribawiru w tak zdefiniowanej populacji docelowej.

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

Celem analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa produktu leczniczego Livtency (maribawir, MBV), w postaci tabletek powlekanych, w terapii dorosłych pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub narządu litego (SOT), z zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet, spełniających kryteria kwalifikacji do przedłożonego programu lekowego.

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego. W przeglądzie uwzględniono kryteria włączenia i wykluczenia badań, strategię wyszukiwania dowodów naukowych, przeszukanie źródeł informacji medycznej, odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, selekcję publikacji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy, syntezę danych z badań włączonych do analizy poprzez analizę istotności statystycznej wyników badań oraz porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria włączenia i wyłączenia badań, zdefiniowanych wg schematu PICOS, w celu odnalezienia badań najlepiej dopasowanych do ocenianego problemu decyzyjnego.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci, którzy przebyli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci, u których nie potwierdzono braku skuteczności terapii (tj. gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet); Pacjenci z opornością na MBV, po przełomie wirusologicznym, z niewydolnością nerek, zapaleniem siatkówki oka. 	W kryteriach włączenia i wykluczenia badań, populację docelową zdefiniowano zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Livtency. Należy przy tym podkreślić, że zdefiniowana w ten sposób populacja jest szersza niż populacja wnioskowana, ponieważ w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego nie odniesiono się do wszystkich kryteriów kwalifikacji chorych do uzgodnionego programu lekowego.
Interwencja	MBV stosowany w dawce zgodnej z ChPL (400 mg BID, w określonych przypadkach możliwość zwiększenia dawki).	<ul style="list-style-type: none"> MBV stosowany w innych dawkach niż określone w ChPL; MBV w skojarzeniu z foskarnetem lub letermowirem. 	Dawkowanie zgodne z ChPL Livtency. W zapisach uzgodnionego programu lekowego oprócz dawkowania wnioskowanej technologii medycznej na podstawie ChPL Livtency uwzględniono również maksymalny czas trwania terapii, do czego nie odniesiono się w ramach kryteriów włączenia badań do przeglądu systematycznego.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> gancyklowir walgancyklowir foskarnet cydofowir 	Badania, w których wymienione komparatory stosowano w innych dawkach niż określone w odpowiednich ChPL.	Szczegóły dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL. <i>po modyfikacji założeń</i> – i/lub praktyką kliniczną.	<i>po modyfikacji założeń</i> – i/lub niezgodne z praktyką kliniczną.	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> ○ Potwierdzona eliminacja wirerii CMV; ○ Eliminacja wirerii CMV wraz z kontrolą objawów; ○ Czas do pierwszej potwierdzonej eliminacji wirerii CMV; ○ Nawrót wirerii, w tym klinicznie istotny; ○ Wystąpienie oporności na MBV; ○ Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, zgon z powodu choroby CMV; ○ Czas trwania terapii; ○ Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej. • Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> ○ AE ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, prowadzące do utraty z badania; ○ SAE ogółem, związane z leczeniem, prowadzące do przerwania terapii, zgon, zgon związany z leczeniem; ○ Poszczególne AE, które wystąpiły u >5% pacjentów w jakimkolwiek ramieniu. 	Badania, w których oceniano inne niż wymienione punkty końcowe.	Wybrane punkty końcowe są zgodne z uznawanymi przez ekspertów klinicznych istotnymi klinicznie punktami końcowymi. Eksperti w swoich opiniach dodatkowo wymieniali ocenę ustąpienia objawów związanych z chorobą CMV, co także podkreśla się w wytycznych klinicznych, gdzie oprócz osiągnięcia niewykrywalnej wirerii CMV przez leki przeciwwirusowe, powinny być one także ukierunkowane na ustąpienie objawów choroby. Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji Avery 2022 do badania SOLSTICE włączonego do AKL Wnioskodawcy, CMV Consensus Forum stwierdziło, leczenie wirerii zapobiega chorobie, kinetyka miana wirusa pozwala przewidzieć progresję choroby, a miano wirusa jest odpowiednim zastępczym punktem końcowym (surogatem) w badaniach klinicznych CMV.
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji z komparatorami; • Inne badania o charakterze eksperymentalnym oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV <i>po modyfikacji założeń</i> – niezależnie od przyjętego komparatora; • Badania obserwacyjne (RWD) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MBV w populacji ≥ 5 <i>pacjentów po modyfikacji założeń</i> – niezależnie od przyjętego komparatora; • Przeglądy systematyczne ukierunkowane na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa MBV <i>po modyfikacji założeń</i> – niezależnie od przyjętego komparatora. 	Opisy pojedynczych przypadków.	Brak uwag.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim; • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej; • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego; • Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.	Brak uwag.

4.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy Wnioskodawcy włączono następujące badanie pierwotne:

- SOLSTICE (14 publikacji: Avery 2022, ab. konf. Avery 2021, ab. konf. Silveira 2022, ab. konf. Dadwall 2022, ab. konf. La Hoz 2022, ab. konf. La Hoz 2023, ab. konf. Cordonnier 2023, Hirji 2023, ab. konf. Pereira 2021, Chou 2023, ab. konf. Duarte 2023, raport EMA Livtency: EMA EPAR Livtency 2022, raport ze strony clinicaltrials.gov: NCT02931539, raport ze strony EU Clinical Trials Register: EUCTR2015-004725-13) – badanie randomizowane III fazy, otwarte, wieloośrodkowe, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MBV, w porównaniu z odpowiednim leczeniem wyznaczonym przez badacza, u biorców SOT lub HSCT z zakażeniem CMV, niereagującym na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem lub cydofowirem, wraz z uzupełnieniem o dane pochodzące z retrospektywnej analizy kart medycznych pacjentów po 32 tygodniach od zakończenia badania SOLSTICE (1 publikacja: Bassel 2023).

Dodatkowo w analizie Wnioskodawcy po modyfikacji kryteriów włączenia uwzględniono poniższe badania:

- 2 badania o charakterze eksperymentalnym z retrospektywną analizą danych (przeprowadzone przed zakończonym procesem rejestracji MBV):
 - Alain 2013 – opis serii przypadków z sześciu różnych ośrodków transplantacyjnych we Francji leczonych MBV w ramach zapewnienia dostępu do potencjalnie ratującej życie terapii w sytuacji braku innych opcji terapeutycznych;
 - Avery 2010 (dodatkowo publikacja Strasfeld 2010) – opis serii przypadków pochodzących z ośrodków w USA, gdzie terapię MBV prowadzono w ramach ratunkowego dostępu do nowych leków w fazie badań na podstawie indywidualnych zleceń wystawianych przez lekarza prowadzącego.
- 1 badanie RWD dla MBV z retrospektywną analizą danych pacjentów po transplantacji narządów litych, leczonych MBV z powodu zakażenia CMV:
 - Sabatino 2023 (dodatkowo publikacja Sabatino 2022) – opis serii przypadków z jednego ośrodka z użyciem MBV.
- 2 przeglądy systematyczne:
 - Bruminhent 2020 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii MBV w populacji pacjentów po transplantacji z niereagującym na leczenie lub opornym zakażeniem CMV;
 - Kleiboeker 2022 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii MBV w populacji pacjentów po transplantacji narządów z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV.
- 1 badanie RCT jako źródło uzupełniające dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa MBV:
 - Papanicolaou 2019 (dodatkowo publikacje Papanicolaou 2017, Chou 2020, raport ze strony clinicaltrials.gov: NCT01611974) – badanie fazy II, wieloośrodkowe, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MBV w trzech, różnych dawkach (400, 800 i 1200 mg BID) w populacji pacjentów po przeszczepie HSCT lub SOT, u których potwierdzono zakażenie CMV opornych na gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet.

4.1.3. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym uwzględnionym w ramach AKL Wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych, dokonano wyszukiwania w następujących źródłach informacji medycznej (elektroniczne bazy główne): bazy Medline, Embase i The Cochrane Library. Ponadto przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych oraz strony agencji regulatorowych raportujących wyniki badań klinicznych (FDA, EMA). Dodatkowo korzystano z referencji odnalezionych doniesień naukowych i doniesień z konferencji naukowych.

Ostatnie wyszukiwanie w powyżej wymienionych bazach Wnioskodawca przeprowadził 04.10.2023 r. W strategii wyszukiwania Wnioskodawcy uwzględniono hasła odnoszące się zarówno do wnioskowanej interwencji i komparatorów, jak i bezpośrednio do ocenianej populacji chorych, które połączono operatorami logicznymi Boole'a. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

Przeszukano podstawowy zakres baz danych wskazany w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. oraz inne źródła stanowiące uzupełniającą identyfikację danych naukowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy w głównych bazach informacji medycznych zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł dla populacji, interwencji i komparatorów oraz sposobu ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 09.07.2024 r. w bazach Medline (przez Pubmed) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji i interwencji (nie ograniczono wyszukiwania uwzględniając haseł dot. poszczególnych komparatorów), w tym z wykorzystaniem rozbudowanej strategii wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed) w zakresie wykorzystywanych haseł dotyczących typu badań (badań RCT oraz przeglądów systematycznych i metaanaliz).

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych prac spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę głównego badania pierwotnego SOLSTICE włączonego do AKL Wnioskodawcy.

Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy, w tym badań o charakterze eksperymentalnym i RWD znajduje się w tabeli 10. rozdział 4.4. AKL Wnioskodawcy, natomiast charakterystyka badania Papanicolaou 2019 oceniającego stosowanie MBV w różnych dawkach znajduje się w aneksie C.2. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 13. Charakterystyka pierwotnego badania klinicznego dla wnioskowanej interwencji włączonego do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy [SOLSTICE]

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
SOLSTICE <i>Avery 2022,</i> <i>ab. konf. Avery 2021,</i> <i>ab. konf. Silveira 2022,</i> <i>ab. konf. Dadwall 2022,</i> <i>ab. konf. La Hoz 2022,</i> <i>ab. konf. La Hoz 2023,</i> <i>ab. konf. Cordonnier 2023,</i> <i>Hirji 2023,</i> <i>ab. konf. Pereira 2021,</i> <i>Chou 2023,</i> <i>ab. konf. Duarte 2023,</i> <i>clinicaltrials.gov:</i> <i>NCT02931539,</i> <i>EU Clinical Trials Register:</i> <i>EUCTR2015-004725-13,</i> <i>EMA EPAR Livtency 2022,</i> <i>Bassel 2023</i> <u>Źródło finansowania:</u> Takeda Development Center Americas, Inc, Lexington, Massachusetts, US	Randomizowane, wieloośrodkowe (135 ośrodków, 12 państw), otwarte badanie kliniczne III fazy. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia MBV, w porównaniu z leczeniem wyznaczonym przez badacza, u biorców SOT lub HSCT z zakażeniem CMV opornym lub niereagującym na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem lub cydofowirem. Randomizacja: tak, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na typ przeszczepu (HSCT/SOT) oraz DNA CMV (wysoki vs pośredni vs niski poziom – na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych wyników badań laboratoryjnych qPCR (prowadzonych w laboratorium lokalnym lub centralnym), gdzie wysoki oznacza poziom wiremii $\geq 91\ 000$ IU/ml; pośredni, ≥ 9100 do $< 91\ 000$ IU/ml; niski, < 9100 do ≥ 910 IU/ml). Schemat: badanie równoległe, w schemacie 2:1. Zasłepienie: nie. Interwencja: MBV 400 mg doustnie dwa razy na dobę (2 tabletki po 200 mg) w odstępie co najmniej 8 godzin przez 8 tyg. Niedozwolona była żadna zmiana dawki ani schematu dawkowania u pacjentów z grupy MBV. Przerwanie terapii na maksymalnie 7 kolejnych dni lub do dwóch przerw	Pacjenci (w wieku ≥ 12 lat) będący biorcami HCT i SOT z udokumentowaną infekcją CMV, która jest oporna na ostatnio podany jeden z czterech leków anty-CMV gancyklowir/doustny walgancyklowir, IV foskarnet lub IV cydofowir. Oporność została zdefiniowana jako udokumentowane niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia poziomu CMV DNA $> 1 \log_{10}$ we krwi pełnej lub osoczu pomimo co najmniej 14 dni terapii gancyklowirem IV / doustnym walgancyklowirem, foskarnetem IV lub cydofowirem IV. Do badania włączano również pacjentów z opornym zakażeniem wirusem CMV, zdefiniowanym jako obecność 1 lub więcej mutacji genetycznych związanych z opornością na gancyklowir/walgancyklowir, foskarnet i/lub cydofowir. Dodatkowe kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> • Pisemna, zgoda na udział w badaniu przed rozpoczęciem jakichkolwiek procedur związanych z badaniem; • Badacz musi wyrazić chęć leczenia uczestnika co najmniej jednym z dostępnych leków przeciw CMV; • Masa ciała ≥ 35 kg; • Bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$); • Liczba płytek krwi $\geq 25\ 000/\text{mm}^3$ [$25 \times 10^9/\text{L}$]; • Hemoglobina ≥ 8 g/dl; • Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) > 30 ml/min/1,73 m²; 	I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • Potwierdzona eliminacja wiremii CMV pod koniec 8. tyg. (niezależnie od wcześniejszego przerwania terapii). Ustąpienie wiremii zdefiniowane jako klirens wiremii (ilościowe oznaczenie DNA CMV w osoczu) poniżej dolnej granicy oznaczalności (< 137 IU/ml), potwierdzony w dwóch kolejnych oznaczeniach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek pobranych po okresie <i>baseline</i>, w trakcie 8. tyg. przyjmowania interwencji. II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> • Osiągnięcie eliminacji wiremii CMV pod koniec 8. tyg. u pacjentów, którzy ukończyli 8-tyg. okres leczenia w ramach badania. • Osiągnięcie eliminacji wiremii CMV i kontrola objawów pod koniec tygodnia 8. oraz utrzymanie odpowiedzi w tyg. 12–20. • Częstość nawrotów wiremii CMV (stężenie DNA CMV w osoczu \geq dolnej granicy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>w leczeniu na łącznie do 7 dni było dozwolone według uznania badacza.</p> <p>Komparator: IAT – odpowiednie leczenie wybierane według uznania badacza kontynuowane przez 8 tyg. mogło obejmować monoterapię i terapię złożoną z nie więcej niż 2 leków, spośród:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gancyklowiru IV, • walgancyklowiru p.o., • foskarnetu IV, • cydofowiru IV. <p>Terapia złożona z cydofowiru i foskarnetu była niedozwolona. Zmiana dawki lub schematu dawkowania, jak również zaprzestanie leczenia jednym lekiem w przypadku terapii skojarzonej było dozwolone. Niedozwolone było dodanie innego leku do schematu, zaś zmiana jednego leku na inny dozwolona była jedynie w przypadku gancyklowiru i walgancyklowiru. Dawka i schemat dawkowania IAT były ustalane według uznania badacza zgodnie z najlepszą praktyką kliniczną dla każdego pacjenta.</p> <p>Terapia ratunkowa:</p> <p>Pacjenci przydzieleni do grupy IAT mieli możliwość otrzymania terapii ratunkowej MBV po ≥ 3 tyg. leczenia (w okresie pomiędzy 3. a 7. tyg. leczenia) po spełnieniu następujących kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wzrost poziomu wirerii (we krwi lub osoczu) $\geq 1 \log_{10}$ względem <i>baseline</i> w badaniu qPCR ocenianym w laboratorium lokalnym lub centralnym; • U pacjentów z inwazyjną chorobą tkankową CMV spełnienie dwóch poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zmniejszenie poziomu wirerii $< 1 \log_{10}$ <i>baseline</i> w badaniu qPCR ocenianym w laboratorium lokalnym lub centralnym; ○ U pacjentów z objawami inwazyjnej choroby tkankowej CMV wyjściowo – brak poprawy lub pogorszenie w ocenie badacza; u pacjentów bezobjawowych wyjściowo – wystąpienie objawów inwazyjnej choroby tkankowej CMV. • Nieosiągnięcie eliminacji wirerii wymagające kontynuowanie terapii anty-CMV z jednoczesną nietolerancją leczenia IAT przypisanego przez badacza: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ostry wzrost kreatyniny w osoczu ($\geq 50\%$ wzrost w stosunku do wartości wyjściowych) związany z toksycznością leku (foskarnet, cydofowir); ○ Rozwój krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego w trakcie terapii foskarnetem lub cydofowirem; ○ Rozwój neutropenii (liczba neutrofilii $< 500/\text{mm}^3$) w trakcie 	<ul style="list-style-type: none"> • Negatywny test ciążyowy i warunek odpowiedniej antykoncepcji dla pacjentek w wieku rozrodczym; • Zdolność do połknięcia tabletki lub możliwość przyjęcia tabletki (rozkruszonej i/lub rozpuszczonej w wodzie) przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub ustno-żołądkowy; • Wyrażenie chęci do pobrania niezbędnych próbek (np. biopsji) do diagnozy inwazyjnej tkankowej choroby CMV na początku badania, zgodnie z ustaleniami badacza; • Przewidywana długość życia ≥ 8 tyg. <p>Główne kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualne zakażenie CMV, które uważa się za niereagujące na leczenie lub oporne ze względu na nieodpowiednie przestrzeganie zaleceń dotyczących wcześniejszego leczenia anty-CMV; • Inwazyjna tkankowa choroba CMV z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego, w tym siatkówki; • Wymagane podawanie gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru w stanach innych niż CMV w chwili rozpoczęcia leczenia w badaniu; • Przyjmowanie leflunomidu, letermowiru lub artesunatu w chwili rozpoczęcia leczenia w badaniu; • Silne wymioty, biegunka lub inna ciężka choroba żołądkowo-jelitowa w ciągu 24 godz. przed pierwszą dawką badanego leku, które wykluczają podanie leku doustnego/dojelitowego; • Nadwrażliwość na substancję czynną lub na substancję pomocniczą badanego leku; stosowanie w przeszłości nielegalnych środków odurzających lub nadużywanie alkoholu w czasie 48 tyg. przed kwalifikacją do badania; • Aminotransferaza asparaginianowa w surowicy (AST) > 5 razy górnej granicy normy (GGN); aminotransferaza alaninową (ALT) w surowicy > 5 razy GGN; stężenie bilirubiny całkowitej $\geq 3,0 \times$ GGN (uczestnicy z zapaleniem CMV wątroby potwierdzonym biopsją nie zostaną wykluczeni z udziału w badaniu, mimo że w czasie badania przesiewowego aktywność AST lub ALT przekraczała 5-krotnie GGN); • Pozytywny wynik dla ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); • Wymagana wentylacja mechaniczna lub środki wazopresyjne, w celu wspomaganie hemodynamicznego w momencie włączenia do badania; • Cięża lub karmienie piersią; • Wcześniejsza terapia MBV; • Leczenie jakimkolwiek środkiem w fazie badań klinicznych o znanej aktywności przeciw CMV w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania 	<p>oznaczalności [LLOQ] w ocenie przeprowadzonej przez laboratorium centralne Test COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan CMV [Roche Diagnostics] w dwóch kolejnych próbkach osocza w odstępie co najmniej 5 dni, po uzyskaniu potwierdzonej eliminacji wirerii) w ciągu pierwszych 8 tyg. badania.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. • Skuteczność MBV jako leczenia ratunkowego. • Profil bezpieczeństwa: działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAE) i poważne działania niepożądane (TESAE). <p>Eksploracyjne PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Czas do pierwszego ustąpienia wirerii w 8. tyg. badania i nawrót wymagający alternatywnej terapii anty-CMV.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem.</p> <p>Kointerwencje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie immunosupresyjne: 92,3% w grupie MBV i 94,0% w grupie IAT, w tym takrolimus (76,1% vs 68,1%), mykofenolan (44,4% vs 39,7%), cyklosporyna (13,1% vs 19,8%), ewerolimus (5,6% vs 6,9%), sirolimus (5,6% vs 6,9%), azatiopryna (3,8% vs 3,4%), belatacept (1,3% vs 0,9%); • Ogólnoustrojowe kortykosteroidy: 75,2% w grupie MBV i 72,4% w grupie IAT, w tym prednizon (52,6% vs 48,3%), metylprednizon (17,5% vs 12,9%), prednizon (11,1% vs 14,7%), hydrokortyzon (8,5% vs 7,8%), fludrokortyzon (4,7% vs 0,9%), deksametazon (1,7% vs 1,7%). <p>Okres obserwacji: 8 tygodniowy okres leczenia + 12 tygodniowy okres obserwacji.</p> <p>Dane długookresowe dotyczące efektów terapii MBV po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE dostępne w publikacji Bassel 2023*</p> <p>Hipoteza: superiority</p>	<p>lub przyjęcie eksperymentalnego szczepienia przeciw CMV;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przyjmowanie niezatwierdzonego środka lub urządzenia w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania; • Aktywny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry); • Leczenie ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby typu C; • Obecny jakiegokolwiek klinicznie istotny stan medyczny lub chirurgiczny, który w opinii badacza może kolidować z interpretacją wyników badania. <p>Liczebność populacji: 352 pacjentów, z których 59,9% przyjęło SOT, a 40,1% było po HSCT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • grupa MBV, n = 235, • grupa IAT, n = 117, spośród których foskarnet otrzymało 40,5%, gancyklowir – 24,1%, walgancyklowir – 24,1%, cydofowir – 5,2%, foskarnet w skojarzeniu z walgancyklowirem – 3,4%, a foskarnet w skojarzeniu z gancyklowirem – 2,6%. 	

*W publikacji Bassel 2023 uwzględniono 109 pacjentów, którzy wcześniej zostali przydzieleni do grupy otrzymującej MBV w ramach 20-tygodniowego badania SOLSTICE. Po upływie kolejnych 32 tygodni przeprowadzono retrospektywną analizę ich kart medycznych.

Skróty: CMV – wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid); EMA – Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency); gPCR – receptory sprzężone z białkami G (ang. G protein-coupled receptor); HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); IAT – terapia zaordynowana pacjentowi (ang. investigator-assigned therapy); IV – podanie dożylnie leku; MBV – maribawir; PK – punkt końcowy; p.o. – podanie doustne leku; SOT – przeszczepienie narządu litego (ang. solid organ transplantation).

Nie odnaleziono badań ściśle obejmujących wnioskowaną populację. W AKL Wnioskodawcy podkreślono, że badania zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana.

W głównym badaniu SOLSTICE populację badaną stanowili dorośli chorzy w wieku od 19 do 78 lat (mediana wieku całej populacji włączonej do badania wyniosła 55 lat) z udokumentowaną infekcją CMV po przeszczepie SOT lub HSCT. Zakażenie CMV potwierdzono w badaniu ilościowym CMV-DNA z wyjściowym poziomem wirerii CMV na początku badania w zakresie 927,0–12 544,0 IU/ml. Objawowe zakażenie CMV wystąpiło ogółem u 8,2% chorych, a potwierdzona mutacja CMV powodująca oporność u 54,0% chorych. Ogółem u 40,1% pacjentów wykonano przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HCT), a u 59,9% – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (SOT). Wśród leków przeciwko CMV przyjmowanych przed randomizacją, tj. gancyklowir/ walgancyklowir/ foskarnet/ cydofowir, ponad 80% chorych przyjmowało gancyklowir/ walgancyklowir. Pacjenci w grupie IAT zostali przypisywani do określonego IAT według uznania badacza, gdzie ponad połowa pacjentów (57%) wykazujących oporność na gancyklowir/ walgancyklowir, otrzymała gancyklowir/ walgancyklowir jako IAT.

Najważniejsze, z perspektywy zgodności z populacją wnioskowaną, dane dotyczące wyjściowej charakterystyki pacjentów względem grup terapeutycznych w badaniu SOLSTICE przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka pacjentów w badaniu SOLSTICE

Parametr	Grupa terapeutyczna	
	MBV	IAT
Liczba chorych	235	117
Mężczyźni, n (%)	148 (63,0)	65 (55,6)
Wiek w latach, mediana (zakres)	57,0 (19–79)	54,0 (19–77)
Etniczność, n (%)	Kaukaska	
	179 (76,2)	87 (74,4)

	Afrykańska	29 (12,3)	18 (15,4)
	Azjatycka	9 (3,8)	7 (6,0)
	Inna	16 (6,8)	5 (4,3)
	Brak danych	2 (0,9)	0 (0,0)
SOT, n (%)		142 (60,4)	69 (59,0)
HSCT, n (%)		93 (39,6)	48 (41,0)
Wyściowy poziom DNA CMV oceniany w laboratorium centralnym [IU/ml], mediana (IQR)		3377,0 (1036,0–12 544,0)	2869,0 (927,0–11 636,0)
Kategoria poziomu CMV DNA zgodnie z danymi laboratorium centralnego na początku badania, n (%)	Niski (<9100 IU/ml)	153 (65,1)	85 (72,6)
	Pośredni (≥9100 i <91000 IU/ml)	68 (28,9)	25 (21,4)
	Wysoki (≥91000 IU/ml)	14 (6,0)	7 (6,0)
Objawowe zakażenie CMV w ocenie Komitetu ds. PK, n (%)	Ogółem	21 (8,9)	8 (6,8)
	Zespół CMV u biorców SOT	10 (4,3)	7 (6,0)
	Choroba CMV	12 (5,1)	1 (0,9)
Mutacje CMV powodujące oporność na gancyklowir, foscarnet i (lub) cydofowir, n (%)	Potwierdzona mutacja CMV	121 (51,5)	69 (59,0)
	Brak mutacji CMV	96 (40,9)	34 (29,1)
	Brak danych	18 (7,7)	14 (12,0)
Lek przeciwko CMV przyjmowany przed randomizacją, n (%)	(wal)gancyklowir	204 (86,8)	98 (83,8)
	foscarnet	27 (11,5)	18 (15,4)
	cydofowir	4 (1,7)	1 (0,9)

Skróty: CMV – wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. deoxyribonucleic acid); HSCT – przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation); IAT – terapia zaordynowana pacjentowi (ang. Investigator-Assigned Therapy); MBV – maribawir; PK – punkt końcowy; SOT – przeszczepienie narządu litego (ang. Solid Organ Transplantation)

Tabela 15. Podział chorych z badania SOLSTICE do badanych grup, w tym poszczególnych IAT przeciwko CMV według wyjściowej oporności na poszczególne IAT

Oporność na:	IAT (n=116)	MBV (n=234)	Typ IAT				
			(wal)gancyklowir (n=56)	foscarnet (n=47)	cydofowir (n=6)	gancyklowir/foscarnet (n=3)	walgancyklowir/foscarnet (n=4)
(wal)gancyklowir	69 (69,5)	121 (51,7)	32 (57,1)	30 (63,8)	4 (66,7)	2 (66,7)	1 (25,0)
foscarnet	7 (6,0)	10 (4,3)	5 (8,9)	0	1 (16,7)	1 (33,3)	0
cydofowir	14 (12,1)	33 (14,1)	11 (19,6)	1 (2,1)	1 (16,7)	1 (33,3)	0

Skróty: IAT – terapia zaordynowana pacjentowi (ang. Investigator-Assigned Therapy); MBV – maribawir

4.1.4.1. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości randomizowanego badania klinicznego SOLSTICE włączonego do analizy klinicznej za pomocą metody zaproponowanej przez Cochrane Handbook. Badanie SOLSTICE było badaniem otwartym, dlatego ryzyko związane ze znajomością interwencji określono jako wysokie. Osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania z uwagi na niezaślepienie charakter badania, dlatego ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego były niejasne (pewne zastrzeżenia). Badanie SOLSTICE uzyskało ogólną ocenę ryzyka błędu określoną jako wysoką. W przypadku badania Papanicolaou 2019 mającego na celu ustalenie dawki maribawiru, ogólną ocenę ryzyka błędu określono jako niską.

