



Rekomendacja nr 94/2024

z dnia 10 września 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny 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)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Livtency (maribawir) w ramach programu „Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy leczenia dorosłych, 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 (technologie aktualnie stosowane uznane za komparatory).

Na podstawie wyników analizy klinicznej, przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie SOLSTICE, w grupie maribawiru (MBV) w porównaniu z terapią zaordynowaną przez badacza (IAT) spośród: gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru, stwierdzono wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na zastosowaną terapię tj. ustąpienie wirerii CMV (spadek wirerii poniżej progu oznaczalności w dwóch kolejnych próbach pobranych w odstępie co najmniej 5 dni w 8 tyg. przyjmowania interwencji) (MBV: 55,7%; IAT 23,9%; RR= 2,33 [1,65; 3,28]). Należy zwrócić uwagę, że oceniany, w ramach drugorzędowych punktów końcowych, nawrót wirerii ogółem był częstszy w grupie leczonej MBV niż IAT (RR = 1,67 [1,16; 2,40]) jednak nie odnotowano takich różnic w zakresie klinicznie istotnego nawrotu wirerii (RR = 0,73 [0,41; 1,29]). Jednocześnie, oporność na leczenie (wykrycie mutacji związanych z opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych) wystąpiło u 29% (60/214) badanych z grupy leczonej MBV. Zaznacza się jednak niepewność wnioskowania, z uwagi na fakt, że badanie SOLSTICE nie było zaślepienie i zgodnie z przeprowadzoną oceną jakości badań RCT wg Cochrane Risk-of-Bias Tool (RoB 2) charakteryzuje się wysokim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego.

Analiza ekonomiczna wykazała, że leczenie produktem Livtency (maribawir) jest [redacted] niż aktualne postępowanie w ocenianym wskazaniu. Wnioski płynące z analizy kosztów użyteczności (CUA) [redacted] wskazują, że oceniana technologia

jest [REDAKTOWANE], współczynnik ICUR, oszacowany względem IAT, [REDAKTOWANE] próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji [REDAKTOWANE]

Uwzględniono także, że objęcie refundacją produktu leczniczego Livtency (maribawir) we wnioskowanej populacji, zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet, będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego [REDAKTOWANE] odpowiednio w kolejnych dwóch latach refundacji.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii, pochodzące z innych krajów, są niejednoznaczne. Tylko rekomendacja wydana przez HAS była pozytywna, niemniej wskazano na niewielką kliniczną wartość dodaną względem obecnej ścieżki terapeutycznej. Z kolei trzy rekomendacje (CADTH, NICE i SMC) miały charakter warunkowy i dotyczyły potrzeby obniżenia ceny leku. Pozostałe dwie rekomendacje, które były negatywne wskazywały na niewystarczającą jakość dowodów skuteczności i niepewność oszacowań analizy ekonomicznej (PBAC) oraz brak odpowiedniego porównania z innymi terapiami (TLV). Jednocześnie, zgodnie z dostępnymi danymi od wnioskodawcy, produkt jest refundowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Biorąc pod uwagę powyższe, w tym niepewności związane z określeniem efektów płynących z zastosowania produktu leczniczego Livtency (maribawir) względem aktualnie dostępnego leczenia, przy jednoczesnej [REDAKTOWANE] ocenianej terapii, a także dodatnim wpływie refundacji na budżet płatnika, finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

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

- Livtency (maribawir), tabletki powlekane 200 mg, 28 tabletek, kod GTIN: 07038319161382; cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego, w nowej grupie limitowej.

Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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. Zakażenie CMV może zatem przebiegać bezobjawowo albo w postaci cytomegalii (choroby cytomegalowirusowej).

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 obejmują: choroby 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. Postaci narządowe zakażenia CMV występują najczęściej u osób w stanie immunosupresji, a przebieg choroby cytomegalowirusowej jest u nich bardziej agresywny.

Przy braku profilaktyki lub terapii uprzedzającej przeszczep narządu litego (SOT) lub komórek macierzystych (HSCT) zakażenie CMV występuje w 40-80% przypadków. U osób po HSCT śmiertelność związana z zakażeniem CMV wynosi 10-75%. Nielezione zapalenie płuc wywołane przez cytomegalowirusa skutkuje ponad 50% śmiertelnością biorców HSCT.

Zgodnie z danymi NFZ liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ICD 10 B25 (w tym: B25.0, B25.1, B25.2, B25.8, B25.9), u których wykonano HSCT lub SOT, w 2023 roku, wyniosła 159.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznaje się leki przeciwwirusowe: gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet, cydofowir.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 konkatemeru, znosząc działanie fosfotransferazy hamującej replikację i dojrzewanie DNA CMV, enkapsydację DNA CMV oraz wydostawanie się DNA CMV z jądra komórkowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) lek Livtensity 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).

Wnioskowane wskazanie dotyczy wskazania rejestracyjnego (populacja docelowa jest zawężona o szczegółowe kryteria włączenia do programu).

Produkt leczniczy Livtensity był oceniany przez AOTMiT w ramach analizy technologii o wysokiej innowacyjności (Fundusz Medyczny). Lek nie został uwzględniony w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 15 marca 2023 roku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Populację docelową we wniosku 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.