Ocenę badań dot. rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzono uwzględniając ośmiopunktową skalę NICE, gdzie poszczególne badania, tj. Sabatino 2023, Alain 2013 i Avery 2010 uzyskały odpowiednio 2/8 pkt, 5/8 pkt i 4/8pkt. Główne braki jakie zaobserwowano we wszystkich badaniach to: brak prospektywnej metodyki badania, rekrutacji odbywającej się w sposób konsekwentny i analizy wyników w warstwach.

Ocenę jakości badań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR II, na podstawie której dwa opracowania wtórne Bruminhent 2020 i Kleiboeker 2022 włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się krytycznie niską jakością. Najczęściej występujące wady krytyczne odnotowane we wszystkich opracowaniach to:

brak zaznaczenia, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu; brak przedstawienia listy wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia; brak oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu; brak informacji o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu; brak odniesienia się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników.

Agencja przeprowadziła weryfikację oceny jakości badań dokonanej przez Wnioskodawcę i nie zgłasza zastrzeżeń do wykonanej przez Wnioskodawcę oceny.

Szczegółowa ocena jakości włączonych do analizy badań znajduje się w AKL Wnioskodawcy w aneksie D.

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „Wprowadzono 6 zmian w protokole badania SOLSTICE, nawet po 17 miesiącach od rozpoczęcia badania, celem uwzględnienia pacjentów, którzy na wczesnym etapie leczenia zaprzestali przyjmowania przypisanej interwencji i jednocześnie spełnili kryteria odpowiedzi na leczenie w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego. Ostateczna wersja planu analizy statystycznej została przyjęta przed skończeniem zbierania danych w ramach badania. Wprowadzone zmiany niosły ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu otwartej próby.”
- „W badaniu SOLSTICE, definicja nieodpowiadającego na leczenie zakażenia CMV została określona jako udokumentowane niepowodzenie w osiągnięciu zmniejszenia poziomu DNA CMV o $\geq 1 \log_{10}$ w krwi pełnej lub osoczu po okresie leczenia ≥ 14 dni z zastosowaniem gancyklowiru IV, walgancyklowiru p.o., foskarnetu IV lub cydofowiru IV, co odpowiada raczej definicji zakażenia CMV prawdopodobnie nieodpowiadającego na leczenie. Natomiast w podsumowaniu wytycznych praktyki klinicznej z 2019 r., zakażenie CMV nieodpowiadające na leczenie definiowane jest jako podwyższenie wirerii CMV (np. wzrost wirerii $\geq 1 \log$ DNA CMV) po ≥ 14 dniach stosowania terapii przeciwwirusowej w odpowiednich dawkach. Dodatkowo, jeżeli DNA CMV utrzymuje się < 1000 IU/ml i jest wykrywalne, ale nieoznaczalne ilościowo (< 137 IU/ml), zakażenie CMV nie powinno być kategoryzowane jako nieodpowiadające na leczenie. Nie podano informacji, u ilu pacjentów włączonych do badania SOLSTICE, wystąpiło zakażenie CMV nieodpowiadające na leczenie, zgodnie z definicją przyjętą w opracowaniu Chemaly i wsp.”
- „Pomimo, że zgodnie ze zdefiniowanymi kryteriami włączenia, populację w badaniu SOLSTICE stanowiły osoby w wieku ≥ 12 lat, ostatecznie w grupie badanej nie znaleźli się pacjenci pediatryczni.”
- „Badania zakwalifikowane do niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana. Niemniej kryteria kwalifikacji badań zostały zbudowane w taki sposób, by zidentyfikować wszystkie dostępne dowody dla interwencji w populacji możliwie zbliżonej do zdefiniowanej kryteriami przedłożonego programu lekowego. Różnice w definicji populacji uznano za niewielkie i nie powinny mieć one wpływu na wnioskowanie końcowe.”

Komentarz analityczny: W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania w populacji ściśle odpowiadającej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego. Należy jednak wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym.

- „Do niniejszej analizy klinicznej włączono badania w których interwencją był MBV stosowany w dawce zgodnej z charakterystyką produktu leczniczego. Nie wykluczano badań ze względu na maksymalny czas trwania terapii określony w ramach uzgodnionego programu lekowego dla wnioskowanej interwencji. Kryteria kwalifikacji badań zostały określone celem uwzględnienia wszystkich dostępnych dowodów dla interwencji zdefiniowanej w ramach uzgodnionego programu lekowego.”
- „Dodatkowym ograniczeniem tej analizy jest brak danych z wiarygodnych badań RWD. Zidentyfikowana seria przypadków koncentruje się wyłącznie na pacjentach po przeszczepieniu SOT, jako uzupełnienie przedstawiono też dane zebrane w ramach ratunkowego dostępu do metod eksperymentalnych, nie odzwierciedla to jednak codziennej praktyki klinicznej. Mimo tych ograniczeń, podjęto wszelkie starania, aby zidentyfikować i uwzględnić najlepsze dostępne dowody. Brak badań RWD związany jest z faktem, iż lek został zarejestrowany we wnioskowanym wskazaniu dopiero w listopadzie 2022 roku. Pierwszych doniesień z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej należy spodziewać się w najbliższych latach.”

Dodatkowe ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez analityków:

- Mając na uwadze komentarz analitycznych dot. wyboru komparatora, przedstawiony w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne” oraz uzasadnienie rekomendacji refundacyjnej TLV 2023 załączonej w rozdz. 8. „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”, przedstawiona analiza kliniczna może nie dostarczać odpowiednich dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, ponieważ istnieją przesłanki, że gancyklowir/walgancyklowir i maribawir nie są przeznaczone do leczenia tej samej grupy pacjentów. Gancyklowir/walgancyklowir może stanowić komparator dla maribawiru wyłącznie w szczególnych przypadkach klinicznych.
- Na podstawie głównej publikacji pełnotekstowej z badania SOLSTICE (Avery 2022) nie odnaleziono kluczowych informacji dot. charakterystyki pacjentów, które stanowiły kryterium włączenia do badania, tj.: ilu pacjentów z niskim poziomem CMV DNA na początku badania równym <9100 IU/ml miało obecności CMV DNA ≥ 910 IU/ml; ilu pacjentów posiadało statusu oporności na leki przeciwwirusowe CMV zgodnie z przyjętą w badaniu definicją oporności, tj. wiremia CMV, która wzrasta ($\geq 1 \log_{10}$ wzrost poziomów CMV DNA) po co najmniej 14 dniach odpowiednio dawkowanej terapii przeciwwirusowej. Na podstawie danych z EMA EPAR Livtency 2022 wskazano, że łącznie u 23% zakwalifikowanej do badania populacji nie potwierdzono obecności CMV DNA ≥ 910 IU/ml, a u 6% nie stwierdzono oporności na leczenie przeciwwirusowe, w związku z czym pacjenci ci nie spełniali kryteriów włączenia do badania i nie powinni być włączani do syntezy danych z badania SOLSTICE.
- Wśród różnic w wyjściowej charakterystyce między ramionami badania SOLSTICE większy odsetek pacjentów leczonych maribawirem przeszedł mieloablacyjny schemat kondycjonowania przed HSCT w porównaniu z pacjentami w grupie IAT (maribawir: 47 [51,5%] pacjentów; IAT: 16 [33,3%] pacjentów) oraz odsetek pacjentów leczonych maribawirem z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek na początku leczenia był większy niż w grupie IAT (odpowiednio 26% w porównaniu z 18%).
- Należy podkreślić, że w wyjściowej charakterystyce pacjentów w badaniu SOLSTICE nie podano informacji dot. historii leczenia pacjentów na CMV, w tym liczby przyjmowanych IAT przed włączeniem do badania, co jednocześnie utrudnia dokładne ustalenie, w której linii leczenia pacjentów z CMV stosowany był MBV w ramach badania.
- Nawrót wirerii CMV w badaniu SOLSTICE obserwowany istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV (40,8%) niż IAT (29,2%) w przypadku analizy w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w czasie, gdy pacjent nie przyjmował terapii (off treatment) do której został przypisany, wskazuje na ograniczone otrzymanie odpowiedzi na leczenie MBV osiągnięte w badaniu po planowym przerwaniu leczenia MBV. Okres leczenia MBV w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej może wymagać więc indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta. Należy jednak przy tym mieć na uwadze malejący wskaźnik odpowiedzi na leczenie MBV na przestrzeni kolejnych tygodni leczenia oraz występowanie oporności na MBV w pierwszych tygodniach terapii w ramach badania SOLSTICE.
- Zgodnie z informacją przedstawioną w publikacji Avery 2022 do badania SOLSTICE, CMV Consensus Forum stwierdziło, że leczenie wirerii zapobiega chorobie, kinetyka miana wirusa pozwala przewidzieć progresję choroby, a miano wirusa jest odpowiednim zastępczym punktem końcowym (surogatem) w badaniach klinicznych CMV. Biorąc pod uwagę powyższe, w badaniu SOLSTICE wykazującym, że maribawir umożliwia usuwanie wirerii CMV, nie wykazano przewagi MBV nad IAT w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych.
- Analizując ocenę jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy, w głównym badaniu SOLSTICE ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie. Dodatkowe badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej osiągnęły niską ilość punktów w skali NICE, co klasyfikuje je jako badania niskiej jakości, podobnie jak badania wtórne charakteryzujące się krytycznie niską jakością. Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianej technologii na podstawie dostępnych danych klinicznych może być zatem obciążone ryzykiem.

4.1.5. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

Wyniki włączonych do AKL Wnioskodawcy badań zostały przedstawione w formie tabelarycznej oraz opisowej. W przypadku wyników o charakterze dychotomicznym (np. wystąpienie bądź brak analizowanego zdarzenia) jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne takie jak ryzyko względne (ang. relative risk, RR) i bezwzględne takie jak różnica ryzyka (ang. risk difference, RD).

Parametry NNT (ang. number needed to treat) lub NNH (ang. number needed to harm) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, a parametr RD tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną nie była istotna statystycznie.

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez Wnioskodawcę:

- „SOLSTICE to badanie otwartej próby co jest związane z ryzykiem błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od stosowania przypisanych interwencji. Pacjent, który doświadczył zdarzenia niepożądanego w ramieniu IAT, mógł zaprzestać leczenia przypisaną interwencją lub zmienić leczenie na nieprzewidziane w protokole badania, niezależnie od tego czy odpowiadał, czy też nie, na przypisaną w ramach badania interwencję. Brak zaślepienia wynikał z konieczności doboru terapii IAT przez badacza do potrzeb danego pacjenta, bieżącego dostosowywania dawkowania oraz różnych dróg podania (MBV i walgancyklowir p.o., natomiast gancyklowir, foskarnet i cydofowir – IV).”

Komentarz analityczny: Według uznania badacza osoby z IAT mogły przerwać leczenie po trzecim tygodniu (z powodu braku skuteczności lub toksyczności) i zamiast tego otrzymać leczenie maribawirem w ramach leczenia ratunkowego. Z uwagi na otwartą metodykę badania (w tym brak zaślepienia osób dostarczających interwencje), dane z ramienia ratunkowego mogą być obciążone stronniczością niektórych wyników i tym samym ograniczać wnioskowanie dot. skuteczności MBV jako leczenia ratunkowego.

- „W ocenie drugorzędowego punktu końcowego, uwzględniono kontrolę objawów choroby CMV, przeprowadzaną przez badacza i weryfikowaną przez komitet ds. oceny punktów końcowych po zakończeniu badania otwartej próby, przez co analiza była narażona na wystąpienie błędu systematycznego. Definicja objawowego zakażenia CMV została zmieniona w trakcie trwania badania, celem uwzględnienia zarówno choroby CMV z zajęciem tkanek jak i zespołu CMV.”

Dodatkowe ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:

- Wyniki uzyskane w ramieniu komparatora w badaniu SOLSTICE przedstawiono zbiorczo dla wszystkich leków uznanych w analizie za komparatory, tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir, dodatkowo leczenie w ramieniu komparatora zostało wybierane według uznania badacza, co utrudnia określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego ocenianej technologii odnosząc się do zdefiniowanych komparatorów.
- Należy podkreślić, że w badaniu SOLSTICE badacz na podstawie oceny klinicznej przypisywał pacjenta w grupie kontrolnej do najlepszej dostępnej terapii IAT. Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania, wielu pacjentów (ponad połowa – 57% zgodnie z tabelą 15. niniejszej AWA) poddano ponownemu leczeniu lekiem przeciw CMV w ramach badania SOLSTICE, na które nie odpowiadali. Kontynuowanie leczenia u takich pacjentów mogło doprowadzić do mniejszej szansy na wyleczenie zakażenia CMV niż zmiana na alternatywne leczenie. Obserwowana częstość odpowiedzi w ramieniu IAT mogła być zatem spowodowana wysokim odsetkiem pacjentów opornych na przypisany im IAT i tym samym prowadzić do przeszacowania względnego efektu maribawiru w porównawczej analizie wyników między ramionami badania. Biorąc pod uwagę powyższe, uzyskaną istotną statystycznie przewagę MBV nad IAT w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego należy interpretować z ostrożnością.
- Analizując wyniki z badania SOLSTICE nie wykazano wpływu maribawiru na śmiertelność. Podobny odsetek pacjentów w każdej grupie leczonej zmarł w trakcie badania (maribawir: 27 [11,5%] pacjentów; IAT: 13 [11,1%] pacjentów), jednak mediana czasu do zgonu była krótsza w grupie maribawiru w porównaniu z grupą IAT. Analizy dla tych drugorzędowych punktów końcowych nie były wystarczająco silne, aby wykazać istotność statystyczną, dlatego interpretację danych należy przeprowadzać z ostrożnością.

Dodatkowo, we włączonych publikacjach do badania SOLSTICE nie odnaleziono wyników dot. czasu do wystąpienia zgonu podsumowanych w postaci krzywych Kaplana-Meiera (KM) i oszacowanej różnicy w leczeniu między grupami MBV i IAT w postaci HR (95% CI) co jest niezgodne z założeniami Planu Analizy Statystycznej¹⁷ (SAP, ang. Statistical Analysis Plan).

¹⁷https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/39/NCT02931539/SAP_001.pdf [dostęp: 27.08.2024 r.]

- Wśród leków przeciwko CMV przyjmowanych w ramach IAT cydofowir stosowało 5,2% (n=6) pacjentów. Niska liczebność utrudnia wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie MBV w porównaniu do cydofowiru.
- Zgodnie z wyjściową charakterystyką pacjentów w badaniu SOLSTICE, objawowe zakażenie CMV definiowane jako choroba CMV posiadało ok. 8% pacjentów (n=29). Niska liczebność utrudnia wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie MBV w tej grupie pacjentów, tj. pacjentów z objawowym zakażeniem CMV.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

W poniższych podrozdziałach przedstawiono zweryfikowane przez analityków Agencji, wybrane wyniki z głównego badania RCT SOLSTICE dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MBV względem terapii zaordynowanej przez badacza (IAT) spośród zdefiniowanych w protokole opcji terapeutycznych: gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru u pacjentów po przeszczepie narządów litych (SOT) lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych (HSCT), z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV, z opornością lub bez potwierdzonej oporności wirusologicznej na konwencjonalne terapie. Szczegółowe wyniki skuteczności i bezpieczeństwa zawarto odpowiednio w rozdziałach 5.1.1. i 5.1.2. AKL Wnioskodawcy. Dodatkowo przedstawiono dane z publikacji Bassel 2023 dot. długoterminowych wyników przeżycia całkowitego 32 tyg. od zakończenia badania SOLSTICE.

W formie tabelarycznej przedstawiono także wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa MBV z opracowań wtórnych włączonych do AKL Wnioskodawcy.

W dodatkowych informacjach przedstawiono wyniki z badań eksperymentalnych oraz dot. rzeczywistej praktyki klinicznej stosowania MBV.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności – badania pierwotne

Wyniki badania SOLSTICE

Odpowiedź na leczenie

Ponad dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych MBV (55,7%), niż IAT (23,9%) uzyskał odpowiedź na zastosowaną terapię objawiającą się ustąpieniem wirerii CMV, zdefiniowaną jako spadek wirerii poniżej progu oznaczalności (<137 IU/ml) w dwóch kolejnych próbach pobranych w odstępie co najmniej 5 dni w 8 tyg. przyjmowania interwencji. Pierwszorzędowy punkt końcowy badania oceniano niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane, a wyniki pacjentów, którzy przeszli na terapię ratunkową lub rozpoczęli leczenie terapią alternatywną (inną niż dopuszczana w badaniu) były traktowane jako brak odpowiedzi na terapię.

Utrzymanie odpowiedzi

Analiza drugorzędowego punktu końcowego wykazała dodatkowo, iż stosowanie MBV w porównaniu z IAT wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem utrzymania efektu eliminacji wirerii i kontroli objawów w okresie obserwacji – każdorazowo do 20. tygodnia.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Odpowiedź na leczenie w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT - niezależnie od tego, czy leczenie przypisane do badania zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane [Avery 2022, Pereira 2021, CT, EMA EPAR Livtency 2022]*

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania			p
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI]**	NNT / [95%CI]	
Eliminacja wirerii CMV	8	131/235 (55,7)	28/117 (23,9)	32,8 [22,80; 42,74]	2,33 [1,65; 3,28]	4 [3; 5]	<0,001
Eliminacja wirerii CMV i uzyskanie kontroli objawów zakażenia CMV w 8. tyg. oraz utrzymanie efektu w okresie obserwacji	8	131/235 (55,7)	28/117 (23,9)	32,8 [22,80; 42,74]	2,33 [1,65; 3,28]	4 [3; 5]	<0,001
	12	53/235 (22,6)	12/117 (10,3)	13,5 [5,84; 21,17]	2,20 [1,22; 3,95]	9 [6; 22]	<0,001
	16	44/235 (18,7)	12/117 (10,3)	9,5 [2,02; 16,88]	1,83 [1,00; 3,32]	12 [7; 96]	0,013
	20	43/235 (18,3)	11/117 (9,4)	9,8 [2,58; 17,06]	1,95 [1,04; 3,63]	12 [7; 61]	0,008

*Pacjenci, którzy przeszli na terapię ratunkową lub rozpoczęli leczenie terapią alternatywną (inną niż dopuszczana w badaniu) byli traktowani jako brak odpowiedzi na terapię.

**Obliczenia własne Wnioskodawcy.

Skróty: AD - różnica skorygowana (ang. adjusted difference); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV - maribawir; NNT - liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. number needed to treat); OB – okres obserwacji; RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

Analiza wyników w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8. tygodni leczenia przypisanego do badania wykazała brak istotnej statystycznie wyższości MBV w stosunku do komparatora.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8 tygodni leczenia przypisanego do badania [EMA EPAR Livtency 2022]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania			p
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI]*	RD [95%CI]*	
Eliminacja wirerii CMV i uzyskanie kontroli objawów zakażenia CMV w 8. tyg. oraz utrzymanie efektu w okresie obserwacji	16	44/183 (24,0)	6/37 (16,2)	6,2 [-7,54; 19,84]	1,48 [0,68; 3,22]	0,08 [-0,06; 0,21]	0,379

*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

Skróty: AD - różnica skorygowana (ang. adjusted difference); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV - maribawir; OB – okres obserwacji; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego wykonano dodatkowo liczne analizy wrażliwości, których wyniki potwierdziły wyniki analizy pierwotnej, z wyjątkiem podgrupy pacjentów którzy przyjmowali przypisane w ramach badania leczenie do końca 8. tygodnia, szczegóły przedstawiono w **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** AKL Wnioskodawcy.

W ramach badania SOLSTICE dla pierwszorzędowego punktu końcowego (ustąpienie wirerii CMV w 8. tyg.) przeprowadzono analizę w podgrupach, w zależności od: wieku; płci; obszaru geograficznego; rodzaju przeszczepu; stosowanej IAT; wirerii CMV na początku badania; stwierdzonej mutacji warunkującej brak skuteczności IAT; stosowania globulin antylimfocytowych; objawowego zakażenia CMV (potwierzonego przez komitet powołany do oceny punktów końcowych); występowania dysgeusii; rozpoznania upośledzonej czynności nerek na początku badania.

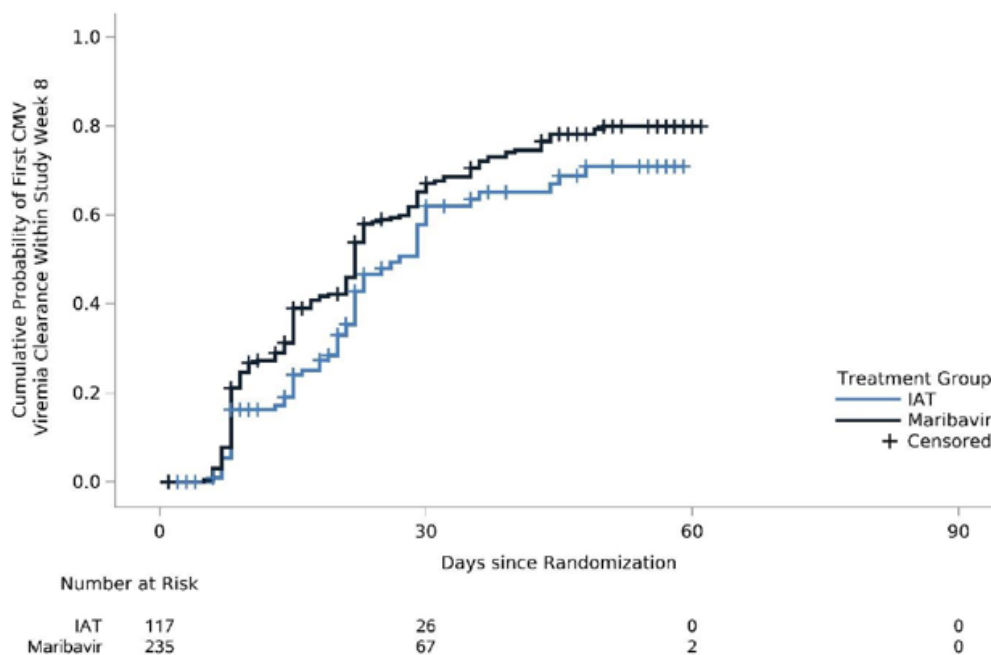
Wyniki analiz w podgrupach były zasadniczo spójne z wynikami analizy łącznej. Nieistotne statystycznie różnice pomiędzy MBV oraz IAT odnotowano w kilku przypadkach, przy czym najczęściej przyczyną była mała liczebność próby (obszar azjatycki, >1 terapii IAT, obecność objawowego zakażenia CMV), szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.1.1.1.,14. AKL Wnioskodawcy.

Istotną statystycznie interakcję pomiędzy podgrupami odnotowano jedynie w zależności od obecności mutacji warunkującej oporność na IAT, co potencjalnie wskazywać może na szczególnie wysoką skuteczność MBV wśród pacjentów, u których wykryto obecność mutacji warunkujących oporność na którykolwiek z leków stosowanych w IAT, szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.1.1.1.,15. AKL Wnioskodawcy.

Czas do uzyskania odpowiedzi

Mediana czasu (w oparciu o estymacje z krzywej Kaplana-Meiera) do uzyskania pierwszej, potwierdzonej eliminacji wirerii CMV (spadek wirerii poniżej progu oznaczalności, w dwóch kolejnych próbach) była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej MBV (22,0 dni), niż IAT (29,0 dni).

Szczegóły przedstawiono na rysunku i w tabeli poniżej.



Rysunek 1. Skumulowane prawdopodobieństwo pierwszego potwierdzonego ustąpienia wiremii CMV do 8 tyg. w badaniu SOLSTICE [Avery 2022]

Tabela 18. Czas do eliminacji wiremii CMV w badaniu SOLSTICE [EMA EPAR Livtency 2022]

Punkt końcowy	MBV		IAT		Wartość p
	N	Mediana (zakres) / [95% CI]	N	Mediana (zakres) / [95% CI]	
Czas do eliminacji wiremii CMV*[dni]	235	17,0 (5,0–114,0)	117	20,0 (6,0–111,0)	bd
Czas do pierwszej, potwierdzonej eliminacji wiremii CMV**[dni]	235	22,0 [21,0; 23,0]	117	29,0 [22,0; 35,0]	0,030

*Czas do uzyskania pierwszego, z dwóch kolejnych oznaczeń DNA CMV poniżej dolnej granicy oznaczalności.

**Oszacowania na podstawie krzywej Kaplana-Meiera.

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV – maribawir.

Skuteczność MBV jako leczenia ratunkowego

W podgrupie pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia IAT, a u których możliwe było rozpoczęcie terapii MBV jako leczenia ratunkowego, klirens wiremii uzyskano u połowy obserwowanych w 8 tygodniu leczenia MBV. Utrzymanie efektu eliminacji wiremii i kontroli objawów w okresie obserwacji odnotowano natomiast u 5 leczonych (23% z grupy przyjmujących leczenie ratunkowe).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Odpowiedź na leczenie raportowana w badaniu SOLSTICE w podgrupie pacjentów otrzymujących MBV jako terapia ratunkowa [Pereira 2021, EMA EPAR Livtency 2022]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania			p
		n/N (%)	n/N (%)	AD [95% CI]	RR [95% CI]	NNT / [95%CI]	
Eliminacja wiremii CMV	8	nd	11/22 (50,0)	bd	nd	nd	nd
Eliminacja wiremii CMV i uzyskanie kontroli objawów zakażenia CMV	12	nd	8/22 (36,4)	bd	nd	nd	nd
	16	nd	6/22 (27,3)	bd	nd	nd	nd
	20	nd	5/22 (22,7)	bd	nd	nd	nd

Skróty: AD - różnica skorygowana (ang. adjusted difference); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV - maribawir; NNT - liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. number needed to treat); OB – okres obserwacji; RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

Nawrót wirerii CMV

Nawrót wirerii oceniany był w odniesieniu do pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzoną eliminację CMV w dowolnym momencie badania.

Nawrót wirerii obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT niezależnie od tego, czy ukończyli oni 8-tygodniową terapię, do której zostali przypisani, zarówno w 12-tygodniowym okresie obserwacji, jak i ogółem (w całym okresie badania). Jedynie w przypadku klinicznie istotnego nawrotu wirerii CMV po 8 tyg. leczenia, który wymagał zastosowania innej terapii przeciw CMV, zdarzenie te obserwowano ze zbliżoną częstością w obu ramionach (wynik numerycznie niższy w grupie przyjmującej MBV).

Nawrót wirerii obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT również w przypadku analizy w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie podczas przyjmowania terapii (on treatment), do której zostali przypisani, jak i w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w czasie, gdy pacjent nie przyjmował terapii (off treatment), do której został przypisany.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Nawrót wirerii w badaniu SOLSTICE u pacjentów, u których osiągnięto klirens wirerii [EMA EPAR Livtency 2022, clinicaltrials.gov: NCT02931539]

Punkt końcowy	MBV	IAT	Wynik porównania		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNT / NNH / RD [95%CI]*	
Nawrót oceniany u pacjentów niezależnie od tego, czy ukończyli 8-tygodniową terapię, do której zostali przypisani					
Nawrót wirerii CMV w ciągu pierwszych 8 tyg. badania	33/184 (17,9)	8/65 (12,3)	1,46 [0,71; 2,99]	RD = 0,06 [-0,04; 0,15]	bd
Nawrót wirerii CMV w 12-tygodniowym okresie obserwacji	71/184 (38,6)	14/65 (21,5)	1,79 [1,09; 2,95]	NNH = 5 [3; 20]	bd
Nawrót wirerii CMV ogółem (w całym okresie badania)	104/184 (56,5)	22/65 (33,8)	1,67 [1,16; 2,40]	NNH = 4 [2; 10]	bd
Klinicznie istotny nawrót wirerii CMV po 8 tyg., który wymagał innej terapii przeciw CMV	34/131 (26,0)	10/28 (35,7)	0,73 [0,41; 1,29]	RD = -0,10 [-0,29; 0,10]	bd
Analiza w populacji pacjentów, którzy otrzymywali interwencję przez 8 tyg., do której zostali przypisani					
Nawrót wirerii CMV w ciągu pierwszych 8 tyg.	28/183 (15,2)	4/37 (9,7)	1,42 [0,53; 3,79]	RD = 0,04 [-0,07; 0,16]	bd
Nawrót wirerii CMV w 12-tygodniowym okresie obserwacji	75/183 (40,9)	13/37 (35,5)	1,17 [0,73; 1,87]	RD = 0,06 [-0,11; 0,23]	bd
Nawrót wirerii CMV ogółem (w całym okresie badania)	103/183 (56,1)	17/37 (45,2)	1,23 [0,84; 1,78]	RD = 0,10 [-0,07; 0,28]	bd
Analiza w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie <u>podczas przyjmowania terapii (on treatment)</u>, do której zostali przypisani**					
Nawrót wirerii CMV w ciągu pierwszych 8 tyg.	37/235 (15,8)	5/117 (4,6)	3,68 [1,49; 9,13]	NNH = 8 [5; 18]	bd
Analiza w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w czasie, <u>gdy pacjent nie przyjmował terapii (off treatment)</u>, do której został przypisany***					
Nawrót wirerii CMV podczas nie przyjmowania przydzielonej interwencji	96/235 (40,8)	34/117 (29,2)	1,41 [1,02; 1,94]	NNH = 8 [4; 69]	bd

*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

**Analiza obejmuje okres od rozpoczęcia leczenia do wcześniejszego zakończenia leczenia lub zakończenia 8-tyg. okresu leczenia.

***Analiza obejmuje okres od momentu wcześniejszego zakończenia leczenia lub zakończenia 8-tyg. okresu leczenia do końca okresu obserwacji.

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV - maribawir; NNH - liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number needed to harm); NNT - liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. number needed to treat); RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

Czas do nawrotu wiremii CMV

Mediana czasu do wystąpienia nawrotu wiremii CMV w całym okresie badania ogółem była numerycznie niższa dla ramienia MBV i wyniosła 42,0 (14,0–123,0) dni, z kolei w grupie leczonej IAT wyniosła 45,5 (16,0–89,0) dni, jednak na podstawie dostępnych danych nie można określić istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas do nawrotu wiremii CMV w badaniu SOLSTICE [EMA EPAR Livtency 2022]

Punkt końcowy	MBV		IAT		Wartość p
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Czas do wystąpienia nawrotu wiremii CMV ogółem (w całym okresie badania) [dni]	235	42,0 (14,0–123,0)	117	45,5 (16,0–89,0)	bd

Skróty: CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV – maribawir.

Wystąpienie oporności na leki podczas stosowania terapii

Wystąpienie opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych obserwowano u 29% badanych z grupy leczonej MBV oraz u 24% leczonych MBV w terapii ratunkowej. U 21% pacjentów leczonych w ramieniu MBV mutacje warunkujące oporność na MBV powstały w pierwszych 8 tyg. terapii, a u 8% – po zakończeniu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii MBV do wystąpienia mutacji wyniosła 56 dni zakres (26–130) dni.

Tabela 22. Wystąpienie oporności na MBV raportowane w badaniu SOLSTICE [EMA EPAR Livtency 2022]

Punkt końcowy		MBV	IAT
		n/N (%)	n/N (%)
Wystąpienie oporności na MBV	baseline	1/214 (0,5)	3/100 (3,0)
	w pierwszych 8 tyg. leczenia	45/214 (21,0)	0/100 (0)
	po zakończeniu leczenia	17/214 (7,9)	0/100 (0)
Wykrycie mutacji związanych z opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych (post-baseline)		60/214 (29,0)	nd
Populacja pacjentów, którzy otrzymywali terapię ratunkową MBV			
Wystąpienie oporności na MBV	baseline	nd	1/17 (5,9)
	post-baseline	nd	4/17 (23,5)

Skróty: IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV – maribawir.

Oporność na leki przeciwwirusowe, która wystąpiła w trakcie leczenia określoną terapią w ramach badania SOLSTICE przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wystąpienie oporności na leki przeciw CMV w badaniu SOLSTICE [Chou 2023]

Punkt końcowy	MBV	IAT	Terapia ratunkowa MBV
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Wystąpienie oporności na IAT	46/234 (19,7)	11/94 (11,7)	5/22 (22,7)
Wystąpienie oporności na MBV	60/234 (25,6)	0/94 (0)	5/22 (22,7)
Wystąpienie mutacji UL97	24/234 (11,1)	NR	NR
Populacja pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie, a następnie mieli nawrót wiremii			
Wystąpienie oporności na IAT	9/66 (13,6)	3/11 (27,3)	NR
Wystąpienie oporności na MBV	11/66 (16,7)	NR	NR
Wystąpienie mutacji UL97	1/66 (1,5)	NR	NR
Populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie			
Wystąpienie oporności na IAT	37/103 (35,9)	8/66 (12,1)	NR
Wystąpienie oporności na MBV	49/103 (47,6)	NR	NR

Punkt końcowy	MBV	IAT	Terapia ratunkowa MBV
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Wystąpienie mutacji UL97	23/103 (22,3)	NR	NR
Populacja pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na leczenie i doświadczyli nawrotu			
Wystąpienie oporności na IAT	18/29 (62,1)	NR	NR
Wystąpienie oporności na MBV	25/29 (86,2)	NR	NR
Wystąpienie mutacji UL97	15/29 (51,7)	NR	NR

Skróty: IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foscarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV – maribawir; NR – nie raportowano.

Śmiertelność

W badaniu SOLSTICE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zgonów ogółem, ani zgonów z powodu zakażenia CMV pomiędzy grupą leczoną MBV, a ramieniem otrzymującym IAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Zgony raportowane w badaniu SOLSTICE dla porównania MBV vs IAT [Avery 2022, EMA EPAR Livtency 2022, CT]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	MBV	IAT	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	RD [95%CI]*	
Zgon ogółem	20	27/235 (11,5)	13/117 (11,1)	1,03 [0,55; 1,93]	0,004 [-0,07; 0,07]	bd
Zgon z powodu zakażenia CMV	20	4/235 (1,7)	4 ^b /117 (3,4)	0,50 [0,13; 1,96]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd

*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foscarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV - maribawir; OB – okres obserwacji; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk).

Mediana czasu do wystąpienia zgonu wyniosła 55 dni w grupie leczonej MBV oraz 73 dni w ramieniu IAT.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Czas do wystąpienia zgonu w badaniu SOLSTICE – niezależnie od przyczyny z jakiej wystąpił zgon [clinicaltrials.gov: NCT02931539]

Punkt końcowy	MBV		IAT		Wartość p
	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)	
Czas do wystąpienia zgonu ogółem [dni]	235	55,0 (3,0–182,0)	117	73,0 (13,0–186,0)	bd

Skróty: IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foscarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV – maribawir.

We włączonych publikacjach do badania SOLSTICE nie odnaleziono wyników dot. czasu do wystąpienia zgonu przedstawionych w postaci krzywych Kaplana-Meiera (KM).

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Długoterminowe wyniki badania SOLSTICE

Uzupełniające dane po dodatkowych 32 tyg. od zakończenia badania SOLSTICE dotyczące przeżycia całkowitego przeanalizowano retrospektywnie i przedstawiono dla 109 pacjentów przypisanych do ramienia MBV (populacji ogółem) oraz w podgrupach ze względu na rodzaj przeszczepu (68 pacjentów po SOT oraz 41 pacjentów po HSCT).

Prawdopodobieństwo przeżycia po roku od rozpoczęcia terapii MBV wyniosło 0,84. W momencie analizy danych liczba zgonów ogółem wyniosła 17 (15,6%), a w podgrupach odpowiednio 3 (4,4%) pacjentów po SOT oraz 14 (34,1%) pacjentów po HSCT. Przyczyny zgonów były związane z zakażeniem CMV w 2 przypadkach, infekcje inne niż CMV spowodowały zgon 6 pacjentów po HSCT, nawrót choroby podstawowej wystąpił u 4 pacjentów po HSCT, zgon na skutek czynników związanych z przeszczepieniem miał miejsce u 1 pacjenta po HSCT, anemia po przeszczepieniu płuc z towarzyszącym idiopatycznym włóknieniem płuc była przyczyną zgonu 1 pacjenta, pogorszenie niewydolności nerek i osłabienie podczas leczenia foskarnetem w warunkach domowych nastąpiło przed zgonem 1 pacjenta po SOT, ostra białaczka limfoblastyczna wystąpiła u 1 pacjenta po HSCT, szok septyczny poprzedzał zgon 1 pacjenta po HSCT.

W badaniu oceniano także punkty końcowe związane z przeprowadzonym przeszczepieniem. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła utrata przeszczepu, ani konieczność ponownej transplantacji. W grupie pacjentów po SOT, u 4 (5,9%) wystąpiło ostre odrzucenie przeszczepu, u 2 (2,9%) – przewlekłe odrzucenie przeszczepu i u 2 (2,9%) stwierdzono inne powikłania. Po 52 tyg. 61 (89,7%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu, 6 (8,8%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu z jednocześnie występującymi powikłaniami, u 1 (1,5%) pacjenta nie było informacji o rodzaju powikłania, które wystąpiło. Wśród chorych po HSCT, 16 (39,0%) doświadczyło 17 powikłań, 1 (2,4%) pacjent doświadczył ostrej GvHD i nawrotu białaczki. Spośród 17 powikłań, 11 stanowiła ostra postać GvHD, 5 – przewlekła GvHD i 1 nawrót białaczki.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Prawdopodobieństwo przeżycia, śmiertelność oraz czynność przeszczepu oceniane po 12 mies. od rozpoczęcia terapii MBV [Bassel 2023]

Punkt końcowy		Ogółem	SOT	HSCT
Prawdopodobieństwo przeżycia [95%CI]		0,84 [0,76; 0,90]	0,96 [0,87; 0,99]	0,65 [0,48; 0,77]
Liczba zgonów, n/N (%)		17/109 (15,6)	3/68 (4,4)	14/41 (34,1)
Przyczyny zgonów, n/N (%)	związane z zakażeniem CMV	2/109 (11,8)	1/68 (33,3)	1/41 (7,1)
	infekcje inne niż CMV	6/109 (35,3)	0/68 (0,0)	6/41 (42,9)
	związane z przeszczepieniem	1/109 (5,9)	0/68 (0,0)	1/41 (7,1)
	anemia*	1/109 (5,9)	1/68 (33,3)	0/41 (0,0)
	niewydolność nerek**	1/109 (5,9)	1/68 (33,3)	0/41 (0,0)
	ostra białaczka limfoblastyczna	1/109 (5,9)	0/68 (0,0)	1/41 (7,1)
	szok septyczny	1/109 (5,9)	0/68 (0,0)	1/41 (7,1)
	nawrót choroby podstawowej	4/109 (3,7)	0/68 (0,0)	4/41 (9,8)
Utrata przeszczepu lub konieczność ponownej transplantacji, n/N (%)		0/109 (0,0)	0/68 (0,0)	0/41 (0,0)
Wystąpienie powikłań po przeszczepieniu, n/N (%)	ogółem	24/109 (22,0)	8/68 (11,8)	16/41 (39,0)
	ostre odrzucenie przeszczepu	bd	4/68 (5,9)	nd
	przewlekłe odrzucenie przeszczepu	bd	2/68 (2,9)	nd
	ostra GvHD	bd	nd	11/41 (26,8)***
	przewlekła GvHD	bd	nd	5/41 (12,2)
	inne	bd	2/68 (2,9)	bd

Punkt końcowy	Ogółem	SOT	HSCT
Zachowana czynność przeszczepu, n/N (%)	bd	6/68 (8,8)	bd
Zachowana czynność przeszczepu z jednocześnie występującymi powikłaniami, n/N (%)	bd	6/68 (8,8)	bd

*Anemia po przeszczepieniu płuc z towarzyszącym idiopatycznym włóknieniem płuc.

**Pogorszenie niewydolności nerek i osłabienie podczas leczenia foskarnetem w warunkach domowych, odmowa ponownego przyjęcia do szpitala i prośba o przeniesienie do hospicjum.

***Jeden pacjent doświadczył ostrej GvHD i nawrotu białaczki

Skróty: CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); SOT - przeszczepienie narządu litego (ang. solid organ transplantation); GvHD - choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-versus-Host Disease).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badania pierwotne

Wyniki badania SOLSTICE

Zdarzenia niepożądane (AEs, ang. Adverse Events) ogółem, w tym AEs zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs, ang. Treatment Emergent Adverse Events)

Ryzyko wystąpienia TEAEs ogółem było istotnie statystycznie większe wśród pacjentów leczonych MBV, w porównaniu z ryzykiem w grupie otrzymującej IAT. Jednocześnie w grupie otrzymującej MBV zaobserwowano zamiennie niższe ryzyko TEAEs prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku pozostałych kategorii AEs, tj. TEAEs związanych z leczeniem i prowadzących do utraty z badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs, ang. Serious Adverse Events)

Znamienne niższe ryzyko SAEs w grupie otrzymującej MBV odnotowano w przypadku SAEs związanych z leczeniem. W przypadku pozostałych kategorii SAEs, tj. SAEs ogółem i prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów i zgonów związanych z leczeniem, nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Poszczególne zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniającej rodzaj zdarzenia zaobserwowano, że pacjenci leczeni MBV w porównaniu do chorych z grupy IAT, istotnie statystycznie rzadziej doświadczali neutropenii oraz hipokaliemii, natomiast częściej dysgeusii. Dodatkowo, w grupie badanej istotnie częściej obserwowano zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs IAT w ramach badania SOLSTICE [Avery 2022, EMA EPAR Livtency 2022]

AE	OB [tyg.]**	MBV	IAT	Wynik porównania		P	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*		
TEAE	Ogółem	8	228/234 (97,4)	106/116 (91,4)	1,07 [1,005; 1,13]	NNH = 16 [8; 177]	bd
	Związane z leczeniem	8	141/234 (60,3)	57/116 (49,1)	1,23 [0,99; 1,52]	NNH = 8 [4; 1438]	bd
	Prowadzące do przerwania leczenia	8	31/234 (13,2)	37/116 (31,9)	0,42 [0,27; 0,63]	NNT = 6 [4; 11]	bd
	Prowadzące do utraty z badania	8	17/234 (7,3)	9/116 (7,8)	0,94 [0,43; 2,04]	RD = -0,005 [-0,06; 0,05]	bd
SAE	Ogółem	8	90/234 (38,5)	43/116 (37,1)	1,04 [0,78; 1,38]	RD = 0,01 [-0,09; 0,12]	bd
	Związane z leczeniem	8	12/234 (5,1)	17/116 (14,7)	0,35 [0,17; 0,71]	NNT = 11 [7; 41]	bd
	Prowadzące do przerwania leczenia	8	20/234 (8,5)	17/116 (14,7)	0,58 [0,32; 1,07]	RD = -0,06 [-0,13; 0,01]	bd
	Zgony	8	16/234 (6,8)	6/116 (5,2)	1,32 [0,53; 3,29]	RD = 0,02	bd

AE	OB [tyg.]**	MBV	IAT	Wynik porównania		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*	
					[-0,04; 0,07]	
Zgony związane z leczeniem	8	1/234 (0,4)	1/116 (0,9)	0,50 [0,03; 7,85]	RD = -0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Dysgeusia	8	87/234 (37,2)	4/116 (3,4)	10,78 [4,06; 28,65]	NNH = 2 [2; 3]	bd
Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi	8	21/234 (9,0)	1/116 (0,9)	10,41 [1,42; 76,44]	NNH = 12 [8; 24]	bd
Ból głowy	8	19/234 (8,1)	15/116 (12,9)	0,63 [0,33; 1,19]	RD = -0,05 [-0,12; 0,02]	bd
Parestezja	8	4/234 (1,7)	5/116 (4,3)	0,40 [0,11; 1,45]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Neutropenia	8	22/234 (9,4)	26/116 (22,4)	0,42 [0,25; 0,71]	NNT = 8 [5; 22]	bd
Niedokrwistość	8	29/234 (12,4)	14/116 (12,1)	1,03 [0,56; 1,87]	RD = 0,003 [-0,07; 0,08]	bd
Leukopenia	8	7/234 (3,0)	8/116 (6,9)	0,43 [0,16; 1,17]	RD = -0,04 [-0,09; 0,01]	bd
Biegunka	8	44/234 (18,8)	24/116 (20,7)	0,91 [0,58; 1,42]	RD = -0,02 [-0,11; 0,07]	bd
Nudności	8	50/234 (21,4)	25/116 (21,6)	0,99 [0,65; 1,52]	RD = -0,002 [-0,09; 0,09]	bd
Wymioty	8	33/234 (14,1)	19/116 (16,4)	0,86 [0,51; 1,45]	RD = -0,02 [-0,10; 0,06]	bd
Zmęczenie	8	28/234 (12,0)	10/116 (8,6)	1,39 [0,70; 2,76]	RD = 0,03 [-0,03; 0,10]	bd
Obrzęk obwodowy	8	17/234 (7,3)	9/116 (7,8)	0,94 [0,43; 2,04]	RD = -0,005 [-0,06; 0,05]	bd
Gorączka	8	24/234 (10,3)	17/116 (14,7)	0,70 [0,39; 1,25]	RD = -0,04 [-0,12; 0,03]	bd
Zwiększenie wirerii CMV	8	24/234 (10,3)	6/116 (5,2)	1,98 [0,83; 4,72]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	bd
Hipokaliemia	8	8/234 (3,4)	11/116 (9,5)	0,36 [0,15; 0,87]	NNT = 17 [9; 407]	bd
Hipomagnezemia	8	9/234 (3,8)	10/116 (8,6)	0,45 [0,19; 1,07]	RD = -0,05 [-0,10; 0,01]	bd
Hipofosfatemia	8	4/234 (1,7)	5/116 (4,3)	0,40 [0,11; 1,45]	RD = -0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Ostra niewydolność nerek	8	20/234 (8,5)	11/116 (9,5)	0,90 [0,45; 1,82]	RD = -0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Nadciśnienie	8	9/234 (3,8)	8/116 (6,9)	0,56 [0,22; 1,41]	RD = -0,03 [-0,08; 0,02]	bd

*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

**Mediana (zakres) wyniosła 57 (2–64) dni dla grupy leczonej MBV oraz 34 (4–64) dni dla grupy kontrolnej.

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); IAT - terapia zaordynowana pacjentowi (gancyklowir / walgancyklowir / foskarnet / cydofowir) (ang. investigator-assigned therapy); MBV - maribawir; NNH - liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number needed to harm); NNT - liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. number needed to treat); OB – okres obserwacji; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events).

Porównanie MBV względem poszczególnych składowych IAT

Dostępne są także szczegółowe wyniki porównawcze MBV vs poszczególne leki wchodzące w skład IAT, tj. (wal)gancyklowir, foskarnet, cydofowir w zakresie występowania AEs ogółem i poszczególnych AEs.

Analizując poszczególne wyniki porównawcze MBV vs (wal)gancyklowir, odnotowano istotnie częstsze występowanie TEAEs związanych z leczeniem oraz dysgeusji w grupie MBV, natomiast w przypadku neutropenii i niedokrwistości częstotliwość ich występowania była istotnie mniejsza w grupie MBV. Wyniki porównawcze MBV vs foskarnet wskazują na istotnie częstsze występowanie dysgeusji w grupie MBV, natomiast w przypadku hipokaliemii, hipomagnezemii i ostrej niewydolności nerek częstotliwość ich występowania była istotnie mniejsza w grupie MBV. Wyniki porównawcze MBV vs cydofowir nie wskazują na różnice w występowaniu poszczególnych AEs między grupami.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Wyniki analizy bezpieczeństwa MBV vs poszczególne terapie podawane w ramieniu komparatora w ramach badania SOLSTICE [Avery 2022, Avery 2021, EMA EPAR Livtency 2022]

AE	OB [tyg.]**	Wynik porównania MBV vs (wal)gancyklowir		Wynik porównania MBV vs foskarnet		Wynik porównania MBV vs cydofowir		
		RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*	RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*	RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*	
TEAE	Ogółem	8	1,07 [0,98; 1,16]	RD = 0,06 [-0,01; 0,14]	1,06 [0,97; 1,16]	RD = 0,06 [-0,02; 0,14]	1,17 [0,82; 1,67]	RD = 0,14 [-0,16; 0,44]
	Związane z leczeniem	8	1,47 [1,05; 2,04]	NNH = 5 [2; 20]	0,98 [0,76; 1,25]	RD = -0,01 [-0,17; 0,14]	1,81 [0,58; 5,63]	RD = 0,27 [-0,11; 0,65]
SAE	Ogółem	8	1,03 [0,70; 1,49]	RD = 0,01 [-0,13; 0,15]	0,90 [0,62; 1,31]	RD = -0,04 [-0,20; 0,11]	1,15 [0,37; 3,62]	RD = 0,05 [-0,33; 0,43]
Dysgeusia		8	10,41 [2,64; 41,01]	NNH = 2 [2; 3]	35,74 [2,26; 566,08]	NNH = 2 [2; 3]	2,23 [0,37; 13,45]	RD = 0,21 [-0,10; 0,51]
Ból głowy		8	0,76 [0,32; 1,81]	RD = -0,03 [-0,11; 0,06]	0,48 [0,22; 1,02]	RD = -0,09 [-0,20; 0,02]	1,16 [0,08; 17,37]	RD = 0,08 [-0,14; 0,31]
Parestezja		8	2,18 [0,12; 39,97]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	0,16 [0,04; 0,58]	RD = -0,09 [-0,18; 0,0004]	0,27 [0,02; 4,51]	RD = 0,02 [-0,21; 0,24]
Neutropenia		8	0,28 [0,16; 0,48]	NNT = 5 [3; 9]	0,63 [0,29; 1,39]	RD = -0,05 [-0,16; 0,05]	1,34 [0,09; 19,94]	RD = 0,09 [-0,13; 0,32]
Niedokrwistość		8	1,74 [0,64; 4,73]	RD = 0,05 [-0,03; 0,13]	0,65 [0,33; 1,28]	RD = -0,07 [-0,19; 0,05]	1,76 [0,12; 25,95]	RD = 0,12 [-0,10; 0,35]
Leukopenia		8	0,24 [0,09; 0,65]	NNT = 11 [6; 174]	1,41 [0,18; 11,16]	RD = 0,01 [-0,04; 0,06]	0,45 [0,03; 7,08]	RD = 0,03 [-0,19; 0,25]
Biegunka		8	0,81 [0,47; 1,40]	RD = -0,04 [-0,17; 0,08]	0,98 [0,52; 1,87]	RD = -0,003 [-0,13; 0,12]	1,13 [0,18; 6,89]	RD = 0,02 [-0,28; 0,32]
Nudności		8	1,50 [0,75; 2,97]	RD = 0,07 [-0,03; 0,18]	0,72 [0,43; 1,19]	RD = -0,08 [-0,23; 0,06]	1,28 [0,21; 7,80]	RD = 0,05 [-0,26; 0,35]
Wymioty		8 ^b	1,13 [0,53; 2,42]	RD = 0,02 [-0,08; 0,11]	0,83 [0,41; 1,68]	RD = -0,03 [-0,15; 0,09]	0,42 [0,13; 1,37]	RD = -0,19 [-0,57; 0,19]
Zmęczenie			0,96 [0,44; 2,08]	RD = -0,01 [-0,10; 0,09]	1,87 [0,59; 5,91]	RD = 0,06 [-0,03; 0,14]	1,70 [0,11; 25,09]	RD = 0,12 [-0,11; 0,35]
Obrzęk obwodowy		8	1,36 [0,41; 4,47]	RD = 0,02 [-0,05; 0,09]	0,68 [0,26; 1,76]	RD = -0,03 [-0,13; 0,06]	1,04 [0,07; 15,65]	RD = 0,07 [-0,15; 0,30]
Gorączka		8	0,96 [0,41; 2,23]	RD = -0,005 [-0,09; 0,09]	0,54 [0,27; 1,08]	RD = -0,09 [-0,21; 0,03]	0,31 [0,09; 1,01]	RD = -0,23 [-0,61; 0,15]
Zwiększenie wiremii CMV		8	1,44 [0,52; 3,97]	RD = 0,03 [-0,05; 0,11]	4,82 [0,67; 34,76]	NNH = 12 [7; 40]	1,46 [0,10; 21,66]	RD = 0,10 [-0,12; 0,33]
Hipokaliemia		8	1,91 [0,24; 15,00]	RD = 0,02 [-0,03; 0,06]	0,18 [0,07; 0,44]	NNT = 7 [4; 24]	0,21 [0,03; 1,39]	RD = -0,13 [-0,43; 0,17]
Hipomagnezemia		8	1,08 [0,24; 4,85]	RD = 0,003 [-0,05; 0,06]	0,26 [0,10; 0,66]	NNT = 10 [5; 174]	0,23 [0,03; 1,54]	RD = -0,13 [-0,43; 0,17]
Hipofosfatemia		8	2,18 [0,12; 39,97]	RD = 0,02 [-0,01; 0,05]	0,16 [0,04; 0,58]	RD = -0,09 [-0,18; 0,0004]	0,27 [0,02; 4,51]	RD = 0,02 [-0,21; 0,24]
Ostra niewydolność nerek		8	4,79 [0,66; 34,91]	NNH = 14 [8; 56]	0,40 [0,20; 0,80]	NNT = 8 [5; 203]	1,22 [0,08; 18,22]	RD = 0,09 [-0,14; 0,31]

AE	OB [tyg.]**	Wynik porównania MBV vs (wa)lgancyklowir		Wynik porównania MBV vs foskarnet		Wynik porównania MBV vs cydofowir	
		RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*	RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*	RR [95% CI]*	NNH / NNT / RD [95%CI]*
Nadciśnienie	8	2,15 [0,28; 16,65]	RD = 0,02 [-0,02; 0,06]	0,30 [0,11; 0,81]	RD = -0,09 [-0,19; 0,01]	0,57 [0,04; 8,79]	RD = 0,04 [-0,19; 0,26]

*Obliczenia własne Wnioskodawcy.

**Mediana (zakres) wyniosła 57 (2–64) dni dla grupy leczonej MBV oraz 34 (4–64) dni dla grupy kontrolnej.

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); CI - przedział ufności (ang. confidence interval); CMV - wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); MBV - maribawir; NNH - liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. number needed to harm); NNT - liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. number needed to treat); OB – okres obserwacji; RD - różnica ryzyka (ang. risk difference); RR – ryzyko względne (ang. relative risk); SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events).

Bezpieczeństwo terapii ratunkowej MBV

U wszystkich uczestników otrzymujących w ramach badania terapię ratunkową MBV odnotowano występowanie TEAEs, w tym u ponad połowy (59,1%) wystąpiły TEAEs związane z leczeniem, a u 1 pacjenta wystąpiło TEAEs prowadzące do przerwania leczenia. U połowy pacjentów stwierdzono SAEs, w tym u 1 pacjenta było to SAEs związane z leczeniem. Odnotowano także jeden zgon, który uznano za niezwiązany z leczeniem. Najczęstszymi AEs występującymi u 54,5% pacjentów były: nudności, wymioty, biegunka.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy bezpieczeństwa stosowania terapii ratunkowej MBV w ramach badania SOLSTICE [Pereira 2021]

AE	OB [tyg.]	MBV
		n/N (%)
TEAE	Ogółem	8 / 22 (100)
	Związane z leczeniem	13 / 22 (59,1)
	Prowadzące do przerwania leczenia	1 / 22 (4,5)
SAE	Ogółem	11 / 22 (50,0)
	Związane z leczeniem	1 / 22 (4,5)
	Prowadzące do przerwania leczenia	0 / 22 (0)
	Prowadzące do utraty z badania	0 / 22 (0)
	Zgony	1 / 22 (4,5)
	Zgony związane z leczeniem	0 / 22 (0)
Zaburzenia smaku	8	11 / 22 (50,0)
Neutropenia	8	0 / 22 (0)
Nudności	8	12 / 22 (54,5)
Wymioty	8	12 / 22 (54,5)
Biegunka	8	12 / 22 (54,5)
Ostra niewydolność nerek	8	3 / 22 (13,6)

Skróty: AE - zdarzenia niepożądane (ang. adverse events); MBV - maribawir; OB – okres obserwacji; SAE - ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events); TEAE – zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events).

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania MBV w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj przeszczepu załączono w aneksie A, tabela 35. AKL Wnioskodawcy.

4.2.1.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa – badania wtórne

Tabela 30. Charakterystyka i wyniki odnalezionych przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Cel i metodyka	Wyniki i wnioski końcowe
Bruminhent 2020	<p><u>Cel:</u> ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa maribawiru i letermowiru.</p> <p><u>Populacja docelowa:</u> pacjenci po transplantacji, w tym pacjenci z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed.</p> <p><u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> bd.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> krytycznie niska.</p>	<p>W oparciu o wyniki odnalezionych w ramach przeglądu prac, MBV wskazano jako lek o potencjalnym zastosowaniu w niereagujących na gancyklowir i inhibitory polimerazy DNA, a także opornych zakażeniach CMV u pacjentów po transplantacji.</p> <p>W przypadku stosowania maribawir w leczeniu zakażenia CMV opornego lub niereagującego na leczenie, wzięto pod uwagę wyniki badania fazy II mającego na celu ustalenie dawki maribawiru (Papanicolaou 2019).</p>
Kleiboeker 2022	<p><u>Cel:</u> przegląd skuteczności i bezpieczeństwa stosowania maribawiru w leczeniu cytomegalowirusa (CMV) u biorców przeszczepów narządów mięszszowych.</p> <p><u>Populacja docelowa:</u> dorośli pacjenci po transplantacji narządów.</p> <p><u>Przeszukane bazy:</u> PubMed oraz Cochrane Controlled Trials Register od 1960 do początku lipca 2022.</p> <p><u>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</u> nie ograniczono włączanych badań ze względu na metodykę.</p> <p><u>Ocena w skali AMSTAR:</u> krytycznie niska.</p>	<p>W przypadku zakażeń CMV opornych na gancyklowir, foscarnet i/lub cydofowir, stwierdzono, że MBV może stanowić wartą rozważenia opcję terapeutyczną, ze względu na możliwość stosowania w warunkach ambulatoryjnych oraz niższe ryzyko SAE, w tym nefrotoksyczności.</p> <p>Zwrócono uwagę na ryzyko związane z zastosowaniem MBV w przypadku wiremii wyższej niż odnotowana w badaniach dla tego leku, dodatkowo analizowano kwestie rozwoju oporności na lek oraz możliwość zastosowania terapii skojarzonej, które nie zostały rozstrzygnięte. Wskazano, że nawrót CMV po 8-tygodniowym leczeniu niereagującego/opornego CMV był wysoki (maribawir 50% w porównaniu z IAT 39%).</p> <p>Profil bezpieczeństwa MBV kształtował się korzystniej na tle alternatywnych terapii (tj. (wal)gancyklowir, foscarnet, czy cydofowir). Najczęściej obserwowanymi AE były dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz dysgeusia.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazali, iż MBV wypełnia lukę terapeutyczną, spowodowaną brakiem innych leków o akceptowalnej skuteczności i bezpieczeństwie wskazanych do stosowania u pacjentów po transplantacji z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV.</p> <p>Autorzy we wnioskach wskazali, że konieczne są dalsze badania, aby w pełni wyjaśnić rolę maribawiru w leczeniu CMV po przeszczepie.</p>

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej

Papanicolaou 2019

Cel: Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji różnych dawek maribawiru wśród biorców przeszczepów, u których wystąpiło zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) nieodpowiadające lub oporne na leczenie przeciwwirusowe.

Metodyka: Wieloośrodkowe (27 ośrodków w Stanach Zjednoczonych) badanie fazy II. Populację stanowili pacjenci po przeszczepie komórek macierzystych (HSCT) lub narządów litych (SOT), u których potwierdzono zakażenie CMV oporne na gancyklowir, walgancyklowir lub foskarnet. Do badania włączono biorców przeszczepów HSCT lub SOT w wieku ≥ 12 lat, u których udokumentowano zakażenie nieodpowiadające lub oporne na leczenie przeciwwirusowe ≥ 1 dostępnym i zatwierdzonym przez FDA lekiem przeciwwirusowym. Jednym z warunków kwalifikacji chorych był poziom DNA CMV w osoczu w centralnym laboratorium ≥ 1000 kopii/ml. Zakażenie CMV niereagujące na leczenie zdefiniowano jako udokumentowany brak osiągnięcia $>1 \log_{10}$ zmniejszenia poziomu DNA CMV po ≥ 2 tygodniach leczenia gancyklowirem, walgancyklowirem lub foskarnetem. Oporne zakażenie CMV zdefiniowano jako zakażenie z udokumentowaną co najmniej 1 mutacją genetyczną.

Przeprowadzono randomizację blokową do jednej z trzech grup, ze stratyfikacją względem rodzaju przeszczepu (HSCT lub SOT). Pacjentów przydzielono do grup o różnym dawkowaniu MBV (400, 800 i 1200 mg BID), w stosunku 1:1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, który zapewnia ukrycie kodu alokacji. Pacjenci byli oceniani co tydzień do 6. tygodnia leczenia, co 2 tygodnie do 12. tygodnia i co 4 tygodnie do 24. tygodnia. Aby leczenie mogło być kontynuowane, pacjenci musieli osiągnąć odpowiednie minimalne odpowiedzi wirusologiczne w wyznaczonych odstępach czasu. Pacjenci kontynuowali leczenie po 6. tygodniu według uznania badacza, maksymalnie przez 24 tygodnie, aby osiągnąć lub utrzymać niewykrywalny poziom DNA CMV. Leczenie można było przerwać ze względu na wyzdrowienie (tj. odpowiedź CMV była odpowiednia), zgodnie z oceną badaczy w ośrodku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów z potwierdzonym niewykrywalnym (<200 kopii/ml) DNA CMV w osoczu w laboratorium centralnym w 2 kolejnych próbkach pobranych po rozpoczęciu leczenia i w trakcie leczenia. Nawrót CMV zdefiniowano jako DNA CMV w osoczu ≥ 200 kopii/ml w ≥ 2 kolejnych próbkach oddzielonych ≥ 5 dniami u pacjenta, u którego wcześniej osiągnięto DNA CMV w osoczu <200 kopii/ml. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in.: czas do pierwszego niewykrywalnego DNA CMV w osoczu w dowolnym momencie, odsetek pacjentów z nawrotem CMV i czas do pierwszego nawrotu CMV. Podstawową analizą bezpieczeństwa było określenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (TEAE) i poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE).

Wyniki: W okresie od 17 lipca 2012 r. do 5 grudnia 2014 r. 129 pacjentów wyraziło zgodę i zostało wstępnie przebadanych, a 120 (47 odbiorców HSCT i 73 odbiorców SOT) zostało zrandomizowanych do badania. 11,7% spośród zrandomizowanych pacjentów nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia do badania i nie zostali oni uwzględnieni w populacji dla pierwszorzędownego punktu końcowego. Liczebność grup nie była wystarczająca na potrzeby porównań pomiędzy różnymi dawkami MBV. Pacjenci otrzymywali maribawir przez medianę 75 dni (zakres 5-177).

Wyniki dot. ramienia, w którym MBV przyjmowany był w dawce zgodnej z ChPL (tj. 400 mg BID, n=40) wskazują, że odsetek odpowiedzi na leczenie MBV (pacjenci z ustąpieniem wirerii CMV, poniżej progu oznaczalności w dwóch kolejnych pomiarach, w odstępie co najmniej 5 dni, z próbek osocza pobranych w okresie leczenia) wyniósł 70% (95% CI: 53; 83). Mediana czasu do potwierdzenia niewykrywalnego DNA CMV w osoczu wynosiła 24 dni (95% CI: 15; 31).

Spośród 86 pacjentów, u których uzyskano potwierdzone niewykrywalne DNA CMV w osoczu podczas badania, 29 (35%; 95% CI, 25–46%) następnie doświadczyło nawrotu wirusa CMV, w tym u 7 (24%) w grupie przyjmującej MBV w dawce 400 mg BID. Spośród tych pacjentów, 13/25 (52%; 400 mg, n = 4; 800 mg, n = 6; 1200 mg, n = 3) rozwinęło de novo mutacje UL97, o których wiadomo, że powodują oporność na maribawir.

W przypadku analizy bezpieczeństwa u wszystkich chorych z grupy MBV w dawce 400 mg wystąpiło ≥ 1 TEAE, w tym najczęściej zaburzenia smaku (60%), nudności (37,5%), wymioty 27,5%). Jedenastu pacjentów (27,5%)

przerwało udział w badaniu z powodu AE, natomiast u 28 chorych (70%) wystąpiło ≥ 1 SAE. Zgon wystąpił u 25% chorych z grupy MBV w dawce 400 mg.

Wnioski autorów: Leczenie biorców przeszczepów, u których występowały nieodpowiadające lub odporne na leczenie przeciwwirusowe zakażenia CMV, za pomocą maribawiru w dawce 400–1200 mg dwa razy na dobę doprowadziło do ustąpienia wirerii CMV u 2/3 pacjentów w ciągu 6 tygodni leczenia. Nie zidentyfikowano żadnych nowych sygnałów bezpieczeństwa, a wyniki potwierdzają bezpieczeństwo i tolerancję podawania maribawiru przez okres do 24 tygodni.

Alain 2013

Cel: Przeanalizowano wyniki kliniczne i wirusologiczne 12 pacjentów, w tym 3 biorców szpiku kostnego i 9 biorców narządów, zakażonych opornym wirusem cytomegalii (CMV) i leczonych MBV w ramach terapii ratunkowej w latach 2011-2012 w 6 francuskich ośrodkach transplantacyjnych.

Metodyka: Pacjenci włączeni do leczenia eksperymentalnego MBV mieli stwierdzoną kliniczną i/lub wirusologiczną oporność na zakażenie CMV. Zebrane od pacjentów dane obejmowały miano wirusa CMV, mutacje związane z opornością w genach UL97 i UL54, a także odpowiedź kliniczną i wirusologiczną na terapię MBV.

Wyniki: W badanej kohorcie było 10 mężczyzn i 2 kobiety w wieku od 41 do 61 lat. Otrzymywali oni profilaktykę walgancyklowirem (n=4), terapię wyprzedzającą (n=7) lub profilaktykę walacyklowirem (n=1). Pacjentom podawano MBV z powodu nefrotoksyczności foskarnetu (FOS) (n=4) po mutacji UL54 A809V, która powoduje oporność na gancyklowir lub foskarnet (n=1) lub plateau miana wirusa w trakcie leczenia (n=7). Wszyscy pacjenci otrzymywali dawkę dzienną co najmniej 800 mg; 2 pacjentów otrzymywało 1600 mg/d. Dwóch pacjentów otrzymywało MBV w skojarzeniu z FOS. Odpowiedź na leczenie MBV zaobserwowano u 6/12 pacjentów w postaci zmniejszenia wcześniej stabilnego lub rosnącego miana wirusa CMV $>1,5$ log [kopii DNA CMV /ml]. Pozostałych 6/12 pacjentów nie wykazało żadnej odpowiedzi lub niepewną odpowiedź w postaci powolnego spadku, u 1 pacjenta nastąpiła poprawa kliniczna.

Wnioski autorów: Wyniki tego badania wykazały kliniczne i wirusologiczne odpowiedzi na MBV u połowy pacjentów z opornym CMV. Odpowiedzi były zmienne; nie wyłonił się żaden wyraźny parametr jako kliniczny substytut braku odpowiedzi na MBV. Dodatkowe kliniczne i zastępcze markery laboratoryjne są potrzebne do określenia odpowiedzi przeciwwirusowych w celu ukierunkowania stosowania MBV.

Avery 2010

Cel: Ocena MBV stosowanego u chorych po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) i narządów litych (SOT) w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) w ramach indywidualnych wniosków o doraźne badania nowych leków, wnioskowanych przez lekarzy prowadzących i zatwierdzonych przez FDA w okresie od czerwca do grudnia 2008 r.

Metodyka: Biorcy przeszczepu włączeni do leczenia eksperymentalnego MBV mieli stwierdzone zakażenie CMV nieodpowiadającego lub opornego na leczenie przeciwwirusowe. W badaniu oceniano odpowiedź na terapię MBV na podstawie miana wirusa CMV.

Wyniki: 6 pacjentów (5 biorców przeszczepów narządów i 1 biorca przeszczepu komórek macierzystych krwi), u których nie wystąpiła odpowiedź na inne terapie i/lub u których rozpoznano oporność CMV na gancyklowir, leczono MBV w początkowej dawce doustnej 400 mg dwa razy dziennie. Należy zauważyć, że wszyscy pacjenci mieli pewien stopień niewydolności nerek na początku terapii MBV. Wiek pacjentów wynosił od 15 do 68 lat.

W badaniu u 4 spośród 6 pacjentów osiągnięto niewykrywalną wirię DNA CMV w czasie od 6 do 41 dni od rozpoczęcia leczenia MBV. U wszystkich leczonych MBV obserwowano obniżenie miana wirusa o co najmniej 1 log [kopii DNA CMV /ml] w czasie do 6 tyg. od rozpoczęcia terapii. Oporność na leczenie MBV wystąpiła u jednego pacjenta. U 1 pacjenta, mimo braku potwierdzonej genotypowo lub fenotypowo oporności na MBV nie odnotowano odpowiedzi na leczenie przez okres powyżej 6 mies. Nawrót CMV wystąpił u 2 pacjentów, u których wprowadzono nasiloną immunosupresję po zaprzestaniu terapii MBV.

W większości przypadków, MBV był dobrze tolerowany, nie obserwowano objawów nefrotoksyczności, hepatotoksyczności, ani toksyczności hematologicznej. U 2 pacjentów wystąpiły zaburzenia smaku o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Żaden z pacjentów nie zaprzestał terapii MBV z powodu zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane, ocenione jako niepowiązane z leczeniem MBV, wystąpiły u 3 pacjentów (zapalenie ucha środkowego, wyrostka sutkowego oraz zatok po 190 dniach leczenia MBV u 1 z pacjentów, podwyższone stężenie amylazy i lipazy we krwi po 34 dniach leczenia MBV u drugiego z pacjentów oraz zgon spowodowany postępującym zapaleniem płuc i rozwinieniem niewydolności wielonarządowej po 15 dniach leczenia MBV u trzeciego pacjenta).

Wnioski autorów: MBV wymaga dalszej systematycznej oceny jako metoda leczenia zakażeń CMV opornych i/lub niereagujących na leczenie standardowymi metodami. Optymalna dawka, czas trwania terapii oraz stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami w porównaniu z monoterapią nie zostały jeszcze ustalone.

Sabatino 2023

Cel: Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dot. stosowania maribawiru w leczeniu wirusa cytomegalii u biorców przeszczepów narządów litych (SOT).

Metodyka: Na podstawie retrospektywnego badania, w którym 13 chorych po przeszczepie SOT otrzymywało maribawir, zidentyfikowano 4 pacjentów, u których obserwowano wystąpienie oporności na leczenie MBV. Celem była ocena podstawowych czynników ryzyka oporności na leczenie MBV.

Wyniki: Mediana czasu leczenia MBV 4 osób, wśród których obserwowano wystąpienie oporności na leczenie MBV, wynosiła 76 dni.

Przegląd cech zakażenia CMV i całkowitej ekspozycji na maribawir nie wykazał żadnych znaczących różnic między pacjentami, u których wystąpiło niepowodzenie maribawiru, a tymi, u których nie wystąpiło niepowodzenie.

Wnioski autorów: Zdolność do określenia czynników ryzyka oporności na leczenie MBV jest ograniczona na podstawie przyjętej wielkości próby. Podczas gdy dostępność maribawiru jako doustnej opcji leczenia wirusa cytomegalii u biorców przeszczepów narządów litych (SOT) pozostaje przydatną opcją leczenia w celu wykluczenia hospitalizacji i ekspozycji na nefrotoksyczne i mielosupresyjne środki przeciwwirusowe, jego stosowanie wiąże się z wysokim wskaźnikiem wystąpienia oporności na leczenie.

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

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Livtency):

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niepowodzenie wirusologiczne podczas leczenia i nawrót po leczeniu

W trakcie leczenia produktem Livtency i po jego zakończeniu może wystąpić brak eliminacji wirerii. Nawrót wirerii w okresie po leczeniu występował zwykle w ciągu 4-8 tygodni po przerwaniu leczenia. Niektóre podstawienia w pUL97 związane z opornością na maribawir powodują oporność krzyżową na gancyklowir i walgancyklowir. Należy obserwować poziom DNA CMV i badać mutacje oporności u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leczenie. Leczenie należy przerwać w przypadku wykrycia mutacji oporności na maribawir.

Choroba CMV z zajęciem OUN

Produkt Livtency nie był badany u pacjentów z zakażeniem CMV OUN. Zgodnie z danymi nieklinicznymi spodziewane przenikanie maribawiru do OUN powinno być małe w porównaniu do stężeń w osoczu. Dlatego też nie przewiduje się, aby produkt Livtency był skuteczny w leczeniu zakażeń CMV OUN (np. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych).

Stosowanie z lekami immunosupresyjnymi

Livtency może potencjalnie zwiększać stężenia leków immunosupresyjnych będących substratami cytochromu P450 (CYP)3A/P-gp o wąskim marginesie terapeutycznym (w tym takrolimusu, cyklosporyny, sirolimusu i ewerolimusu). Należy często kontrolować stężenie tych leków immunosupresyjnych w osoczu przez cały czas leczenia produktem leczniczym Livtency, zwłaszcza po rozpoczęciu i po przerwaniu stosowania produktu Livtency, a w razie potrzeby korygować dawki.

Ryzyko działań niepożądanych lub zmniejszonego efektu terapeutycznego z powodu interakcji pomiędzy produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Livtency i niektórych produktów leczniczych może skutkować znanymi lub potencjalnie istotnymi interakcjami produktów leczniczych, a niektóre z nich mogą prowadzić do:

- możliwych klinicznie istotnych działań niepożądanych spowodowanych większą ekspozycją na jednocześnie stosowane produkty lecznicze;
- zmniejszonego efektu terapeutycznego produktu leczniczego Livtency.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na maribawir

Maribawir jest metabolizowany głównie przez CYP3A i oczekuje się, że produkty lecznicze, które indukują lub hamują CYP3A, wpływają na klirens maribawiru.

Jednoczesne podawanie maribawiru i produktów leczniczych będących inhibitorami CYP3A może powodować zwiększenie stężenia maribawiru w osoczu. Nie ma jednak konieczności modyfikacji dawki, jeżeli maribawir jest podawany jednocześnie z inhibitorami CYP3A.

Oczekuje się, że jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A (takich jak ryfampicyna, ryfabutyna, karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, efawirenz i ziele dziurawca) znacznie obniża stężenia maribawiru w osoczu, co może doprowadzić do zmniejszenia skuteczności. W związku z tym należy rozważyć stosowanie alternatywnych produktów leczniczych bez potencjału indukcji CYP3A. Nie zaleca się jednoczesnego podawania maribawiru z silnymi induktorami cytochromu P450 3A (CYP3A) ryfampicyną, ryfabutyną lub ziołem dziurawca. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania maribawiru z innymi silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A (np. karbamazepiną, efawirenzem, fenobarbitalem i fenytoiną), dawkę maribawiru należy zwiększyć do 1200 mg dwa razy na dobę.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania maribawiru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Produkt Livtency nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy maribawir lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Podczas leczenia produktem Livtency należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań płodności u ludzi, dotyczących produktu leczniczego Livtency.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Livtency nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. Celuloza mikrokrystaliczna (E460(i)), Glikolan sodowy skrobi, Magnezu stearynian (E470b)).

Jednoczesne podawanie z gancyklowirem lub walgancyklowirem.

Przedawkowanie

Nie jest znane swoiste antidotum na maribawir. W przypadku przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta pod kątem działań niepożądanych i wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego. Ze względu na silne wiązanie maribawiru z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby w wyniku dializy nastąpiło istotne obniżenie stężenia maribawiru w osoczu.

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Działania niepożądane zbierano podczas fazy leczenia i fazy obserwacji do 20. tygodnia badania w badaniu fazy 3. Średnia ekspozycja (SD) w przypadku produktu leczniczego Livtency wynosiła 48,6 (13,82) dni, a maksymalna 60 dni. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u co najmniej 10% uczestników w grupie otrzymującej produkt leczniczy Livtency były: zaburzenia smaku (46%), nudności (21%), biegunka (19%), wymioty (14%) i zmęczenie (12%). Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi były: biegunka (2%) i nudności, zmniejszenie masy ciała, zmęczenie, zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych i wymioty (wszystkie objawy występują z częstością <1%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Częstości występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 31. Działania niepożądane zidentyfikowane w przypadku produktu leczniczego Livtency [ChPL Livtency]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Zaburzenia smaku
	Często	Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, nudności, wymioty
	Często	Ból w nadbrzuszu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Zmniejszenie apetytu
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie poziomu leków immunosupresyjnych, zmniejszenie masy ciała

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia smaku

Zaburzenia smaku (obejmujące zgłaszane preferowane terminy: brak smaku, zaburzenia smaku, osłabiony smak i zmieniony smak) wystąpiły u 46% pacjentów leczonych produktem leczniczym Livtency. Zdarzenia te rzadko prowadziły do przerwania leczenia produktem leczniczym Livtency (0,9%) i u większości pacjentów ustępowały

w trakcie leczenia (37%) lub w ciągu mediany 7 dni (oszacowanie Kaplana-Meiera, 95% CI: 4–8 dni) po przerwaniu leczenia.

Zwiększenie stężenia leków immunosupresyjnych w osoczu

Zwiększenie poziomu leku immunosupresyjnego (obejmujące preferowane terminy: zwiększenie poziomu leku immunosupresyjnego i zwiększenie poziomu leku) wystąpiło u 9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Livtency. Produkt leczniczy Livtency może zwiększać stężenia leków immunosupresyjnych będących substratami CYP3A i/lub P-gp o wąskim zakresie terapeutycznym (w tym takrolimusu, cyklosporyny, sirolimusu i ewerolimusu).

Ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania informacji dot. bezpieczeństwa leku Livtency przejrano strony internetowe:

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

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla leku Livtency (maribawir).

W obowiązującym planie zarządzania ryzykiem (RMP, ang. risk management plan) umieszczonym na stronie EMA odnaleziono wykaz istotnych oraz potencjalnych zagrożeń i brakujących informacji. Nie wskazano na istnienie ważnego zidentyfikowanego ryzyka związanego z maribawirem. Do ważnego potencjalnego ryzyka zalicza się: zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych w wyniku zwiększenia stężenia leku immunosupresyjnego. W dokumencie wskazano także na brakujące informacje na temat stosowania maribawiru u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym (ESRD), w tym dializa otrzewnowa lub hemodializa. Należy podkreślić, że wskazane powyżej zagrożenia dotyczą stosowania produktu leczniczego Livtency w całym zakresie zarejestrowanych wskazań.

VigiBase

Poniżej przedstawiono dane z bazy VigiBase¹⁸, która jest centralną bazą danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zawierającą informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków. Należy podkreślić, iż dane zawarte w tej bazie opierają się na zgłoszonych podejrzewanych działaniach niepożądanych, co nie powinno być traktowane jako systematyczny rejestr ADR, które wystąpiły lub mogą wystąpić. Dodatkowo, należy zauważyć, że zgłaszane podejrzewane działania niepożądane leków dotyczą ogólnie leku, nie precyzując, które dot. określonego wskazania i różnych schematów leczenia. Całkowita liczba działań niepożądanych raportowanych po zastosowaniu leku Livtency od czasu wprowadzenia leku na rynek to 1 188.

Najwięcej zgłoszeń odnotowano w kategoriach: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym śmierć – 146, zmęczenie – 116, oporność na leki – 76); zaburzenia układu nerwowego (w tym dysgeuzja – 174, zaburzenie smaku – 155, ból głowy – 20); zakażenia i zarażenia pasożytnicze (w tym zakażenie wirusem cytomegalii – 93, reaktywacja wirusa cytomegalii – 54, COVID-19 – 38).

ADRReports

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących maribawir odnalezione w europejskiej bazie danych EudraVigilance prowadzonej przez EMA.

Tabela 32. Działania niepożądane na podstawie danych EudraVigilance

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia naczyniowe	2
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	19
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	4
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	32
Zaburzenia żołądka i jelit	15
Zaburzenia układu nerwowego	27
Badania diagnostyczne	18
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	38
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	3

¹⁸ <http://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 12.08.2024 r.]

Działanie niepożądane	Liczba przypadków
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	9
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	9
Zaburzenia serca	4
Zaburzenia psychiczne	3
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	7
Procedury medyczne i chirurgiczne	8
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	7
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	4
Zaburzenia układu immunologicznego	2
Kwestie związane z produktem	1
Uwarunkowania społeczne	1

Z danych na dzień 12.08.2024¹⁹ r. wśród chorych stosujących maribawir (bez rozróżnienia na wskazanie) najczęstsze podejrzewane działania niepożądane wiązały się z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – 38; zaburzeniami ogólnymi i stanami w miejscu podania – 32 oraz zaburzeniami układu nerwowego – 27.

4.3. Komentarz Agencji

Zgodnie z dokumentem EMA EPAR Livtencity 2022 celem leczenia CMV jest zapobieganie rozwojowi zakażenia i choroby CMV po przeszczepie oraz rozwojowi powikłań (tj. choroby narządów końcowych CMV, utraty przeszczepu i śmiertelności) w okresie intensywnej immunosupresji.

Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów dorosłych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub narządu litego (SOT) zakażonych wirusem cytomegalii (CMV) z opornością lub bez, którzy nie reagują na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego, wieloośrodkowego badania III fazy SOLSTICE z udziałem 352 chorych z CMV po przeszczepie SOT lub HSCT. Chorym przydzielonym do grupy badanej (n=235) podawano MBV 400 mg doustnie dwa razy na dobę (2 tabletki po 200 mg). Natomiast grupa kontrolna (n=117) została przypisana do określonego IAT według uznania badacza, co mogło obejmować monoterapię i terapię złożoną z nie więcej niż 2 leków, spośród gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu, cydofowiru, przez 8 tyg. Pacjenci przydzieleni do grupy IAT mieli możliwość otrzymania terapii ratunkowej MBV po ≥ 3 tyg. leczenia. Okres obserwacji obejmował 8 tygodniowy okres leczenia + 12 tygodniowy okres obserwacji. W analizie klinicznej uwzględniono także dane długookresowe dotyczące efektów terapii MBV po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE.

Ponadto w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania maribawiru uwzględniono 2 badania o charakterze eksperymentalnym z retrospektywną analizą danych (przeprowadzone przed zakończonym procesem rejestracji MBV): Alain 2013, Avery 2010 oraz 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej: Sabatino 2023. Dodatkowo do analizy Wnioskodawcy włączono 2 badania wtórne: Bruminhent 2020, Kleiboeker 2022 oraz badanie fazy II, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MBV w trzech, różnych dawkach - Papanicolaou 2019.

Odpowiedź na leczenie

W ramach badania SOLSTICE ponad dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych MBV (55,7%), niż IAT (23,9%) uzyskał odpowiedź na zastosowaną terapię objawiającą się ustąpieniem wiremii CMV, zdefiniowaną jako spadek wiremii poniżej progu oznaczalności (<137 IU/ml) w dwóch kolejnych próbach pobranych w odstępie co najmniej 5 dni w 8 tyg. przyjmowania interwencji.

Utrzymanie odpowiedzi

Analiza drugorzędowego punktu końcowego wykazała dodatkowo, iż stosowanie MBV w porównaniu z IAT wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem utrzymania efektu eliminacji wiremii i kontroli objawów w okresie obserwacji – każdorazowo do 20. tygodnia.

¹⁹ Number of Individual Cases By Reaction Groups. By Age Group. Number of individual cases identified in EudraVigilance for LIVTENCITY (up to 11/08/2023) <https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages> [dostęp: 12.08.2024 r.]

Analiza wyników w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8. tygodni leczenia przypisanego do badania wykazała brak istotnej statystycznie wyższości MBV w stosunku do komparatora.

Czas do uzyskania odpowiedzi

Mediana czasu (w oparciu o estymacje z krzywej Kaplana-Meiera) do uzyskania pierwszej, potwierdzonej eliminacji wirerii CMV (spadek wirerii poniżej progu oznaczalności, w dwóch kolejnych próbach) była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej MBV (22,0 dni), niż IAT (29,0 dni).

Skuteczność MBV jako leczenia ratunkowego

W podgrupie pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia IAT, a u których możliwe było rozpoczęcie terapii MBV jako leczenia ratunkowego, klirens wirerii uzyskano u połowy obserwowanych w 8 tygodniu leczenia MBV. Utrzymanie efektu eliminacji wirerii i kontroli objawów w okresie obserwacji odnotowano natomiast u 5 leczonych (23% z grupy przyjmujących leczenie ratunkowe).

Nawrót wirerii CMV

Nawrót wirerii obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT niezależnie od tego, czy ukończyli oni 8-tygodniową terapię, do której zostali przypisani, zarówno w 12-tygodniowym okresie obserwacji, jak i ogółem (w całym okresie badania). Jedynie w przypadku klinicznie istotnego nawrotu wirerii CMV po 8 tyg. leczenia, który wymagał zastosowania innej terapii przeciw CMV, zdarzenie te obserwowano ze zbliżoną częstością w obu ramionach (wynik numerycznie niższy w grupie przyjmującej MBV).

Nawrót wirerii obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT również w przypadku analizy w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie podczas przyjmowania terapii (on treatment), do której zostali przypisani, jak i w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w czasie, gdy pacjent nie przyjmował terapii (off treatment), do której został przypisany.

Czas do nawrotu wirerii CMV

Mediana czasu do wystąpienia nawrotu wirerii CMV w całym okresie badania ogółem była numerycznie niższa dla ramienia MBV i wyniosła 42,0 (14,0–123,0) dni, z kolei w grupie leczonej IAT wyniosła 45,5 (16,0–89,0) dni, jednak na podstawie dostępnych danych nie można określić istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Wystąpienie oporności na leki podczas stosowania terapii

Wystąpienie opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych obserwowano u 29% badanych z grupy leczonej MBV oraz u 24% leczonych MBV w terapii ratunkowej. U 21% pacjentów leczonych w ramieniu MBV mutacje warunkujące oporność na MBV powstały w pierwszych 8 tyg. terapii, a u 8% – po zakończeniu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii MBV do wystąpienia mutacji wyniosła 56 dni zakres (26–130) dni.

Śmiertelność

W badaniu SOLSTICE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zgonów ogółem, ani zgonów z powodu zakażenia CMV pomiędzy grupą leczoną MBV, a ramieniem otrzymującym IAT. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wyniosła 55 dni w grupie leczonej MBV oraz 73 dni w ramieniu IAT.

Długoterminowe wyniki badania SOLSTICE

Prawdopodobieństwo przeżycia po roku od rozpoczęcia terapii MBV wyniosło 0,84. W momencie analizy danych liczba zgonów ogółem wyniosła 17 (15,6%), a w podgrupach odpowiednio 3 (4,4%) pacjentów po SOT oraz 14 (34,1%) pacjentów po HSCT.

W badaniu oceniano także punkty końcowe związane z przeprowadzonym przeszczepieniem. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła utrata przeszczepu, ani konieczność ponownej transplantacji. W grupie pacjentów po SOT, u 4 (5,9%) wystąpiło ostre odrzucenie przeszczepu, u 2 (2,9%) – przewlekłe odrzucenie przeszczepu i u 2 (2,9%) stwierdzono inne powikłania. Po 52 tyg. 61 (89,7%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu, 6 (8,8%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu z jednocześnie występującymi powikłaniami, u 1 (1,5%) pacjenta nie było informacji o rodzaju powikłania, które wystąpiło. Wśród chorych po HSCT, 16 (39,0%) doświadczyło 17 powikłań, 1 (2,4%) pacjent doświadczył ostrej GvHD i nawrotu białaczki. Spośród 17 powikłań, 11 stanowiła ostra postać GvHD, 5 – przewlekła GvHD i 1 nawrót białaczki.

Bezpieczeństwo

Ryzyko wystąpienia TEAEs ogółem było istotnie statystycznie większe wśród pacjentów leczonych MBV, w porównaniu z ryzykiem w grupie otrzymującej IAT. Jednocześnie w grupie otrzymującej MBV zaobserwowano znamienne niższe ryzyko TEAEs prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku pozostałych kategorii AEs, tj. TEAEs związanych z leczeniem i prowadzących do utraty z badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Znamienne niższe ryzyko SAEs w grupie otrzymującej MBV odnotowano w przypadku SAEs związanych z leczeniem. W przypadku pozostałych kategorii SAEs, tj. SAEs ogółem i prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów i zgonów związanych z leczeniem, nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Analizując poszczególne wyniki porównawcze MBV vs (wal)gancyklowir, odnotowano istotnie częstsze występowanie TEAEs związanych z leczeniem oraz dysgeusji w grupie MBV, natomiast w przypadku neutropenii i niedokrwistości częstotliwość ich występowania była istotnie mniejsza w grupie MBV. Wyniki porównawcze MBV vs foskarnet wskazują na istotnie częstsze występowanie dysgeusji w grupie MBV, natomiast w przypadku hipokaliemii, hipomagnezdemii i ostrej niewydolności nerek częstotliwość ich występowania była istotnie mniejsza w grupie MBV. Wyniki porównawcze MBV vs cydofowir nie wskazują na różnice w występowaniu poszczególnych AEs między grupami.

Zgodnie z ChPL Livtency najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u co najmniej 10% uczestników w grupie otrzymującej produkt leczniczy Livtency były: zaburzenia smaku (46%), nudności (21%), biegunka (19%), wymioty (14%) i zmęczenie (12%).

Badania wtórne oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej włączone do AKL Wnioskodawcy dostarczają na ogół zbieżnych wniosków potwierdzających ustąpienie wirerii CMV w przypadku leczenia MBV w porównaniu do innych leków przeciwwirusowych u znacznej części pacjentów po transplantacji z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV. Zaznaczono jednak, że MBV wymaga dalszej systematycznej oceny jako metoda leczenia zakażeń CMV opornych i/lub niereagujących na leczenie standardowymi metodami z uwagi na wysoki wskaźnik wystąpienia oporności na leczenie.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak w populacji ściśle odpowiadającej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego. Należy jednak wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym.

Mając na uwadze komentarz analitycznych dot. wyboru komparatora, przedstawiony w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne” oraz uzasadnienie rekomendacji refundacyjnej TLV 2023 załączonej w rozdz. 8. „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”, przedstawiona analiza kliniczna może nie dostarczać odpowiednich dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, ponieważ istnieją przesłanki, że gancyklowir/walgancyklowir i maribawir nie są przeznaczone do leczenia tej samej grupy pacjentów, gancyklowir/walgancyklowir może stanowić komparator dla maribawiru wyłącznie w szczególnych przypadkach klinicznych.

W głównym badaniu SOLSTICE w wyjściowej charakterystyce pacjentów w badaniu SOLSTICE nie podano informacji dot. historii leczenia pacjentów na CMV, w tym liczby przyjmowanych IAT przed włączeniem do badania, co jednocześnie utrudnia ustalenie, w której linii leczenia pacjentów z CMV stosowany był MBV w ramach badania. Wyniki uzyskane w ramieniu komparatora w badaniu SOLSTICE przedstawiono zbiorczo dla wszystkich leków uznanych w analizie za komparatory, tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir, dodatkowo leczenie w ramieniu komparatora zostało wybierane według uznania badacza, co utrudnia określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego ocenianej technologii odnosząc się do zdefiniowanych komparatorów. Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania, wielu pacjentów (ponad połowa – 57% zgodnie z tabelą 15. niniejszej AWA) poddano ponownemu leczeniu lekiem przeciw CMV w ramach badania SOLSTICE, na które nie odpowiadali. Obserwowana częstość odpowiedzi w ramieniu IAT mogła być zatem spowodowana wysokim odsetkiem pacjentów opornych na przypisany im IAT i tym samym prowadzić do przeszacowania względnego efektu maribawiru w porównawczej analizie wyników między ramionami badania. Dodatkowo w protokole badania SOLSTICE wprowadzono zmiany, które niosły ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu otwartej próby. Niska liczebność pacjentów, którzy w ramach IAT cydofowir stosowało 5,2% (n=6) pacjentów. Niska liczebność utrudnia wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie MBV w porównaniu do cydofowiru. Należy również podkreślić, że część pacjentów włączonych do badania SOLSTICE nie spełniała określonych kryteriów włączenia.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy ekonomicznej i modelu Wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu Wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy spełniającej wymogi formalne było określenie opłacalności maribawiru (Livtency) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu łitego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, wałgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Technika analityczna

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA). Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany do warunków polskich, umożliwiając przeprowadzenie symulacji w horyzoncie dożywotnim.

Porównywane interwencje

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca wziął za komparator terapię konwencjonalną (IAT, ang. investigator-assigned therapy) tj. gancyklowir, wałgancyklowir, foskarnet i/lub cydofowir stosowane w monoterapii lub skojarzeniu.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Przyjęto 47-letni horyzont czasowy, tożsamy z horyzontem dożywotnim.

Model

Analiza opiera się o model ekonomiczny, wykonany w programie Microsoft Office Excel, dostosowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych wejściowych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. Model umożliwia profilowanie przebiegu choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym za pomocą modelu Markowa podzielonego na dwa etapy:

- Od 0 do 78 tygodni,
- Od 78 tygodni do końca życia.

W modelu na pierwsze 3 lata przyjęto cykle długości 4 tygodni, a na następne lata cykle roczne.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wyjściową charakterystykę kliniczno-demograficzną kohorty modelu wyznaczono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania SOLSTICE.

Skuteczność kliniczna

Przy ocenie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji brano pod uwagę następujące punkty końcowe:

- eliminacja wirerii CMV w trakcie 8 tyg. przyjmowania interwencji,
- klinicznie istotny nawrót,

- komplikacje związane z przeszczepem,
- śmiertelność,
- występowanie zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego. Wyróżniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji i monitorowania leczenia,
- koszty leczenia reinfekcji CMV,
- koszty dodatkowych hospitalizacji (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości),
- koszty związane z utratą przeszczepu,
- koszty związane z GvHD (uwzględnione w ramach analizy wrażliwości),
- koszty leczenia AE.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz, w którym stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

W poniższym rozdziale zestawiono wyniki z perspektyw NFZ. Wyniki z perspektywy NFZ i świadczeniobiorcy są zbliżone i zostały zestawione w aneksie A.2. AE Wnioskodawcy.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy NFZ

[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]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Wyniki ekonomiczne

Wyniki analizy podstawowej przedstawiono w postaci analizy użyteczności kosztów.



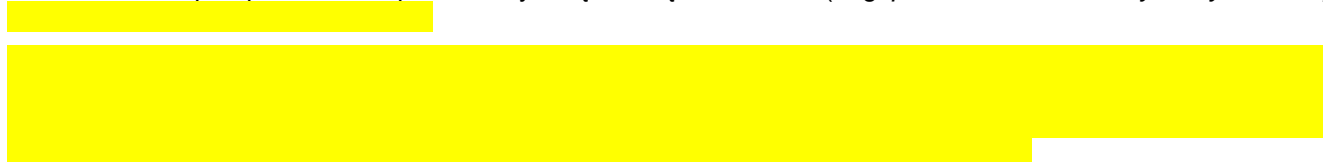
5.2.2. Wyniki analizy progowej



W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzącego przewagi MBV nad IAT w zakresie eliminacji wirerii CMV w 8 tyg. przyjmowania interwencji, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

W ramach CUA przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*, PSA)



²⁰ 190 380 PLN/QALY



Rysunek 4.

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Szczegółowe wyniki oraz zakres zmienności wartości uwzględnionych parametrów jednokierunkowej analizy wrażliwości znajdują się w rozdziale 5.2. AE Wnioskodawcy.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 34. 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	Interwencję określono zgodnie z proponowanym Programem Lekowym.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Zasadność wyboru komparatora oceniono w rozdziale 3.6 „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016 analizę wykonano w postaci analizy użyteczności kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (tożsamą z perspektywą wspólną - płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto właściwy horyzont czasowy dla technologii, której wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, czyli dożywni (w tym przypadku 47 lat).
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Model dołączony do analizy zawierał koszty i efekty zdrowotne oszacowane w horyzoncie dożywnim (47 lat).
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny Wnioskodawcy został wykonany prawidłowo.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca uzasadnił wybór użyteczności poszczególnych stanów zdrowia w rozdz. 2.7. AE Wnioskodawcy.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy

W ramach AE Wnioskodawca wskazał następujące ograniczenia:

- „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.”
- „Efektywność interwencji uwzględnionych w analizie określono na podstawie wyników badań włączonych do analizy klinicznej. Ograniczenia przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają na ograniczenia niniejszej analizy.”

-

- „Udziały leków stosowanych w ramach IAT oraz odsetki pacjentów leczonych w ramach hospitalizacji i ambulatoryjnie określono na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych. Nie odnaleziono innych danych pozwalających na przyjęcie alternatywnych założeń w tym zakresie.”
- „Założono, że koszty foskarnetu i cydofowiru są uwzględnione w koszcie hospitalizacji związanej z leczeniem CMV. Leki te nie są finansowane w ramach wykazu leków refundowanych. Wydaje się również, że nie są one również finansowane w ramach importu docelowego ani RDTL. Niemniej jednak, ze względu na teoretyczną możliwość refundacji tych leków w ww. trybie (wskazaną m.in. w raporcie AOTMiT dla MBV przygotowanym na potrzeby Funduszu Medycznego), w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający dodatkowo koszty tych leków.”
- „Pomimo że MBV jest lekiem stosowanym doustnie i może być samodzielnie podawany przez pacjentów, założono, że u części chorych leczenie prowadzone będzie w ramach hospitalizacji. Średnią długość leczenia szpitalnego określono na podstawie opinii ekspertów, które mają charakter przewidywań przyszłej praktyki. Ponadto istnieje możliwość finansowania takich hospitalizacji w ramach świadczeń dla programu lekowego oraz w ramach świadczeń z katalogu szpitalnego. Ze względu na niepewność dot. praktyki leczenia z zastosowaniem MBV w powyższym zakresie przeprowadzono stosowne analizy wrażliwości.”
- „W analizie uwzględniono wartości spadków użyteczności dla utraty przeszczepu nerki i płuca. U pacjentów z przeszczepem innych organów, w przypadku utraty przeszczepu przyjęto spadki użyteczności na poziomie spadku dla przeszczepu płuca.”
- „W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości wystąpienia GvHD u pacjentów po HSCT ze względu na niepewność w zakresie relacji przyczynowo-skutkowej między GvHD i CMV. Wpływ przyjętego założenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej

Dla przeprowadzonej analizy ekonomicznej Wnioskodawca użył techniki analizy użyteczności kosztów. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku analiza użyteczności kosztów wykonana jednocześnie z analizą efektywności kosztów jest rekomendowaną techniką analityczną. Wybór techniki analitycznej jest zasadny.

Wyniki zdrowotne

W ramach efektów zdrowotnych Wnioskodawca dokonał zestawienia wyników oceny klinicznej w postaci wartości QALY oraz LY. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT 2016: „Preferowaną miarą wyników zdrowotnych w analizie użyteczności kosztów jest QALY. (...)”. Wybór wyników zdrowotnych jest zasadny.

Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął w Analizie dożywotni horyzont czasowy, co wg rekomendacji refundacyjnych CADTH 2023 i NICE 2022 odpowiada 47 latom. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT z 2016 roku: „W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. (...)”. Biorąc pod uwagę powyższe, wybór horyzontu czasowego jest zasadny.

W ramach rekomendacji NICE 2023 wskazano, iż preferowano krótszą długość pierwszego etapu modelowania, ograniczając model Markowa etapu 1 do 39,2 tygodnia (powyższe odzwierciedla ramy czasowe, w których wystąpił pierwszy i drugi nawrót na podstawie badania OTUS, których dane wykazują największą wiarygodność). W ramach analizy wrażliwości nie testowano krótszego okresu pierwszego etapu modelowania.

Jakość życia w modelu

Do oceny jakości życia w modelu Wnioskodawca użył kwestionariusza EQ-5D przeprowadzonego w badaniu SOLSTICE. Zgodnie z wytycznymi 2016 w przypadku analizy użyteczności kosztów: „Preferowanym instrumentem pomiaru jakości życia u dorosłych jest kwestionariusz EQ-5D, (...)”. Wybór instrumentu pomiaru jakości życia jest zasadny.

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest niepewność związana z modelowaniem ryzyka nawrotu, śmiertelności oraz komplikacji związanych z przeszczepem w dożywotnym horyzoncie czasowym na podstawie wyników badania SOLSTICE, w których wykazano przewagę MBV nad IAT dla surogatowego punktu końcowego (I-rzędowy punkt końcowy: potwierdzona eliminacja wirerii CMV pod koniec 8. tyg.).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano błędów w ekstrakcji danych ani w obliczeniach Wnioskodawcy. Agencji przedstawiono źródła nieopublikowanych danych wykorzystanych w analizie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu nie zidentyfikowano błędów w formułach użytych w modelu.

W celu zapewnienia wiarygodności Wnioskodawca przeprowadził analizę wewnętrzną, zewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczającą.

Walidację wewnętrzną przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych do modelu. Przeanalizowano wyniki dla skrajnych wartości parametrów, sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników.

Walidację konwergencji wykonano poprzez porównanie wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu. W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego.

Walidację zewnętrzną przeprowadzono poprzez porównanie danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami badań obserwacyjnych. W toku prac nad analizą nie odnaleziono badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami niniejszej analizy.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy było określenie opłacalności maribawiru (Livtency) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca wziął za komparator terapię konwencjonalną (IAT, ang. investigator-assigned therapy) tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i/lub cydofowir stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Przyjęto 47-letni horyzont czasowy, tożsamy z horyzontem dożywotnym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzącego przewagi MBV nad IAT w zakresie eliminacji wirerii CMV w 8 tyg. przyjmowania interwencji, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

[REDACTED]

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest niepewność związana z modelowaniem ryzyka nawrotu, śmiertelności oraz komplikacji związanych z przeszczepem w dożywotnim horyzoncie czasowym na podstawie wyników badania SOLSTICE, w których wykazano przewagę MBV nad IAT dla surogatowego punktu końcowego (I-rzędowy punkt końcowy: potwierdzona eliminacja wirerii CMV pod koniec 8. tyg.).

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 elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem Wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Cel analizy według Wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie przewidywalnych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego maribawir (Livtency) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i/lub chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Kosztami różnicującą obie perspektywy są koszty walgancyklowiru, które stanowią znikomą część całkowitych kosztów i w związku z tym wyniki z łącznej perspektywy przy uwzględnieniu współpłacenia przedstawiono w ramach wariantu analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

W analizie przyjęto, że w przypadku objęcia refundacją w rozważanym wskazaniu produkt Livtency będzie finansowany w ramach programu lekowego (PL).

Populacja

W analizie populację docelową stanowią dorośli pacjenci, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Wnioskowana populacja docelowa zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Livtency.

Scenariusze

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący

[Redacted content]

Scenariusz nowy

[Redacted content]

Warianty analizy

Dla nowego scenariusza przyjęto wariant podstawowy oraz liczne warianty przeprowadzone w ramach analizy wrażliwości (w tym: P1-minimalny, P2-maksymalny, P3, P4), różniące się szacowaną na kolejne lata, wielkością populacji docelowej. Przeprowadzono również jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. We wszystkich wariantach analizy wrażliwości oceniano jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Zakładano zmienność następujących parametrów:

- liczebności populacji docelowej,
- rozpowszechnienia maribawiru,
- czasu trwania terapii MBV,
- kosztów terapii IAT,
- kosztów dodatkowych hospitalizacji,
- kosztów związanych z GvHD,
- kosztów podania MBV,
- rozkładu pacjentów SOT i HSCT wśród pacjentów stosujących terapię „mieszaną” przyjęty do wyznaczenia średniego czasu trwania leczenia opcja 3,
- perspektywy analizy.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja docelowa

Populacja docelowa dla wnioskowanej technologii medycznej, wskazana we wniosku o refundację definiowana jest w oparciu o treść uzgodnionego programu lekowego (UPL) „Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”.

Zgodnie z UPL, wnioskowana populacja docelowa obejmuje pacjentów po przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet., u których spełnione zostały kryteria kwalifikacji wymienione w UPL tj.:

- a) wiek 18 lat i powyżej;
- b) udokumentowane przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT);
- c) zakażenie CMV potwierdzone w badaniu ilościowym CMV-DNA (qPCR) z poziomem wirerii CMV w momencie kwalifikacji do leczenia maribawirem >910 IU/ml lub równoważnik w kopiach/ml;
- d) brak skuteczności wcześniejszego leczenia rozumiany jako:
 - 1) brak spadku wirerii CMV w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1 log po co najmniej 14 dniach terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem lub foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym 14 dniowym okresie dopuszcza się stosowanie sekwencyjne w/w leków).
lub
 - 2) w opinii lekarza prowadzącego brak poprawy lub nasilenie objawów narządowych u pacjentów po SOT z rozpoznaną w badaniu histologicznym narządową postacią CMV, mogącą prowadzić do utraty przeszczepionego narządu przy jednoczesnym braku spadku wirerii CMV o co najmniej 1 log po co najmniej 21 dniach terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem lub foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym 21 dniowym okresie dopuszcza się stosowanie sekwencyjne w/w leków).
- e) wykluczenie inwazyjnej choroby tkankowej CMV obejmującej OUN (włączając zapalenie mózgu) lub siatkówkę oka;
- f) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych umożliwiającą w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
- g) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych oraz wykluczenie terapii stanowiących przeciwwskazanie do leczenia maribawirem stwierdzonych przez lekarza prowadzącego w oparciu o aktualne ChPL;

- h) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- i) zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL.

Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Biorąc pod uwagę powyższe, populacja docelowa wskazana we wniosku obejmuje populację zawierającą się w populacji określonej w ChPL Livtency.

Liczebność populacji docelowej Wnioskodawca wyznaczył na podstawie ogólnodostępnych danych Poltransplant, [REDAKT], danych NFZ oraz danych z badań epidemiologicznych.

W scenariuszu istniejącym liczba pacjentów z populacji docelowej stosujących MBV wynosi 0 osób.

Populacja chorych, u których technologia wnioskowana będzie zastosowana

Tabela 35. Liczebność chorych, u których wnioskowana technologia będzie zastosowana w kolejnych latach horyzontu czasowego analizy – warianty analizy różniące się szacowaną wielkością populacji.

Wariant analizy	Liczebność populacji docelowej w I roku		Liczebność populacji docelowej w II roku	
	allo-HSCT	SOT	allo-HSCT	SOT
Analiza podstawowa	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
P1 (minimalny)	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
P2 (maksymalny)	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
P3	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
P4	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]
	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]	[REDAKT]

Koszty

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej.

Całkowity koszt terapii MBV

W AWB przyjęto dwie składowe warunkujące całkowity koszt terapii MBV – koszt maribawir oraz koszt podania leku.

Proponowana cena zbytu netto dla produktu Livtency wynosi [REDAKT] PLN dla opak. 28 tabletek. Cena hurtowa brutto po uwzględnieniu 8% stawki VAT i 6% marży hurtowej wynosi wówczas [REDAKT] PLN.

Koszt podania MBV jest uwarunkowany przewidywanym sposobem podawania leku. Wyniki [REDAKT]

Dla tak przyjętych założeń ustalono, że przy koszcie wizyty wynoszącym 800,88 PLN wykonywanej w ramach hospitalizacji związanej z wykonaniem programu całkowity koszt podania MBV wyniesie [redacted].

Rozpatrzono również warianty KP_MBV1, według którego wszyscy pacjenci stosują ten lek w warunkach domowych i w konsekwencji nie są ponoszone koszty oraz KP_MBV2, w którym przyjęto, że podanie MBV w ramach hospitalizacji będzie rozliczane tak jak dla IAT, tj. na podstawie świadczenia „Ciężkie powikłania infekcyjne u chorego po przeszczepieniu narządu lub szpiku, wymagające intensywnego leczenia przeciwwirusowego i/lub przeciwwirusowego – diagnostyka, leczenie pacjenta od 31 dnia po wykonaniu przeszczepu >3 dni”.

Całkowity koszt terapii IAT

Koszty leków stosowanych w terapii IAT i ich podania określono z uwzględnieniem trybu, w jakim leczeni są pacjenci. W niniejszej analizie terapię IAT podzielono w zależności od trybu leczenia pacjenta.

Koszty leczenia w trybie [redacted] (opcja 3) obliczono jako [redacted]

Tabela 36. Koszt terapii IAT w zależności od przyjętej opcji leczenia

Wybrany tryb	Perspektywa	Całkowity koszt leczenia w trybie [PLN]
Opcja 1	NFZ	[redacted]
	NFZ + Pacjent	[redacted]
Opcja 2	NFZ	[redacted]
	NFZ + Pacjent	[redacted]
Opcja 3	NFZ	[redacted]
	NFZ + Pacjent	[redacted]

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono dodatkowo koszty foskarnetu i cydofowiru. Częstość stosowania tych leków określono na podstawie

Monitorowanie leczenia

Przyjęto, że w ramach kwalifikacji pacjentów do leczenia MBV rozliczane będzie jedno świadczenie, w ramach którego wykonane zostaną badania niezbędne do dalszej procedury kwalifikacyjnej. W ramach monitorowania leczenia pacjenci mają odbywać wizyty kontrolne co 2 tygodnie w celu zbadania DNA CMV, morfologii krwi oraz czynności nerek. Ponadto w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu sprawdzane ma być stężenie leków immunosupresyjnych. Koszt pojedynczego świadczenia określono na podstawie wyceny wizyt ambulatoryjnych. W ramach monitorowania leczenia pacjenci odbywają wizyty kontrolne co 2 tygodnie. W związku z powyższym w trakcie maksymalnego tj. 12-tygodniowego czasu trwania leczenia pacjenci odbywają 6 wizyt monitorujących stan zdrowia. Przy uwzględnieniu badania w ramach kwalifikacji do programu lekowego oraz 6 wizyt monitorujących całkowity koszt wyniesie 3 179,02 PLN (7x454,15 PLN) co w przeliczeniu na koszt tygodniowy wynosi 264,92 PLN.

Jednostkowy koszt tygodniowy monitorowania pacjentów IAT zaczerpnięto z AE Wnioskodawcy

Tabela 37. Koszt monitorowania leczenia IAT – podsumowanie

Tryb leczenia IAT	Koszt tygodniowy monitorowani
	Analiza podstawowa
Monitorowanie leczenia [redacted] (Opcja 1)	[redacted]
Monitorowanie leczenia [redacted] (Opcja 2)	[redacted]
Monitorowanie leczenia [redacted] (Opcja 3)	[redacted]

Koszt leczenia reinfekcji CMV

W analizie przyjęto, że zarówno pacjenci IAT, jak i pacjenci pierwotnie leczeni MBV, w przypadku wystąpienia reinfekcji CMV w ramach ponownego leczenia otrzymują terapię IAT.

Koszt dodatkowych hospitalizacji

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono dodatkowych kosztów hospitalizacji dla pacjentów z zakażeniem i/lub chorobą CMV niereagującą na leczenie, którzy opuścili szpital a następnie wymagali kolejnej hospitalizacji z przyczyn innych niż konieczność leczenia lekami przeciwwirusowymi zakażenia i/lub choroby CMV.

Koszty związane z ponownym przeszczepieniem z powodu utraty przeszczepu

W analizie przyjęto, że w przypadku utraty przeszczepu konieczne jest przeprowadzenie ponownej transplantacji. Koszty przeszczepów oraz rozkład rodzajów przeszczepów przyjęto zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej. W przypadku pacjentów wymagających transplantacji nerki założono, że przeszczep nie jest wykonywany natychmiast, a w trakcie oczekiwania pacjenci są dializowani. Analiza uwzględnia również koszty dializoterapii. Zgodnie z założeniami analizy ekonomicznej przyjęto, że czas trwania dializoterapii jest równy okresowi oczekiwania na narząd i wynosi 2,13 roku.

Koszty związane z GvHD

Ryzyko wystąpienia GvHD uwzględniono jedynie w ramach analizy wrażliwości. Koszty związane z GvHD zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w niniejszej analizie zostały zaczerpnięte z AE. Do najbardziej kosztownych zdarzeń niepożądanych zaliczono: Anemię, Leukopenię, Trombocytopenię (10 870,27 PLN) oraz ostre uszkodzenie nerek (10 430,52 PLN).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mIn PLN]		
Wartość refundacji MBV		
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [mIn PLN]		
Wartość refundacji MBV		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [mIn PLN]		
Wartość refundacji MBV		
Wydatki całkowite		

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia – analiza podstawowa

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący [mIn PLN]		
Wartość refundacji MBV		
Wydatki całkowite		
Scenariusz nowy [mIn PLN]		
Wartość refundacji MBV		
Wydatki całkowite		
Wydatki inkrementalne [mIn PLN]		
Wartość refundacji MBV		
Wydatki całkowite		

[Redacted content]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 41. 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	Długość horyzontu czasowego obejmuje okres dwóch lat. Wniosek refundacyjny dotyczy dwuletniego okresu obowiązywania decyzji o objęciu refundacją.
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	Kategorie kosztowe zaczerpnięto z AE. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. Dane wejściowe do modelu niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Komentarz analityczny zamieszczono w rozdziale 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy niniejszej AWA.
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?	TAK	Produkt leczniczy Livtency nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych NFZ przedstawionych w rozdziale 3.3 niniejszej AWA nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się przyszła sprzedaż wnioskowanej technologii w przypadku objęcia jej refundacją.
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	AWB zawiera analizę wrażliwości, przeprowadzoną dla parametrów modelu, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalny wpływ na wyniki końcowe.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

Ograniczenia analizy wskazane przez Wnioskodawcę:

- „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.”
- „Oszacowania liczebności populacji docelowej obciążone są niepewnością, gdyż przeprowadzono je, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, zarówno polskich, jak i zagranicznych (w przypadku braku danych polskich) – danych Poltransplant, [REDAKTOWANE], danych NFZ oraz danych z badań epidemiologicznych. Niepewność związana z oszacowaniem liczebności populacji docelowej przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”

- „Zgodnie z konstrukcją modelu BIM, dla każdego pacjenta z populacji docelowej wszelkie koszty związane z infekcją CMV, w tym koszty leczenia reinfekcji CMV, naliczane są tylko w roku kalendarzowym, w którym pacjent rozpoczął leczenie MBV lub IAT. Podejście takie jest spójne z założeniami wykorzystanego na potrzeby analizy kosztów-użyteczności modelu ekonomicznego, gdzie od 78. tygodnia nie jest śledzony status CMV (...).”
- „Pomimo że MBV jest lekiem stosowanym doustnie i może być samodzielnie podawany przez pacjentów, założono, że u części chorych leczenie prowadzone będzie w ramach hospitalizacji. Średnią długość leczenia szpitalnego określono na podstawie opinii ekspertów, które mają charakter przewidywań przyszłej praktyki. Ponadto, istnieje możliwość finansowania takich hospitalizacji w ramach świadczeń dla programu lekowego oraz w ramach świadczeń z katalogu szpitalnego. Ze względu na niepewność dot. praktyki leczenia z zastosowaniem MBV w powyższym zakresie przeprowadzono stosowne analizy wrażliwości.”
- „W analizie podstawowej nie uwzględniono możliwości wystąpienia GvHD u pacjentów po HSCT ze względu na niepewność w zakresie relacji przyczynowo skutkowej między GvHD i CMV. Wpływ przyjętego założenia przetestowano w ramach analizy wrażliwości.”

6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Liczebność populacji chorych wskazana we wniosku

Liczebność populacji docelowej w AWB Wnioskodawcy została określona podstawie danych Poltransplant, [redacted], danych NFZ oraz danych z badań epidemiologicznych na poziomie [redacted]

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3. „Liczebność populacji wnioskowanej”) wskazują, że obecna liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do UPL po allo-HSCT to odpowiednio: „16-30” i „10-15”. Natomiast liczba pacjentów w Polsce, którzy spełniają kryteria włączenia do UPL po SOT to odpowiednio: „93-100”, „20-25” i „46 osób”.

Rozpowszechnienie zastosowania maribawiru w populacji docelowej

Rozpowszechnienie MBV w scenariuszu nowym przyjęto na poziomie 50% w pierwszym roku refundacji i 80% w drugim roku refundacji, zarówno w populacji pacjentów po allo-HSCT, jak i w populacji pacjentów po SOT

Ankietowani przez Agencję eksperci wskazują, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wyniósłby w pacjentów po allo-HSCT: 100% [16-30/16-30] i 80%; po SOT: 100% [93-100/93-100] i 80%.

Podsumowując zestawienie opinii ekspertów z określoną przez Wnioskodawcę liczebnością populacji docelowej, można stwierdzić, iż ankietowani przez Agencji eksperci kliniczni wskazali [redacted]

Horyzont czasowy

Przyjęty przez Wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy analizy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Zgodnie z zapisami UPL leczenie trwa 8 tygodni, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 12 tygodni. Nie będzie zachodziło zjawisko kumulowania się pacjentów z roku na roku.

Koszty zastosowania czynników VIII

W ramach AWB Wnioskodawcy przyjęto konserwatywnie, iż wszyscy pacjenci będą leczeni za pomocą MBV przez 12 tyg. (maksymalny możliwy czas leczenia zgodnie z zapisami UPL). Nie uwzględniono kryteriów wyłączenia z programu (w tym. m.in.: niewykrywalnego poziom CMV DNA; nieskuteczności terapii i toksyczności leczenia).

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości z uwzględnieniem poszczególnych wariantów z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w [redacted] w ramach 2-letniego horyzontu czasowego. W tabeli pogrubiono koszty mające największy wpływ na wynik AWB względem wariantu [redacted]. Dokładny opis zmienności parametrów testowanych w analizie wrażliwości opisano w AWB

Wnioskodawcy w rozdziale 2.9, Aneksie A.1 oraz innych podrozdziałach poświęconych wyżej wskazanym parametrom.

Tabela 42.

Wariant	Kategoria	Scenariusz nowy z RSS [mln PLN]		Wydatki inkrementalne [mln PLN]		Scenariusz nowy bez RSS [mln PLN]		Wydatki inkrementalne [mln PLN]	
		2025	2026	2025	2026	2025	2026	2025	2026
Analiza podstawowa	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
P1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
P2	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
P3	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
P4	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
MBV_R1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
MBV_R2 (maksymalny)	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
R1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
R2	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
MBV_D1 (minimalny)	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
IAT_D1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■

	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
K_IAT1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
Retr_nR1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
Retr_nR2	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
KHosp1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
KGVHD1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
KP_MBV1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
KP_MBV2	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
O3_ToTD1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■
Per1	Wydatki MBV	■	■	■	■	■	■	■	■
	Wydatki całkowite	■	■	■	■	■	■	■	■

*uwzględniono niezużyta zawartość fiolek leku



[REDACTED]

Realizacja poszczególnych wariantów analizy wrażliwości nie spowodowała zmiany wniosków w odniesieniu do wyników analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami dla płatnika publicznego.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie przewidywalnych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego maribawir (Livtency) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i/lub chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Podsumowując zestawienie opinii ekspertów z określoną przez Wnioskodawcę liczebnością populacji docelowej, można stwierdzić, iż ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali

[REDACTED]

Przyjęty przez Wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy analizy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Zgodnie z zapisami UPL leczenie trwa 8 tygodni, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 12 tygodni. Nie będzie zachodziło zjawisko kumulowania się pacjentów z roku na roku.

W ramach AWB Wnioskodawcy przyjęto konserwatywnie, iż wszyscy pacjenci będą leczeni za pomocą MBV przez 12 tyg. (maksymalny możliwy czas leczenia zgodnie z zapisami UPL). Nie uwzględniono kryteriów wyłączenia z programu (w tym. m.in.: niewykrywalnego poziom CMV DNA; nieskuteczności terapii i toksyczności leczenia).

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

W ramach przedstawionych analiz Wnioskodawca przeprowadził analizę racjonalizacyjną, w której wskazał oszczędności pozwalające na pokrycie wydatków w związku z decyzją o objęciu refundacją leku Livtency w leczeniu pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem CMV w ramach ocenianego programu lekowego.

Propozycja Wnioskodawcy związana z wprowadzeniem rozwiązań generujących oszczędności dotyczy obniżenia realnych cen wybranych leków refundowanych w lecznictwie zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych.

Uwzględniając Obwieszczenie Ministra Zdrowia oraz dane refundacyjne NFZ za okres sierpień 2022 r. – lipiec 2023 r., obliczono teoretyczne wysokości uwolnionych środków, wynikających z wprowadzenia zaproponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego.

Zestawienie prognozowanych dodatkowych wydatków płatnika wynikających z analizy wpływu na budżet (w wariancie z RSS) oraz szacowanej wielkości uwolnionych środków budżetowych wynikających z wprowadzenia proponowanego mechanizmu racjonalizacyjnego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 43. Oszczędności oszacowane w ramach przeprowadzonej przez Wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej

Scenariusz	I rok	II rok
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wskazane w analizie oszczędności dla NFZ pokryją wydatki płatnika publicznego związane z rozpoczęciem finansowania technologii wnioskowanej.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Livtency (maribawir) w leczeniu pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem CMV, wykonano wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au>;
- Europa - <https://www.eunetha.eu/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Niderlandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Szwecja - <https://www.tlv.se/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 02.08.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Livtency, maribawir.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), trzy rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, NICE 2023 i SMC 2023), dwie rekomendacje negatywne (PBAC 2023 i TLV 2023) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWIG/G-BA w 2023 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2023 roku wskazano, że Livtency (maribawir) 200 mg tabletki powlekane zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ramach obecnej ścieżki terapeutycznej. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo wskazano na warunki dotyczące ceny maribawiru.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2022, NICE 2023 i SMC 2023, wskazano na obniżenie ceny leku jako warunek finansowania ze środków publicznych.

W rekomendacji negatywnej PBAC uznał, że porównawcze dowody kliniczne były obarczone niepewnością ze względu na ograniczenia kluczowego badania randomizowanego. Ponadto ICER był obciążony wysokim poziomem niepewności, biorąc pod uwagę, że ocena ekonomiczna opierała się na wielu założeniach, które były niewystarczająco uzasadnione.

Natomiast szwedzki TLV 2023 roku w negatywnej rekomendacji wskazał, iż bez analizy farmakoekonomicznej, która porównuje korzyści i koszty leczenia Livtency z odpowiadającymi im korzyściami i kosztami odpowiedniej porównawczej alternatywy, TLV nie posiada warunków wstępnych, aby ocenić, czy żądana cena Livtency jest uzasadniona.

Niemiecki IQWIG wskazał na potencjalną liczebność populacji docelowej oraz koszty związane z leczeniem Livtency w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. W pozytywnej decyzji refundacyjnej G-BA wskazało na istnienie dowodów niewielkiej dodatkowej korzyści ze stosowania maribawiru w stosunku do odpowiednich komparatorów (w zakresie punktów końcowych związanych kontrolą infekcji oraz bezpieczeństwem - „AE prowadzące do przerwania stosowania badanego leku”).

Na stronie internetowej NCPE²¹ (zakończenie szybkiej oceny: 13.12.2023 r.) wskazano, iż zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania maribawiru w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii. Ostatecznie zatwierdzono refundację po poufnych negocjacjach cenowych w marcu 2024 r.

Dodatkowo na stronie AWTTTC²² (Walia) odnaleziono informację, że lek Livtency został wykluczony z oceny ze względu na proces wydania rekomendacji prowadzony przez NICE.

²¹ <https://www.ncpe.ie/maribavir-livtency-hta-id-22069/> [dostęp: 05.08.2024 r.]

²² <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/maribavir-livtency/> [dostęp: 05.08.2024 r.]

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Livtency (maribawir)

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
CADTH 2022	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>CADTH rekomenduje, aby lek Livtency był refundowany w ramach publicznych środków w leczeniu dorosłych z zakażeniem/chorobą cytomegalowirusową (CMV) po przeszczepieniu, u których występuje oporność (z opornością genotypową lub bez niej) na 1 lub więcej wcześniejszych terapii przeciwwirusowych, jeśli spełnione są określone warunki.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do terapii:</p> <p>Lek Livtency powinien być refundowany wyłącznie w przypadku leczenia dorosłych pacjentów z zakażeniem CMV opornym (z opornością genotypową lub bez niej) na jeden lub więcej z następujących leków przeciwwirusowych: walgancyklowir, gancyklowir, foskarnet lub cydofowir.</p> <p>Warunki refundacji:</p> <p>Lek Livtency powinien być refundowany wyłącznie w przypadku, gdy będzie przepisywany przez lekarzy posiadających doświadczenie i wiedzę specjalistyczną w zakresie medycyny transplantacyjnej, chorób zakaźnych po przeszczepieniach lub chorób zakaźnych, a koszt leku Livtency zostanie obniżony.</p> <p>Główne powody rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dowody z badania klinicznego wykazały, że u pacjentów z oporną infekcją CMV, z opornością na leki przeciwwirusowe lub bez niej, leczenie Livtency prowadzi do eliminacji wirusa u większej liczby pacjentów niż inne leki przeciwwirusowe. Leczenie Livtency skutkowało również utrzymaniem eliminacji wirusa i kontrolą objawów. • Livtency spełnia niektóre potrzeby zidentyfikowane przez pacjentów, a mianowicie jest skuteczniejszą opcją leczenia w celu kontrolowania infekcji i objawów. • Na podstawie oceny dowodów z analizy ekonomicznej, Livtency nie przedstawia dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej; dlatego wymagana jest obniżka ceny. • Na podstawie cen katalogowych szacuje się, że Livtency będzie wiązał się z obciążeniem budżetu w wysokości około 30 milionów dolarów w ciągu najbliższych 3 lat.
HAS 2023	<p>Rekomendacja pozytywna.</p> <p>Komitet wydaje pozytywną opinię w sprawie włączenia LIVTENCITY (maribawir) 200 mg tabletki powlekane zarówno do szpitalnej listy leków recepturowych, jak i do detalicznej listy leków recepturowych refundowanych, zatwierdzonych do stosowania we wskazaniu i w dawkach dopuszczonych do obrotu.</p> <p><u>Rola w ścieżce leczenia:</u></p> <p>LIVTENCITY (maribawir) jest terapią stosowaną w ostateczności w leczeniu zakażenia CMV i/lub choroby, która nie reaguje (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli HSCT lub SOT.</p> <p>Stosowanie tego środka przeciwwirusowego przeciwko CMV należy rozważyć wyłącznie w ostateczności, tj. gdy dostępne opcje nie są możliwe do zastosowania z powodu toksyczności (szczególnie hematologicznej lub nefrologicznej), interakcji z lekami lub niepowodzenia wirusologicznego (szczep wirusa oporny lub oporny na konwencjonalne metody leczenia). Kolejny środek przeciwwirusowy przeciwko CMV można łączyć z maribawirem w przypadku choroby zagrażającej życiu.</p> <p>Komitet stwierdza, że pomimo ogólnie korzystnego efektu zaobserwowanego w badaniu SOLSTICE, korzyści pod względem poprawy wirusologicznej wydają się być mniejsze w populacji niereagującej na leczenie bez oporności na wcześniejsze leczenie w porównaniu z populacją niereagującą na leczenie, ale oporną.</p> <p>Ze względu na niską szybkość dyfuzji, maribawir nie jest zalecany w przypadku uszkodzenia neurologicznego lub ocnego spowodowanego zakażeniem CMV i/lub chorobą. W tym ostatnim przypadku preferowane będzie połączenie zawierające gancyklowir i foskarnet.</p> <p><u>Specjalne rekomendacje:</u></p> <p>Komitet zaleca przeprowadzenie genotypowania oporności (badanie oporności na UL97) przed rozpoczęciem leczenia maribawirem, szczególnie u pacjentów wcześniej leczonych gancyklowirem/walgancyklowirem i u których istnieje ryzyko wystąpienia mutacji oporności na maribawir. Leczenie należy przerwać, jeśli zostanie wykryta oporność na maribawir. Wykonanie genotypowania nie uniemożliwia rozpoczęcia leczenia.</p> <p><u>Kliniczna wartość dodana:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezaspokojoną potrzebę zdrowotną u dorosłych pacjentów, którzy przeszli HSCT lub SOT z zakażeniem CMV i/lub chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet; • wielkość efektu LIVTENCITY (maribawir) pod względem potwierzonego wskaźnika ustąpienia wirusii CMV w 8. tygodniu wynoszący 33% i utrzymania odpowiedzi w 16. tygodniu wynoszący 10% (badanie SOLSTICE); • wpływ maribawiru jako terapii ratunkowej u pacjentów początkowo leczonych konwencjonalnymi terapiami przeciw CMV i którzy osiągnęli potwierdzone ustąpienie wirusii CMV po 8 pełnych tygodniach leczenia w 50% przypadków (N = 11);

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
	<ul style="list-style-type: none"> akceptowalny profil bezpieczeństwa, ale charakteryzujący się zdarzeniami niepożądanymi, takimi jak łagodna do umiarkowanej dysgeuzja, zwykle ustępująca samoistnie oraz ryzykiem wzrostu stężenia niektórych leków immunosupresyjnych w osoczu w przypadku równoczesnego podawania; <p>i jednocześnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> korzyść, która wydaje się gorsza pod względem poprawy wirusologicznej w populacji niereagującej na leczenie bez oporności na wcześniejsze leczenie; niski odsetek pacjentów, u których odpowiedź utrzymywała się w 16. tygodniu po pełnym 8-tygodniowym leczeniu i brak danych dotyczących czasu trwania leczenia powyżej 8 tygodni; fakt, że większość włączonej populacji miała bezobjawowe zakażenie CMV (91,8%), co ogranicza możliwość wnioskowania na temat pacjentów z objawową chorobą CMV (3,7% w badaniu); ryzyko wystąpienia oporności u pacjentów z RAS (substytucje związane z opornością) na leczenie przeciw CMV lub maribawir na początku badania (populacja PRS lub MRS), przy czym u 20% z nich rozwinął się RAS na maribawir po 8 tygodniach leczenia maribawirem; <p>Komitet ds. przejrzystości uznaje, że LIVTENCITY (maribawir) 200 mg tabletki powlekane zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (CAV IV) w ramach obecnej ścieżki terapeutycznej dla pacjentów, którzy przeszli HSCT lub SOT i z zakażeniem CMV i/lub chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.</p>
IQWiG 2023	<p>W dokumencie IQWiG wskazano na potencjalną liczebność populacji docelowej oraz koszty związane z leczeniem Livtency w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym.</p> <p>W pozytywnej decyzji refundacyjnej G-BA²³ wskazało na istnienie dowodów niewielkiej dodatkowej korzyści ze stosowania maribawiru w stosunku do odpowiednich komparatorów (w zakresie punktów końcowych związanych kontrolą infekcji oraz bezpieczeństwie - „AE prowadzące do przerwania stosowania badanego leku”).</p>
NICE 2023	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Maribawir jest zalecany, zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, jako opcja leczenia zakażenia CMV opornego na leczenie, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych, którzy przeszli przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego lub przeszczepienie narządu łitego. Jest zalecany tylko wtedy, gdy firma dostarcza go zgodnie z umową handlową.</p> <p>Główne powody rekomendacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> U pacjentów po przeszczepieniu, w przypadku zakażenia CMV, które nie reaguje wystarczająco dobrze na leczenie, zwykle stosuje się cydofowir, foskarnet, gancyklowir lub walgancyklowir lub ich kombinacje. Dowody kliniczne sugerują, że maribawir lepiej eliminuje zakażenie CMV niż zwykle leczenie, ale jest to niepewne ze względu na sposób przeprowadzenia badania. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności są również niepewne. Są one jednak zbliżone do dolnej granicy zakresu, który NICE uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS, a obecne opcje leczenia są ograniczone. Dlatego zaleca się maribawir.
PBAC 2023	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>PBAC nie zalecił finansowania maribawiru w leczeniu zakażenia cytomegalowirusem (CMV) po przeszczepieniu oraz chorobie opornej lub w przypadku nietolerancji jednej lub więcej wcześniejszych terapii. PBAC uznał, że porównawcze dowody kliniczne były obciążone niepewnością ze względu na ograniczenia kluczowego badania randomizowanego. Ponadto ICER był obciążony wysokim poziomem niepewności, biorąc pod uwagę, że ocena ekonomiczna opierała się na wielu założeniach, które były niewystarczająco uzasadnione.</p> <p>Wybrane uwagi:</p> <ul style="list-style-type: none"> PBAC uznał, że podstawowym powodem powyższej oceny były przedstawione porównawcze dowody kliniczne. PBAC uznał, że wyniki badania SOLTICE sugerują przewagę maribawiru w uzyskaniu eliminacji wirusa, jednak poziom korzyści ze stosowania maribawiru jest niepewny ze względu na wysokie ryzyko błędów w otwartym badaniu SOLSTICE, na które wpływał stosunkowo wysoki wskaźnik przerwania leczenia w grupie IAT i cross-over, a także fakt, że wyniki badania NCT02927067 przeprowadzonego u pacjentów po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi (HSCT) wykazały, że maribawir może być gorszy od walgancyklowiru. PBAC uznał, że maribawir wydaje się mieć inny profil bezpieczeństwa w porównaniu ze standardowym leczeniem, ale uznał, że maribawir nie jest lepszy od standardowego leczenia pod względem bezpieczeństwa i że twierdzenie o niegorszym bezpieczeństwie byłoby bardziej uzasadnione. PBAC zauważył, że chociaż wskaźniki neutropenii i gorączki neutropenicznej były niższe u pacjentów leczonych maribawirem, profil bezpieczeństwa między maribawirem a standardowym leczeniem był z wyjątkiem powyższego podobny. Komitet uznał również, że oporność na maribawir jest istotnym problemem. PBAC uznał, że model nie dostarcza informacji przydatnych do podjęcia decyzji, ponieważ dane kliniczne nie potwierdzają w wystarczającym stopniu twierdzenia o wyższości leku, a ponadto model opiera się na wielu źródłach danych i założeniach, które nie są wystarczająco uzasadnione.

²³ https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6032/2023-06-01_AM-RL-XII_Maribavir_D-898_BAnz.pdf [dostęp: 02.08.2024 r.]

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
SMC 2023	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa.</p> <p>Maribawir (Livtency) jest dopuszczony do stosowania w ramach NHSScotland.</p> <p>Oceniane wskazanie: leczenie zakażenia cytomegalowirusem (CMV) i/lub choroby opornej (z opornością lub bez) na jedną lub więcej wcześniejszych terapii, w tym gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet u dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie komórek macierzystych układu krwiotwórczego (HSCT) lub przeszczepienie narządu miąższowego (SOT). Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwwirusowych.</p> <p>W badaniu fazy III, maribawir znacząco poprawił potwierdzony klirens wirerii CMV w 8. tygodniu w porównaniu z terapią przypisaną przez badacza u pacjentów z opornym zakażeniem CMV, którzy przeszli HSCT lub SOT.</p> <p>Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów (ang. Patient Access Scheme, PAS), zapewniającego wyniki w zakresie efektywności kosztowej, na których opierała się decyzja lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>
TLV 2023	<p>Rekomendacja negatywna.</p> <p>TLV dokonuje następującej oceny:</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia i towarzysząca dokumentacja wskazują, że lekiem z wyboru w leczeniu choroby CMV jest walgancyklowir/gancyklowir. W przypadku niepowodzenia terapii rozważa się zastosowanie foskarnetu lub cydofowiru. Na podstawie zaleceń dotyczących leczenia i oświadczeń eksperta klinicznego zatrudnionego przez TLV, TLV ocenia, że gancyklowir/walgancyklowir i Livtency nie są przeznaczone do leczenia tej samej grupy pacjentów, w związku z czym gancyklowir/walgancyklowir nie może stanowić istotnej alternatywy porównawczej wobec Livtency. TLV ocenia na podstawie zaleceń dotyczących leczenia i opinii ekspertów, że foskarnet jest klinicznie istotną alternatywą porównawczą dla Livtency. Jednakże foskarnet nie został oceniony przez TLV i nie wyszły na jaw żadne inne okoliczności, które potwierdzałyby, że foskarnet jest terapią efektywną kosztowo. W świetle tego TLV ocenia, że foskarnet nie może być odpowiednią alternatywą porównawczą dla Livtency. Ponieważ brakuje alternatywnych metod leczenia, które byłyby zarówno istotne klinicznie, jak i efektywne kosztowo, TLV ocenia, że żadne leczenie nie stanowi odpowiedniej alternatywy porównawczej.</p> <p>TLV ocenia, że leczenie maribawirem prowadzi do tego, że większy odsetek pacjentów z opornym lub trudnym do leczenia zakażeniem CMV, zgodnie z definicją zawartą w badaniu, osiąga klirensu wirerii CMV we krwi po ośmiu tygodniach od rozpoczęcia leczenia w porównaniu z leczeniem pacjentów leczonych IAT. Ponadto TLV ocenia, że odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót obecności CMV we krwi, jest większy w grupie otrzymującej maribawir w porównaniu z grupą IAT. Dotyczy to zarówno okresu leczenia, jak i dalszego okresu obserwacji.</p> <p>W kontekście oceny TLV wskazującej, że brak leczenia stanowi odpowiednią alternatywę porównawczą, TLV przygotowała dla firmy możliwość przedstawienia danych farmakoekonomicznych, w których Livtency zostanie porównane z brakiem leczenia. Firma nie przedstawiła takich danych.</p> <p>Bez analizy farmakoekonomicznej, która porównuje korzyści i koszty leczenia Livtency z odpowiadającymi im korzyściami i kosztami odpowiedniej porównawczej alternatywy, TLV nie posiada warunków wstępnych, aby ocenić, czy żądana cena Livtency jest uzasadniona.</p> <p>TLV uważa zatem, że spółka nie wykazała, że spełnione zostały warunki przyznania świadczenia.</p>

Skróty: **CADTH** - Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health; **G-BA** - Gemeinsamer Bundesausschuss; **HAS** – Haute Autorité de Santé; **IQWiG** - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; **NICE** - National Institute for Health and Care Excellence; **PBAC** - The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; **SMC** - Scottish Medicines Consortium; **TLV** - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego. Uwagi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Uwagi ekspertów do proponowanego programu lekowego

Część programu	dr Kazimierz Hałaburda	prof. dr hab. Marta Wawrzynowicz-Syczewska	prof. dr hab. Michał Grąt
Kryteria kwalifikacji	<p>W p. 3. kryteriów kwalifikacji zapisano: „zakażenie CMV potwierdzone w badaniu ilościowym CMV-DNA (qPCR) z poziomem wirerii CMV w momencie kwalifikacji do leczenia maribawirem > 910 IU/ml lub równoważnik w kopiach/ml” Ta liczba odnosi się do jednego z systemów detekcji, w którym jest ona (> 910 IU/ml) progiem wyniku dodatniego. W innych analizatorach wartości liczbowe mogą być inne. Zapis powinien raczej brzmieć „z ilościowym wynikiem CMV DNA dodatnim według stosowanego systemu detekcji wyrażonym w IU/mL (nie zaleca się wyrażania wyników w kopiach/mL). W kryteriach kwalifikacji brak jest sformułowania, że kryteria te mają być spełnione łącznie.</p> <p>W p. 4. kryteriów kwalifikacji zapisano: Brak skuteczności wcześniejszego leczenia rozumiany jako: 4.1) brak spadku wirerii CMV w stosunku do wartości wyjściowej o co najmniej 1 log po co najmniej 14 dniach terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem lub foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym 14 dniowym okresie dopuszcza się stosowanie sekwencyjne w/w leków). lub 4.2) w opinii lekarza prowadzącego brak poprawy lub nasilenie objawów narządowych u pacjentów po SOT z rozpoznaną w badaniu histologicznym narządową postacią CMV, mogącą prowadzić do utraty przeszczepionego narządu przy jednoczesnym braku spadku wirerii CMV o co najmniej 1 log po co najmniej 21 dniach terapii gancyklowirem lub walgancyklowirem lub foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym 21 dniowym okresie dopuszcza się stosowanie sekwencyjne w/w leków).</p> <p>Takiego zapisu nie ma w ChPL. Jest to uzasadnione klinicznie. Proponowałbym zatem uzupełnienie o kolejny podpunkt dotyczący chorych po transplantacjach alogenicznych komórek krwiotwórczych lub: „4.3) z nowym lub utrzymującym się cytomegalowirusowym zapaleniem płuc po transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych potwierdzonym wykryciem CMV DNA w popłuczynach oskrzelikowo-pęcherzykowych (BAL) pomimo leczenia przeciwwirusowego przez okres co najmniej 7-14 dni gancyklowirem, foskarnetem lub cydofowirem (w ocenianym okresie leki mogą być stosowane sekwencyjnie), nawet w przypadku obniżenia się wirerii CMV o więcej niż 1 log w stosunku do wartości wyjściowej.” Uzasadnienie dla takiego ewentualnego rozszerzenia kwalifikacji ująłem w p.8. formularza.</p>	<p>Warto rozważyć wiek 12 lat i powyżej. Włączenie maribawiru po co najmniej 14 dniach terapii gancyklowirem, ale po co najmniej 28 dniach terapii walgancyklowirem.</p>	-
Określenie czasu leczenia	Zgodny z badaniem rejestracyjnym.	Bez uwag.	-
Kryteria oceny skuteczności leczenia	Nie mam uwag.	Bez uwag.	-
Kryteria wyłączenia	Nie mam uwag.	Uwzględnienie kryteriów klinicznych (pkt. 21).	-
Dawkowanie	Nie mam uwag – dawkowanie zgodne z ChPL.	Bez uwag.	-
Badania przy kwalifikacji	<p>p. 2.: nie jest uzasadniony ChPL, ponieważ stosowanie leku nie jest zależne od parametrów krwi obwodowej. p. 3., 4. i 5.: proponuję usunąć i pozostawić p. 8. dla wszystkich kwalifikowanych do programu pacjentów, ponieważ te oznaczenia służą określeniu klasy Child-Pugh; z zastrzeżeniem, że nawet klasa C nie wyklucza stosowania leku. p. 7.: oznaczenie AST oprócz ALT nie jest uzasadnione, ponieważ nic nie wnosi do oceny czynności wątroby. p.9. i 10.: nie są uzasadnione, ponieważ stosowanie leku nie jest warunkowane czynnością nerek i nawet u chorych dializowanych nie przewiduje się konieczności modyfikacji dawki wg ChPL.</p>	Bez uwag.	-

Monitorowanie bezpieczeństwa i skuteczności leczenia	<i>p. 1.: nie jest uzasadniony ponieważ stosowanie leku nie jest zależne od parametrów krwi obwodowej. p. 3.: oznaczenie AST oprócz ALT nie jest uzasadnione, ponieważ nic nie wnosi do oceny czynności wątroby. p. 4.: nie jest uzasadniony, ponieważ stosowanie leku nie jest warunkowane czynnością nerek.</i>	Bez uwag.	-
Monitorowanie programu	<i>Nie mam uwag.</i>	Bez uwag.	-

Uwagi analityków Agencji

W ramach kodów ICD-10 w tytule programu lekowego warto rozważyć dodanie kodu ICD-10: B25.2 - Cytomegalowirusowe zapalenie trzustki (K87.1*). W badaniu SOLSTICE nie wykluczano pacjentów z powyższym rozpoznaniem. Kryteria włączenia do programu lekowego również nie wykluczają pacjentów z powyższym rozpoznaniem. Ponadto rozważyć można dodanie zapisu wykluczającego pacjentów uprzednio leczonych maribawirem. W nazwie programu lekowego występuje literówka, tj. „LECZNIE”, którą należy poprawić na „LECZENIE”.

Schemat dawkowania leku w programie

W UPL maksymalny czas leczenia określono na „maksymalnie 12 tygodni (± 2 dni) prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).”. Warto zaznaczyć, iż w ChPL Livtency nie określono maksymalnej długości trwania terapii. W ChPL wskazano, iż czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta.

Kryteria oceny skuteczności leczenia

W ramach kryteriów oceny skuteczności rozważyć można dodanie wskaźnika oceny efektywności:

- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania (niezależnie od tego, czy leczenie zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane). Potwierdzony brak wirerii CMV został zdefiniowany jako stężenie DNA CMV w osoczu mniejsze niż dolna granica oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ), czyli <137 IU/mL.

Pozwoli to na możliwość porównania skuteczności rzeczywistej terapii względem skuteczności klinicznej wykazanej w badaniu rejestracyjnym.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytanie:

Dodatkowo, uprzejmie proszę o opinię na temat sposobu oceny skuteczności leczenia terapii wnioskowanym lekiem, wraz z zasadnością następnego wyłączenia pacjentów na skutek niespełnienia kryteriów oceny skuteczności wskazanych w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia.

W ramach AWA podjęto próbę odpowiedzi na wskazane kwestie biorąc pod uwagę charakterystykę ocenianego produktu leczniczego, odnalezione wytyczne kliniczne (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”) oraz uzyskane opinie ekspertów klinicznych.

ChPL: W dokumencie ChPL Livtency nie odniesiono się do kwestii oceny skuteczności leczenia terapii wnioskowanym lekiem. W ChPL Livtency wskazano, iż w badaniu rejestracyjnym SOLSTICE:

Pierwszorzędownym punktem końcowym w ocenie skuteczności był potwierdzony klirens wirerii CMV (stężenie DNA CMV w osoczu) poniżej dolnej granicy oznaczalności ($<LLOQ$; tj. <137 j.m./ml) w tygodniu 8., niezależnie od tego, czy stosowanie któregośkolwiek z leków przypisanych w ramach badania zostało przerwane przed zakończeniem zakładanych 8 tygodni leczenia. Głównym drugorzędowym punktem końcowym był klirens wirerii CMV i kontrola objawów zakażenia CMV w 8. tygodniu, z utrzymaniem tego efektu terapeutycznego do 16. tygodnia badania. Kontrolę objawów zakażenia CMV zdefiniowano jako ustąpienie lub poprawa choroby inwazyjnej tkanek lub zespołu CMV u pacjentów z objawami w punkcie początkowym badania lub brak nowych objawów u pacjentów bezobjawowych w punkcie początkowym badania.

Zgodnie z protokołem badania SOLSTICE, terapii maribawirem nie przerywano w przypadku uzyskania niewykrywalnego poziomu CMV DNA (poniżej dolnej granicy oznaczalności dla danego laboratorium) w dwóch kolejnych pomiarach przeprowadzonych w trakcie leczenia, stwierdzonych na dwóch następujących po sobie wizytach monitorujących. Leczenie maribawirem trwało 8 tygodni²⁴.

²⁴ https://cdn.clinicaltrials.gov/large-docs/39/NCT02931539/Prot_000.pdf [dostęp: 26.08.2024 r.]

Wytyczne kliniczne:

Przyjęta w programie definicja skuteczności leczenia zawarta w podpunkcie 3.1:

zmniejszenie poziomu CMV-DNA względem wartości oznaczonej w momencie włączenia do programu o co najmniej 1 log na wizycie monitorującej leczenie w 14 dniu oraz brak wzrostu CMV-DNA na każdej kolejnej wizycie monitorującej, w odniesieniu do wartości w momencie włączenia do leczenia – kontynuacja leczenia pomimo niespełnienia powyższego wymaga sprawozdania do SMPT;

odpowiada częściowo definicji oporności w zakresie niepowodzenia w osiągnięciu zmniejszenia poziomu CMV DNA > 1 log₁₀ w krwi pełnej lub osoczu po 14-dniowej lub dłuższej terapii zawartej w wytycznych PTT 2024.

Natomiast odnośnie podpunktu 3.2 w wytycznych PTT 2024 wskazano, iż należy monitorować wiramię CMV raz w tygodniu i leczyć do zahamowania replikacji potwierdzonej dwoma ujemnymi wynikami. W uzgodnionym programie lekowym badania monitorujące wykonuje się co 14 dni (±2 dni) od rozpoczęcia leczenia maribawirem do czasu zakończenia leczenia maribawirem.

Eksperti kliniczni: Odpowiedzi ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Odpowiedzi ekspertów na dodatkowe pytanie MZ

Ekspert	Odpowiedź na dodatkowe pytanie MZ
dr Kazimierz Hałaburda	<i>Z uwzględnieniem uwag w powyższej tabeli, kryteria wyłączenia pacjentów z programu są właściwe.</i>
prof. dr hab. Marta Wawrzynowicz-Syczewska	<i>Za skuteczne należy uznać leczenie, jeżeli w jego trakcie nie pojawiły się objawy cytomegalii/zespołu cytomegalii u pacjentów bezobjawowych podczas oceny początkowej.</i>
prof. dr hab. Michał Grąt	<i>W mojej opinii zaproponowany sposób jest właściwy. Można rozważyć zmianę zmniejszenia wirēmii CMV o 1 log na 0.5 log, gdyż taka wartość jest uznawana za dolną granicę zmian o znaczeniu klinicznym zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi (Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, Humar A; The Transplantation Society International CMV Consensus Group. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation. 2018 Jun;102(6):900-931.).</i>

Komentarz analityków Agencji:

Większość ankietowanych ekspertów klinicznych wskazuje na zasadność sposobu oceny skuteczności leczenia w programie. Na podstawie informacji zawartych w ChPL można wskazać, iż w przypadku pacjentów objawowych kontrolę objawów zakażenia CMV zdefiniowano jako ustąpienie lub poprawa choroby inwazyjnej tkanek lub zespołu CMV u pacjentów z objawami w punkcie początkowym badania lub brak nowych objawów u pacjentów bezobjawowych w punkcie początkowym badania. Zgodnie z protokołem badania SOLSTICE, terapii maribawirem nie przerywano w przypadku uzyskania niewykrywalnego poziomu CMV DNA.

Przyjęta w programie definicja skuteczności leczenia zawarta w podpunkcie 3.1 odpowiada częściowo definicji oporności w zakresie niepowodzenia w osiągnięciu zmniejszenia poziomu we krwi pełnej lub osoczu po 14-dniowej lub dłuższej terapii zawartej w wytycznych PTT 2024. Natomiast odnośnie podpunktu 3.2 w wytycznych PTT 2024 wskazano, iż należy monitorować wiramię CMV raz w tygodniu, tj. z większą częstotliwością niż wskazaną w programie lekowym.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Tak	100%, bez ograniczeń	Nie
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100%, bez ograniczeń	Nie
Norwegia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Tak	100%, bez ograniczeń	Nie
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Tak	100%, bez ograniczeń	Nie

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita. Wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 20.08.2024 r.].

Źródło: Wniosek refundacyjny Livtency

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę produkt leczniczy Livtency jest refundowany w 4 wyżej wymienionych krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w tym w żadnym z krajów (na 9 wskazanych) o zbliżonym PKB do Polski.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 06.06.2024 r., znak PLR.4500.2177.2023.25.DGO (data wpływu do AOTMiT 06.06.2024 r.), 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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Livtency (maribawir), tabletki powlekane, 200 mg, 28 szt., GTIN: 07038319161382.

w ramach programu lekowego „LECZENIE PACJENTÓW Z NIEREAGUJĄCYM LUB OPORNYM NA LECZENIE ZAKAŻENIEM WIRUSEM CYTOMEGALII (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”

Ponadto w Zleceniu wystosowano prośbę o „opinię na temat sposobu oceny skuteczności leczenia terapii wnioskowanym lekiem, wraz z zasadnością następowego wyłączenia pacjentów na skutek niespełnienia kryteriów oceny skuteczności wskazanych w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia.”

Problem zdrowotny

Zakażenie CMV definiowane jest jako izolacja wirusa lub wykrywanie białek/ kwasu nukleinowego wirusa w dowolnym płynie ustrojowym lub próbce tkanki, niezależnie od występowania objawów. Natomiast chorobie wywołanej ludzkim cytomegalowirusem towarzyszą objawy kliniczne. Przy braku profilaktyki lub terapii uprzedzającej przeszczep narządu litego lub komórek macierzystych zakażenie CMV występuje nawet w 40-80% przypadków. Zakażenie CMV po przeszczepie wiąże się ze znaczną zachorowalnością, wyższym ryzykiem śmiertelności i zwiększonymi kosztami opieki. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10–75%. Nielezione zapalenie płuc wywołane przez cytomegalowirusa skutkuje ponad 50% śmiertelnością biorców HSCT.

Zakażenie CMV może przebiegać bezobjawowo albo w postaci cytomegalii (choroby cytomegalowirusowej). Postaci narządowe zakażenia CMV występują najczęściej u osób w stanie immunosupresji, a przebieg choroby cytomegalowirusowej jest u nich bardziej agresywny. Zakażenie CMV jest szczególnie niebezpieczne u osób po SOT lub HSCT (zwłaszcza allogenicznym). Choroba wywołana cytomegalowirusem pojawia się między 30-100 dniem po przeszczepie. Typowe objawy choroby, to tzw. zespół CMV, na który składają się: gorączka, złe samopoczucie i osłabienie, ból mięśni i stawów, atypowa limfocytoza, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia i zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy. Choroby narządów wywołane CMV to: choroba przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, zapalenie wątroby, zapalenie nerek, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zapalenie mózgu czy zapalenie siatkówki. Cytomegalowirus ma tendencję do inwazji alloprzeszczepów, dlatego też częściej powoduje zapalenie wątroby u biorców wątroby, zapalenie nerek u biorców nerek, czy też zapalenie płuc u biorców płuc.

Rozwój oporności na obecnie dostępne leki przeciwwirusowe może prowadzić do odrzucenia przeszczepu, a nawet śmierci pacjenta. Choroba oporna na gancyklowir, jeden z dotychczas stosowanych leków anty-CMV, stanowiła 20% chorób wywołanych cytomegalowirusem i była związana z większą immunosupresją i została uznana za poważny problem kliniczny.

Zakażenie CMV jest związane ze zwiększonym ryzykiem powikłań, tj. bakteriemii, inwazyjnej choroby grzybiczej, potransplantacyjnych zespołów limfoproliferacyjnych (PTLD), odrzuceniem przeszczepu, rozwojem przewlekłej nefropatii w nerce przeszczepionej, włóknieniem śródmiąższowym nerek, zanikiem kanalików nerkowych, czy rozwojem choroby naczyń (m.in. stwardnienia naczyniowego przeszczepu).

Zapalenie płuc, zakażenie przewodu pokarmowego lub OUN u osoby w stanie immunosupresji po HSCT wiąże się z dużym ryzykiem zgonu niezwiązanym z nawrotem choroby podstawowej.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator uwzględniono: Gancyklowir, Walgancyklowir, Foskarnet i Cydofowir.

W opinii analityków Agencji wybór komparatorów dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy

Jednakże, biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ankietowanych przez Agencję ekspertów u pacjentów w pierwszej linii leczenia zakażenia CMC jest zazwyczaj stosowany gancyklowir/walgancyklowir. Powyższy schemat leczenia w ramach II linii może być stosowany w szczególnych przypadkach:

- w ramach zwiększenia dawki gancyklowiru w przypadku opornego zakażenia;

- jeśli w I linii leczenia stosowano walgancyklowir (doustny prolek gancyklowiru), a istnieją przesłanki, że chory ma zaburzenia wchłaniania lub nie przestrzegał zalecanego stosowania leku w warunkach ambulatoryjnych, można podjąć próbę leczenia dożylnym gancyklowirem w warunkach szpitalnych;
- w ramach terapii skojarzonej - foskarnet lub cydofowir sekwencyjnie z walgancyklowirem lub gancyklowirem przy braku efektu powyższych.

Tym samym gancyklowir/walgancyklowir może stanowić komparator dla maribawiru wyłącznie w szczególnych przypadkach klinicznych.

Eksperti kliniczni wskazują, iż technologie medyczne, które w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostaną całkowicie lub częściowo zastąpione przez wnioskowaną technologię są foskarnet i cydofowir.

Dodatkowo w niewielkiej grupie pacjentów, u których wyczerpano wszystkie możliwości leczenia zgodnie z opiniami ekspertów można zastosować: leczenie objawowe; leczenie sekwencyjne (tj. wal/gancyklowir, następnie foskarnet i dalej cydofowir); leczenie skojarzone (np. gancyklowir z foskarnetem); terapię letermowirem poza wskazaniami rejestracyjnymi oraz ludzką immunoglobulinę wzbogaconą o specyficzne przeciwciała anti-CMV. Brak jest danych klinicznych dla maribawiru w tak zdefiniowanej populacji docelowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Zgodnie z dokumentem EMA EPAR Livtencity 2022 celem leczenia CMV jest zapobieganie rozwojowi zakażenia i choroby CMV po przeszczepie oraz rozwojowi powikłań (tj. choroby narządów końcowych CMV, utraty przeszczepu i śmiertelności) w okresie intensywnej immunosupresji.

Proponowane kryteria włączenia do programu lekowego są próbą wyodrębnienia populacji pacjentów dorosłych po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub narządu litego (SOT) zakażonych wirusem cytomegalii (CMV) z opornością lub bez, którzy nie reagują na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

Analizę kliniczną oparto głównie o wyniki otwartego, randomizowanego, wielośrodkowego badania III fazy SOLSTICE z udziałem 352 chorych z CMV po przeszczepie SOT lub HSCT. Chorym przydzielonym do grupy badanej (n=235) podawano MBV 400 mg doustnie dwa razy na dobę (2 tabletki po 200 mg). Natomiast grupa kontrolna (n=117) została przypisana do określonego IAT według uznania badacza, co mogło obejmować monoterapię i terapię złożoną z nie więcej niż 2 leków, spośród gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu, cydofowiru, przez 8 tygodni. Pacjenci przydzieleni do grupy IAT mieli możliwość otrzymania terapii ratunkowej MBV po ≥ 3 tygodni leczenia. Okres obserwacji obejmował 8 tygodniowy okres leczenia + 12 tygodniowy okres obserwacji. W analizie klinicznej uwzględniono także dane długookresowe dotyczące efektów terapii MBV po roku od rozpoczęcia badania SOLSTICE.

Ponadto w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania maribawiru uwzględniono 2 badania o charakterze eksperymentalnym z retrospektywną analizą danych (przeprowadzone przed zakończonym procesem rejestracji MBV): Alain 2013, Avery 2010 oraz 1 badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej: Sabatino 2023. Dodatkowo do analizy Wnioskodawcy włączono 2 badania wtórne: Bruminhent 2020, Kleiboeker 2022 oraz badanie fazy II, które miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania MBV w trzech, różnych dawkach - Papanicolaou 2019.

Odpowiedź na leczenie

W ramach badania SOLSTICE ponad dwukrotnie wyższy odsetek pacjentów leczonych MBV (55,7%), niż IAT (23,9%) uzyskał odpowiedź na zastosowaną terapię objawiającą się ustąpieniem wirerii CMV, zdefiniowaną jako spadek wirerii poniżej progu oznaczalności (<137 IU/ml) w dwóch kolejnych próbach pobranych w odstępie co najmniej 5 dni w 8 tygodni przyjmowania interwencji.

Utrzymanie odpowiedzi

Analiza drugorzędowego punktu końcowego wykazała dodatkowo, iż stosowanie MBV w porównaniu z IAT wiązało się z istotnie statystycznie większym prawdopodobieństwem utrzymania efektu eliminacji wirerii i kontroli objawów w okresie obserwacji – każdorazowo do 20. tygodnia.

Analiza wyników w podgrupie pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony brak wirerii CMV po przebyciu 8. tygodni leczenia przypisanego do badania wykazała brak istotnej statystycznie wyższości MBV w stosunku do komparatora.

Czas do uzyskania odpowiedzi

Mediana czasu (w oparciu o estymacje z krzywej Kaplana-Meiera) do uzyskania pierwszej, potwierdzonej eliminacji wirerii CMV (spadek wirerii poniżej progu oznaczalności, w dwóch kolejnych próbach) była istotnie statystycznie niższa w grupie leczonej MBV (22,0 dni), niż IAT (29,0 dni).

Skuteczność MBV jako leczenia ratunkowego

W podgrupie pacjentów pierwotnie przypisanych do ramienia IAT, a u których możliwe było rozpoczęcie terapii MBV jako leczenia ratunkowego, klirens wirerii uzyskano u połowy obserwowanych w 8 tygodniu leczenia MBV. Utrzymanie efektu eliminacji wirerii i kontroli objawów w okresie obserwacji odnotowano natomiast u 5 leczonych (23% z grupy przyjmujących leczenie ratunkowe).

Nawrót wirerii CMV

Nawrót wirerii obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT niezależnie od tego, czy ukończyli oni 8-tygodniową terapię, do której zostali przypisani, zarówno w 12-tygodniowym okresie obserwacji, jak i ogółem (w całym okresie badania). Jedynie w przypadku klinicznie istotnego nawrotu wirerii CMV po 8 tyg. leczenia, który wymagał zastosowania innej terapii przeciw CMV, zdarzenie te obserwowano ze zbliżoną częstością w obu ramionach (wynik numerycznie niższy w grupie przyjmującej MBV).

Nawrót wirerii obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT również w przypadku analizy w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie podczas przyjmowania terapii (on treatment), do której zostali przypisani, jak i w populacji pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie w czasie, gdy pacjent nie przyjmował terapii (off treatment), do której został przypisany.

Czas do nawrotu wirerii CMV

Mediana czasu do wystąpienia nawrotu wirerii CMV w całym okresie badania ogółem była numerycznie niższa dla ramienia MBV i wyniosła 42,0 (14,0–123,0) dni, z kolei w grupie leczonej IAT wyniosła 45,5 (16,0–89,0) dni, jednak na podstawie dostępnych danych nie można określić istotności statystycznej uzyskanych wyników.

Wystąpienie oporności na leki podczas stosowania terapii

Wystąpienie opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych obserwowano u 29% badanych z grupy leczonej MBV oraz u 24% leczonych MBV w terapii ratunkowej. U 21% pacjentów leczonych w ramieniu MBV mutacje warunkujące oporność na MBV powstały w pierwszych 8 tyg. terapii, a u 8% – po zakończeniu leczenia. Mediana czasu od rozpoczęcia terapii MBV do wystąpienia mutacji wyniosła 56 dni zakres (26–130) dni.

Śmiertelność

W badaniu SOLSTICE nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie wystąpienia zgonów ogółem, ani zgonów z powodu zakażenia CMV pomiędzy grupą leczoną MBV, a ramieniem otrzymującym IAT. Mediana czasu do wystąpienia zgonu wyniosła 55 dni w grupie leczonej MBV oraz 73 dni w ramieniu IAT.

Długoterminowe wyniki badania SOLSTICE

Prawdopodobieństwo przeżycia po roku od rozpoczęcia terapii MBV wyniosło 0,84. W momencie analizy danych liczba zgonów ogółem wyniosła 17 (15,6%), a w podgrupach odpowiednio 3 (4,4%) pacjentów po SOT oraz 14 (34,1%) pacjentów po HSCT.

W badaniu oceniano także punkty końcowe związane z przeprowadzonym przeszczepieniem. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła utrata przeszczepu, ani konieczność ponownej transplantacji. W grupie pacjentów po SOT, u 4 (5,9%) wystąpiło ostre odrzucenie przeszczepu, u 2 (2,9%) – przewlekłe odrzucenie przeszczepu i u 2 (2,9%) stwierdzono inne powikłania. Po 52 tyg. 61 (89,7%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu, 6 (8,8%) pacjentów miało zachowaną czynność przeszczepu z jednocześnie występującymi powikłaniami, u 1 (1,5%) pacjenta nie było informacji o rodzaju powikłania, które wystąpiło. Wśród chorych po HSCT, 16 (39,0%) doświadczyło 17 powikłań, 1 (2,4%) pacjent doświadczył ostrej GvHD i nawrotu białaczki. Spośród 17 powikłań, 11 stanowiła ostra postać GvHD, 5 – przewlekła GvHD i 1 nawrót białaczki.

Bezpieczeństwo

Ryzyko wystąpienia TEAEs ogółem było istotnie statystycznie większe wśród pacjentów leczonych MBV, w porównaniu z ryzykiem w grupie otrzymującej IAT. Jednocześnie w grupie otrzymującej MBV zaobserwowano zniżenie ryzyka TEAEs prowadzących do przerwania leczenia. W przypadku pozostałych kategorii AEs,

tj. TEAEs związanych z leczeniem i prowadzących do utraty z badania nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Znamienne niższe ryzyko SAEs w grupie otrzymującej MBV odnotowano w przypadku SAEs związanych z leczeniem. W przypadku pozostałych kategorii SAEs, tj. SAEs ogółem i prowadzących do przerwania leczenia oraz zgonów i zgonów związanych z leczeniem, nie wykazano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Analizując poszczególne wyniki porównawcze MBV vs (wal)gancyklowir, odnotowano istotnie częstsze występowanie TEAEs związanych z leczeniem oraz dysgeusji w grupie MBV, natomiast w przypadku neutropenii i niedokrwistości częstotliwość ich występowania była istotnie mniejsza w grupie MBV. Wyniki porównawcze MBV vs foskarnet wskazują na istotnie częstsze występowanie dysgeusji w grupie MBV, natomiast w przypadku hipokaliemii, hipomagnezemu i ostrej niewydolności nerek częstotliwość ich występowania była istotnie mniejsza w grupie MBV. Wyniki porównawcze MBV vs cydofowir nie wskazują na różnice w występowaniu poszczególnych AEs między grupami.

Zgodnie z ChPL Livtency najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi u co najmniej 10% uczestników w grupie otrzymującej produkt leczniczy Livtency były: zaburzenia smaku (46%), nudności (21%), biegunka (19%), wymioty (14%) i zmęczenie (12%).

Badania wtórne oraz badania z rzeczywistej praktyki klinicznej włączone do AKL Wnioskodawcy dostarczają na ogół zbieżnych wniosków potwierdzających ustąpienie wirerii CMV w przypadku leczenia MBV w porównaniu do innych leków przeciwwirusowych u znacznej części pacjentów po transplantacji z niereagującym na leczenie zakażeniem CMV. Zaznaczono jednak, że MBV wymaga dalszej systematycznej oceny jako metoda leczenia zakażeń CMV opornych i/lub niereagujących na leczenie standardowymi metodami z uwagi na wysoki wskaźnik wystąpienia oporności na leczenie.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem przedstawionej analizy klinicznej jest brak w populacji ściśle odpowiadającej populacji będącej przedmiotem niniejszej analizy, zdefiniowanej zgodnie z kryteriami wnioskowanego programu lekowego. Należy jednak wskazać, iż Wnioskodawca przedstawił najlepsze dostępne dowody dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej w docelowej populacji określonej wnioskiem refundacyjnym.

Mając na uwadze komentarz analitycznych dot. wyboru komparatora, przedstawiony w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne” oraz uzasadnienie rekomendacji refundacyjnej TLV 2023 załączonej w rozdz. 8. „Przegląd rekomendacji refundacyjnych”, przedstawiona analiza kliniczna może nie dostarczać odpowiednich dowodów naukowych dla wnioskowanej populacji pacjentów, ponieważ istnieją przesłanki, że gancyklowir/walgancyklowir i maribawir nie są przeznaczone do leczenia tej samej grupy pacjentów, gancyklowir/walgancyklowir może stanowić komparator dla maribawiru wyłącznie w szczególnych przypadkach klinicznych.

W głównym badaniu SOLSTICE w wyjściowej charakterystyce pacjentów w badaniu SOLSTICE nie podano informacji dot. historii leczenia pacjentów na CMV, w tym liczby przyjmowanych IAT przed włączeniem do badania, co jednocześnie utrudnia ustalenie, w której linii leczenia pacjentów z CMV stosowany był MBV w ramach badania. Wyniki uzyskane w ramieniu komparatora w badaniu SOLSTICE przedstawiono zbiorczo dla wszystkich leków uznanych w analizie za komparatory, tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet lub cydofowir, dodatkowo leczenie w ramieniu komparatora zostało wybierane według uznania badacza, co utrudnia określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego ocenianej technologii odnosząc się do zdefiniowanych komparatorów. Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania, wielu pacjentów (ponad połowa – 57% zgodnie z tabelą 15. niniejszej AWA) poddano ponownemu leczeniu lekiem przeciw CMV w ramach badania SOLSTICE, na które nie odpowiadali. Obserwowana częstość odpowiedzi w ramieniu IAT mogła być zatem spowodowana wysokim odsetkiem pacjentów opornych na przypisany im IAT i tym samym prowadzić do przeszacowania względnego efektu maribawiru w porównawczej analizie wyników między ramionami badania. Dodatkowo w protokole badania SOLSTICE wprowadzono zmiany, które niosły ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu otwartej próby. Niska liczebność pacjentów, którzy w ramach IAT stosowało cydofowir 5,2% (n=6) pacjentów, utrudnia wnioskowanie o skuteczności klinicznej i bezpieczeństwie MBV w porównaniu do cydofowiru. Należy również podkreślić, że część pacjentów włączonych do badania SOLSTICE nie spełniała określonych kryteriów włączenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy było określenie opłacalności maribawiru (Livtency) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i (lub) chorobą

niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

W ramach przeprowadzonej CUA Wnioskodawca wzięły za komparator terapię konwencjonalną (IAT, ang. investigator-assigned therapy) tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i/lub cydofowir stosowane w monoterapii lub skojarzeniu. Przyjęto 47-letni horyzont czasowy, tożsamy z horyzontem dożywoćnim.

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej badania randomizowanego dowodzącego przewagi MBV nad IAT w zakresie eliminacji wirerii CMV w 8 tyg. przyjmowania interwencji, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Głównym ograniczeniem przedłożonej analizy ekonomicznej jest niepewność związana z modelowaniem ryzyka nawrotu, śmiertelności oraz komplikacji związanych z przeszczepem w dożywoćnim horyzoncie czasowym na podstawie wyników badania SOLSTICE, w których wykazano przewagę MBV nad IAT dla surogatowego punktu końcowego (I-rzędowy punkt końcowy: potwierdzona eliminacja wirerii CMV pod koniec 8. tyg.).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet płatnika jest określenie przewidywalnych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego maribawir (Livtency) stosowanego w terapii dorosłych pacjentów, którzy przeszli przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT) lub przeszczepienie narządu litego (SOT), z zakażeniem CMV i/lub chorobą niereagującą (z opornością lub bez) na jedną lub więcej terapii, w tym na gancyklowir, walgancyklowir, cydofowir lub foskarnet.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy, obejmujący okres od 1 stycznia 2025 roku.

Podsumowując zestawienie opinii ekspertów z określoną przez Wnioskodawcę liczebnością populacji docelowej, można stwierdzić, iż ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali na niższe wartości pacjentów kwalifikujących się do leczenia za pomocą MBV i jednocześnie wskazali na wyższe odsetki rozpowszechnienia MBV w populacji docelowej.

Przyjęty przez Wnioskodawcę 2-letni horyzont czasowy analizy jest wystarczający do ustalenia równowagi na rynku. Zgodnie z zapisami UPL leczenie trwa 8 tygodni, z możliwością przedłużenia do maksymalnie 12 tygodni. Nie będzie zachodziło zjawisko kumulowania się pacjentów z roku na roku.

W ramach AWB Wnioskodawcy przyjęto konserwatywnie, iż wszyscy pacjenci będą leczeni za pomocą MBV przez 12 tyg. (maksymalny możliwy czas leczenia zgodnie z zapisami UPL). Nie uwzględniono kryteriów wyłączenia z programu (w tym. m.in.: niewykrywalnego poziom CMV DNA; nieskuteczności terapii i toksyczności leczenia).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego w kwestiach dotyczących monitorowania leczenia i badań przy kwalifikacji.

Uwagi analityków Agencji

W ramach kodów ICD-10 w tytule programu lekowego warto rozważyć dodanie kodu ICD-10: B25.2 - Cytomegalowirusowe zapalenie trzustki (K87.1*). W badaniu SOLSTICE nie wykluczano pacjentów z powyższym rozpoznaniem. Kryteria włączenia do programu lekowego również nie wykluczają pacjentów z powyższym rozpoznaniem. Ponadto rozważyć można dodanie zapisu wykluczającego pacjentów uprzednio leczonych maribawirem. W nazwie programu lekowego występuje literówka, tj. „LECZNIE”, którą należy poprawić na „LECZENIE”.

Schemat dawkowania leku w programie

W UPL maksymalny czas leczenia określono na „maksymalnie 12 tygodni (± 2 dni) prowadzone zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)”. Warto zaznaczyć, iż w ChPL Livtency nie określono maksymalnej długości trwania terapii. W ChPL wskazano, iż czas trwania leczenia może wymagać indywidualnego dostosowania w oparciu o cechy kliniczne każdego pacjenta.

Kryteria oceny skuteczności leczenia

W ramach kryteriów oceny skuteczności rozważyć można dodanie wskaźnika oceny efektywności:

- Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli potwierdzony klirens wirerii CMV na koniec 8. tygodnia badania (niezależnie od tego, czy leczenie zostało przerwane przed upływem przewidzianych 8. tygodni terapii, czy było kontynuowane). Potwierdzony brak wirerii CMV został zdefiniowany jako stężenie DNA CMV w osoczu mniejsze niż dolna granica oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ), czyli <137 IU/mL.

Pozwoli to na możliwość porównania skuteczności rzeczywistej terapii względem skuteczności klinicznej wykazanej w badaniu rejestracyjnym.

Odpowiedź na dodatkowe pytania MZ

Wraz ze Zleceniem Minister Zdrowia przekazał prośbę o odpowiedź na następujące pytanie:

Dodatkowo, uprzejmie proszę o opinię na temat sposobu oceny skuteczności leczenia terapii wnioskowanym lekiem, wraz z zasadnością następowego wyłączenia pacjentów na skutek niespełnienia kryteriów oceny skuteczności wskazanych w pkt. 3 Kryteria oceny skuteczności leczenia.

W ramach AWA podjęto próbę odpowiedzi na wskazane kwestie biorąc pod uwagę charakterystykę ocenianego produktu leczniczego, odnalezione wytyczne kliniczne (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.4. „Rekomendacje i wytyczne kliniczne”) oraz uzyskane opinie ekspertów klinicznych.

Większość ankietowanych ekspertów klinicznych wskazuje na zasadność sposobu oceny skuteczności leczenia w programie. Na podstawie informacji zawartych w ChPL można wskazać, iż w przypadku pacjentów objawowych kontrolę objawów zakażenia CMV zdefiniowano jako ustąpienie lub poprawa choroby inwazyjnej tkanek lub zespołu CMV u pacjentów z objawami w punkcie początkowym badania lub brak nowych objawów u pacjentów

bezbobjawowych w punkcie początkowym badania. Zgodnie z protokołem badania SOLSTICE, terapii maribawirem nie przerywano w przypadku uzyskania niewykrywalnego poziomu CMV DNA.

Przyjęta w programie definicja skuteczności leczenia zawarta w podpunkcie 3.1 odpowiada częściowo definicji oporności w zakresie niepowodzenia w osiągnięciu zmniejszenia poziomu we krwi pełnej lub osoczu po 14-dniowej lub dłuższej terapii zawartej w wytycznych PTT 2024. Natomiast odnośnie podpunktu 3.2 w wytycznych PTT 2024 wskazano, iż należy monitorować wiramię CMV raz w tygodniu, tj. z większą częstotliwością niż wskazaną w programie lekowym.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), trzy rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, NICE 2023 i SMC 2023), dwie rekomendacje negatywne (PBAC 2023 i TLV 2023) oraz ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG/G-BA w 2023 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS z 2023 roku wskazano, że Livtency (maribawir) 200 mg tabletki powlekane zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ramach obecnej ścieżki terapeutycznej. W rekomendacjach pozytywnych warunkowo wskazano na warunki dotyczące ceny maribawiru.

W rekomendacjach pozytywnych warunkowo CADTH 2022, NICE 2023 i SMC 2023, wskazano na obniżenie ceny leku jako warunek finansowania ze środków publicznych.

W rekomendacji negatywnej PBAC uznał, że porównawcze dowody kliniczne były obciążone niepewnością ze względu na ograniczenia kluczowego badania randomizowanego. Ponadto ICER był obciążony wysokim poziomem niepewności, biorąc pod uwagę, że ocena ekonomiczna opierała się na wielu założeniach, które były niewystarczająco uzasadnione.

Natomiast szwedzki TLV 2023 roku w negatywnej rekomendacji wskazał, iż bez analizy farmakoekonomicznej, która porównuje korzyści i koszty leczenia Livtency z odpowiadającymi im korzyściami i kosztami odpowiedniej porównawczej alternatywy, TLV nie posiada warunków wstępnych, aby ocenić, czy żądana cena Livtency jest uzasadniona.

Niemiecki IQWiG wskazał na potencjalną liczebność populacji docelowej oraz koszty związane z leczeniem Livtency w populacji zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym. W pozytywnej decyzji refundacyjnej G-BA wskazało na istnienie dowodów niewielkiej dodatkowej korzyści ze stosowania maribawiru w stosunku do odpowiednich komparatorów (w zakresie punktów końcowych związanych kontrolą infekcji oraz bezpieczeństwem - „AE prowadzące do przerwania stosowania badanego leku”).

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Źródła

Badania pierwotne

- ab. konf. Avery 2021**
Avery R, Blumberg E, Florescu D, Kamar N, Kumar D, Wu J, Sundberg A. (2021) Randomized phase 3 open-label study of maribavir vs investigator assigned therapy for refractory/resistant cytomegalovirus infection in transplant recipients: subgroup analyses of efficacy by organ. *Am J Transplant* 21(S4):441. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/randomized-phase-3-open-label-study-of-maribavir-vs-investigator-assigned-therapy-for-refractory-resistant-cytomegalovirus-infection-in-transplant-recipients-subgroup-analyses-of-efficacy-by-organ/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- ab. konf. Cordonnier 2023**
Cordonnier C, Chevallier P, Verlinden A, Winston D, Gu J, Fournier M. (2023) Maribavir Versus Investigator-Assigned Therapy for Refractory Cytomegalovirus Infection (With/Without Resistance) in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Subgroup Safety Analysis of a Phase 3 Study. 27th Annual International Congress on Hematologic Malignancies. <http://gotoper-com.s3.amazonaws.com/media/Maribavir%20Versus%20Investigator-Assigned%20Therapy%20for%20Refractory%20Cytomegalovirus%20Infection%20With%20Without%20Resistance%20in%20Hematopoietic%20Cell%20Transplant%20Recipients%20Subgroup%20Safety%20Analysis%20of%20a%20Phase%20Study.pdf> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- ab. konf. Dadwall 2022**
Dadwall S, Duarte R, Ho A, Kamar N, Gu J, Sundberg A. (2022) Phase 3 trial of transplant recipients with refractory cytomegalovirus with/without resistance receiving maribavir or investigator-assigned therapies: Subgroup analyses of efficacy and safety by renal impairment. *Bone Marrow Transplant* 57(S1):P307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10428459/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- ab. konf. Duarte 2023**
Duarte R, Alain S, Chemaly R, Montoto C, De Castro-Orós I, Maertens J, Tagarro I. S294 Maribavir (MBV) versus investigator-assigned therapy for refractory cytomegalovirus (CMV) infection: subgroups analyses of phase 3 study by resistance status knowledge reported by investigators. *HemaSphere*; 2023; 7:424–425. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10428459/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- ab. konf. La Hoz 2022**
La Hoz R, Florescu D, Kumar D, Saliba F, Gu J, Sundberg A. (2022) Maribavir (MBV) versus Investigator-Assigned Therapy (IAT) for Refractory Cytomegalovirus (CMV) Infection (with or without Resistance) in Solid Organ Transplant (SOT) Recipients: subgroup Safety Analysis of a Phase 3 Study. *American J Transplantation* 22(S3):353. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/maribavir-mbv-versus-investigator-assigned-therapy-iat-for-refractory-cytomegalovirus-cmv-infection-with-or-without-resistance-in-solid-organ-transplant-sot-recipients-subgroup-safety-analy/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- ab. konf. La Hoz 2023**
La Hoz RM, Florescu D, Kumar D, Saliba F, Gu J, Sundberg A. (2023) (2) Subgroup Safety Analyses in Solid Organ Transplant (SOT) Recipients in a Phase 3 Trial of Maribavir (MBV) versus Investigator-Assigned Therapy (IAT) for Cytomegalovirus (CMV) Infection (Refractory with or without Resistance; R/R). *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 42(4):S11–S12. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053249823000608> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- ab. konf. Pereira 2021**
Pereira M, Cervera C, Kotton C, Kotton C, Sasadeusz J, Wu J, Fournier M. (2021) Efficacy and Safety of Maribavir as a Rescue Treatment for Investigator Assigned Therapy in Transplant Recipients With Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in the SOLSTICE Study: Phase 3 Trial Results. *Open Forum Infectious Diseases* 8(Supplement_1):S14–S15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8644079/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- ab. konf. Silveira 2022**
Silveira F, Haider S, Kaul D, Witzke O, Gu J, Sundberg A. (2022) Impact of Dysgeusia on Transplant Recipients with Refractory Cytomegalovirus with/without Resistance Receiving Maribavir: post-Hoc Analyses from a Phase 3 Randomized Trial. *American J Transplantation* 22(S3):931–932. <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/impact-of-dysgeusia-on-transplant-recipients-with-refractory-cytomegalovirus-with-without-resistance-receiving-maribavir-post-hoc-analyses-from-a-phase-3-randomized-trial/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- Alain 2013**
Alain S, Revest M, Veyer D, Essig M, Rerolles JP, Rawlinson W, Mengelle C, Huynh A, Kamar N, Garrigue I, Kaminski H, Segard C, Presne C, Mazon MC, Avettant-Fenoël V, i in. (2013) Maribavir Use in Practice for Cytomegalovirus Infection in French Transplantation Centers. *Transplantation Proceedings* 45(4):1603–1607. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726629/> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Avery 2010**
Avery RK, Marty FM, Strasfeld L, Lee I, Arrieta A, Chou S, Tatarowicz W, Villano S. (2010) Oral maribavir for treatment of refractory or resistant cytomegalovirus infections in transplant recipients: Oral maribavir for refractory CMV. *Transplant Infectious Disease* 12(6):489–496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20682012/> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Avery 2022**
Avery RK, Alain S, Alexander BD, Blumberg EA, Chemaly RF, Cordonnier C, Duarte RF, Florescu DF, Kamar N, Kumar D, Maertens J, Marty FM, Papanicolaou GA, Silveira FP, Witzke O, i in. (2022) Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *Clinical Infectious Diseases* 75(4):690–701. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464078/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- Bassel 2023**
Bassel M, Romanus D, Bo T, Sundberg AK, Okala S, Hirji I. (2023) Retrospective chart review of transplant recipients with cytomegalovirus infection who received maribavir in the Phase 3 SOLSTICE trial: Data at 52 weeks post-maribavir treatment initiation. *Antiviral Therapy* 28(5):13596535231195432. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37657421/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- Bruminhent 2020**
Bruminhent J, Razonable RR. (2020) Advances in drug therapies for cytomegalovirus in transplantation: a focus on maribavir and letermovir. *Expert Opinion on Orphan Drugs* 8(10):393–401. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21678707.2020.1835639> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Chou 2020**
Chou S, Song K, Wu J, Bo T, Crumpacker C. (2020) Drug Resistance Mutations and Associated Phenotypes Detected in Clinical Trials of Maribavir for Treatment of Cytomegalovirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases* 226(4):576–584. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726419/> [dostęp: 21.08.2024 r.]

- Chou 2023** Chou S, Alain S, Cervera C, Chemaly RF, Kotton CN, Lundgren J, Papanicolaou GA, Pereira MR, Wu JJ, Murray RA, Buss NE, Fournier M. (2023) Drug Resistance Assessed in a Phase 3 Clinical Trial of Maribavir Therapy for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infection in Transplant Recipients. *The Journal of Infectious Diseases*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37506264/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- Hirji 2023** Hirji I, Cocks K, Moreno-Koehler A, Sundberg A. (2023) Healthcare resource utilization of maribavir versus investigator-assigned therapy in transplant recipients with cytomegalovirus infection refractory (with or without genotypic resistance) to prior treatment: Exploratory analysis of the Phase 3 SOLSTICE trial. *Transplant Infectious Dis* 25(3):e14064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37154528/> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- Kleiboeker 2022** Kleiboeker HL, Descourouez JL, Schulz LT, Mandelbrot DA, Odorico JS, Rice JP, Saddler CM, Smith JA, Jorgenson MR. (2022) Maribavir for the Management of Cytomegalovirus in Adult Transplant Recipients: A Review of the Literature and Practical Considerations. *Ann Pharmacother* 106002802211189. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36003036/> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Papanicolaou 2017** Papanicolaou G, Silveira F, Langston A, Pereira M, Avery R, Wu J, Wijatyk A, Boeckh M, Marty F, Villano S. (2017) Maribavir for treatment of cytomegalovirus infections resistant or refractory to ganciclovir or foscarnet in hematopoietic stem cell transplant or solid organ transplant recipients: a randomized, dose-ranging, double-blind, phase 2 study. *Biology of blood and marrow transplantation* 23:S51–S52. [https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791\(17\)30179-9/](https://www.astctjournal.org/article/S1083-8791(17)30179-9/) [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Papanicolaou 2019** Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, Wijatyk A, Wu J, Boeckh M, Marty FM, Villano S. (2019) Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clinical Infectious Diseases* 68(8):1255–1264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6451997/> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Raport ze strony clinicaltrials.go: NCT01611974** Maribavir for Treatment of Resistant or Refractory CMV Infections in Transplant Recipients <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01611974?term=NCT01611974&rank=1> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Raport ze strony clinicaltrials.go: NCT02931539** Efficacy and Safety Study of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients With Cytomegalovirus (CMV) Infections That Are Refractory or Resistant to Treatment With Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02931539?term=NCT02931539&rank=1> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- Raport ze strony EU Clinical Trial Register: EUCTR2015-004725-13** EudraCT. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Maribavir Treatment Compared to Investigator-assigned Treatment in Transplant Recipients with Cytomegalovirus (CMV) Infections that are Refractory or Resistant to Treatment with Ganciclovir, Valganciclovir, Foscarnet, or Cidofovir. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-004725-13/DK> [dostęp: 22.08.2024 r.]
- Strasfeld 2010** Strasfeld L, Lee I, Tatarowicz W, Villano S, Chou S. (2010) Virologic Characterization of Multidrug-Resistant Cytomegalovirus Infection in 2 Transplant Recipients Treated with Maribavir. *J INFECT DIS* 202(1):104–108. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20504236/> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Sabatino 2022** Sabatino DC, Hedvat J, Salerno DM, Lange NW. (2022) Maribavir does not significantly influence tacrolimus dose requirements in solid organ transplant recipients. *Transplant Infectious Dis* 24(4). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35598322/> [dostęp: 21.08.2024 r.]
- Sabatino 2023** Sabatino DC, Hedvat J, Salerno DM, Pereira MR, Lange NW. (2023) Real world experience with Maribavir for the treatment of cytomegalovirus in solid organ transplant recipients. *Clinical Transplantation* 37(4):e14929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740886/> [dostęp: 21.08.2024 r.]

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ASTCT 2021** Yong MK, Shigle TL, Kim YJ, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021 Dec;27(12):957-967. doi: 10.1016/j.jctc.2021.09.010. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34560310. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34560310/> [dostęp: 29.08.2024 r.]
- AST-IDCOP 2019** Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep;33(9):e13512. doi: 10.1111/ctr.13512. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30817026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30817026/> [dostęp: 29.08.2024 r.]
- BTS 2022** British Transplantation Society. (2022) UK guideline on prevention and management of cytomegalovirus (CMV) infection and disease following solid organ transplantation. <https://bts.org.uk/uk-guideline-on-prevention-and-management-of-cytomegalovirus-cmv-infection-and-disease-following-solid-organ-transplantation/> [dostęp: 29.08.2024 r.]
- CADTH 2022** Canadian Journal of Health Technologies. CADTH Reimbursement Recommendation. Maribavir (Livtency). November 2022 Volume 2 Issue 11. [https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtency%20E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20\(with%20redactions\)%20KH2_SY%20-%20KH-meta.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0720%20Livtency%20E2%80%93%20CADTH%20Final%20Recommendation%20(with%20redactions)%20KH2_SY%20-%20KH-meta.pdf) [dostęp: 05.08.2024 r.]
- ECIL-7 2019** Ljungman P, de la Camara R, Robin C, et al. 2017 European Conference on Infections in Leukaemia group. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019 Aug;19(8):e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0. Epub 2019 May 29. PMID: 31153807. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153807/> [dostęp: 29.08.2024 r.]

HAS 2023	Haute Autorité de Santé. SUMMARY maribavir LIVTENCITY 200 mg, film-coated tablets. First assessment. Adopted by the Transparency Committee on 15 February 2023. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-07/livtency_15022023_summary_ct20116_en.pdf [dostęp: 05.08.2024 r.]
IQWiG 2023	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Maribavir (refraktäre Zytomegalievirus-Infektion und / oder -Erkrankung) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Projekt: G22-41 Version: Stand: IQWiG-Berichte – Nr. 1516. https://www.iqwig.de/download/g22-41_maribavir_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [dostęp: 05.08.2024 r.]
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence. Maribavir for treating refractory cytomegalovirus infection after transplant Technology appraisal guidance. Published: 18 January 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ta860/resources/maribavir-for-treating-refractory-cytomegalovirus-infection-after-transplant-pdf-82613605967557 [dostęp: 05.08.2024 r.]
PBAC 2023	The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – November 2023 PBAC Meeting. MARIBAVIR, Tablet 200 mg, Livtency®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd. https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-11/files/maribavir-psd-nov-2023.pdf [dostęp: 05.08.2024 r.]
PTT 2024	Dębska-Ślizień A, Dęborska-Materkowska D, Durlik M, Grenda R. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego dotyczące postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniu wirusem cytomegalii u biorców przeszczepów narządowych. Red M Durlik, A Dębska-Ślizień. Warszawa 2024.
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium. maribavir film-coated tablets (Livtency®) Takeda UK Ltd. Published 09 October 2023. https://scottishmedicines.org.uk/media/7863/maribavir-livtency-final-sept-2023-for-website.pdf [dostęp: 05.08.2024 r.]
TLV 2023	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut om subvention – Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Livtency (maribavir). Datum för nämndmöte: 2023-05-17. https://www.tlv.se/download/18.5fd4db211884c6bfb9b5becd/1685427359864/bes230517_livtency_4141-2022_underlag.pdf [dostęp: 05.08.2024 r.]

Pozostałe publikacje

ChPL Livtency	Charakterystyka Produktu Leczniczego Livtency. Data ostatniej aktualizacji: 05.02.2024 r. https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/livtency-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 29.08.2024 r.]
EMA EPAR Livtency 2022	Assessment report Livtency 15 September 2022 EMA/792160/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/livtency-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 22.08.2024 r.]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.

14. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 2.0.
 - Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 2.0.
 - Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 3.0.
 - Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 3.0.
 - Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Livtency (maribawir) stosowanego w leczeniu zakażenia wirusem cytomegalii u pacjentów po przeszczepieniu narządu łitego lub krwiotwórczych komórek macierzystych, Kraków 2023 r. Wersja 3.0.
 - Załącznik 6. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Livtency (maribawir) zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie znak OT.423.1.40.2024.11.DR.
-