Do analizy klinicznej włączono jedno główne badanie SOLSTICE - wieloośrodkowe, niezaślepienie, badanie III fazy z randomizacją, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa

stosowania maribawiru (MBV) względem terapii zaordynowanej przez badacza (IAT) spośród: gancyklowiru, walgancyklowiru, foskarnetu lub cydofowiru.

W badaniu uczestniczyło łącznie 352 pacjentów po przeszczepie narządów litych lub allogenicznym przeszczepie komórek macierzystych, z zakażeniem CMV niereagującym na leczenie gancyklowirem, walgancyklowirem, foskarnetem lub cydofowirem lub opornym na leczenie przeciwwirusowe z potwierdzoną mutacją CMV.

Dodatkowym uzupełnieniem wyników była retrospektywna analiza kart medycznych pacjentów po 32 tygodniach od zakończenia badania SOLSTICE (Bassel 2023).

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania było uzyskanie w dwóch kolejnych próbkach oznaczeń ilościowych DNA CMV w osoczu poniżej progu oznaczalności (<137 IU/ml), przy czym próbki były pobierane w odstępie co najmniej 5 dni, po okresie baseline, w trakcie 8 tyg. przyjmowania interwencji.

Ocenę wiarygodności badania SOLSTICE przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. Ogólna ocena ryzyka błędu została oceniona jako wysoka, głównie z uwagi na otwarty charakter badania.

W ramach oceny rzeczywistej praktyki klinicznej uwzględniono badanie z retrospektywną analizą danych pacjentów po transplantacji narządów litych, leczonych MBV z powodu zakażenia CMV (Sabatino 2023).

Uwzględniono ponadto 2 przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii MBV w populacji pacjentów po transplantacji z niereagującym na leczenie lub opornym zakażeniem CMV (Bruminhent 2020, Kleiboeker 2022). Opracowania charakteryzowały się krytycznie niską jakością wg skali AMSTAR II.

Dodatkowo włączono 2 badania o charakterze eksperymentalnym z retrospektywną analizą danych (przeprowadzone przed rejestracją MBV): Alain 2013, Avery 2010 i 1 badanie RCT jako źródło uzupełniające dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa MBV: Papanicolaou 2019 (szczegóły w AWA).

Skuteczność

SOLSTICE

Odpowiedź na leczenie, rozumianą jako spadek wirerii poniżej progu oznaczalności (<137 IU/ml), w dwóch kolejnych próbkach pobranych w odstępie co najmniej 5 dni w 8 tyg. przyjmowania interwencji uzyskało 131/235 (55,7%) pacjentów w grupie MBV oraz 28/117 (23,9%) pacjentów w grupie IAT: RR=2,33 (95% CI: 1,65; 3,28), NNT = 4 (3; 5), p < 0,001.

Stosowanie MBV w porównaniu z IAT wiązało się utrzymaniem efektu eliminacji wirerii i kontroli objawów w okresie obserwacji do 20. tygodnia: w 20. tygodniu RR = 1,95 (95% CI: 1,04; 3,63), NNT = 12 (7; 61), p < 0,008.

Nawrót wirerii obserwowano istotnie częściej wśród pacjentów leczonych MBV niż IAT, zarówno w 12-tygodniowym okresie obserwacji (RR=1,79 [95% CI: 1,09; 2,95], NNT = 4 [3; 20]), jak i ogółem – w całym okresie badania (RR=1,67 [95% CI: 1,16; 2,40], NNT = 4 [2; 10]). Natomiast w przypadku klinicznie istotnego nawrotu wirerii CMV po 8 tyg. leczenia, który wymagał zastosowania innej terapii przeciw CMV, zdarzenie obserwowano ze zbliżoną częstością w obu ramionach (brak IS różnic pomiędzy grupami).

Oporność na leczenie (wykrycie mutacji związanych z opornością na MBV wśród pacjentów z dostępem do danych genotypowych) wystąpiło u 29% (60/214) badanych z grupy leczonej MBV. U 21% pacjentów mutacje oporności na MBV powstały w pierwszych 8 tyg. terapii, a u 8% – po zakończeniu leczenia.

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.

Prawdopodobieństwo przeżycia po roku od rozpoczęcia terapii MBV wyniosło 0,84. Liczba zgonów ogółem wyniosła 17 (15,6%), a w podgrupach odpowiednio 3 (4,4%) pacjentów po SOT oraz 14 (34,1%) pacjentów po HSCT (Bassel 2023).

Opracowania wtórne

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej.

MBV wskazano jako lek o potencjalnym zastosowaniu w niereagujących na gancyklowir i inhibitory polimerazy DNA, a także opornych zakażeniach CMV u pacjentów po transplantacji (Bruminhent 2020). MBV określono jako wartą rozważenia opcję terapeutyczną, ze względu na możliwość stosowania w warunkach ambulatoryjnych oraz niższe ryzyko SAE, w tym nefrotoksyczności (Kleiboeker 2022).

Skuteczność praktyczna

Spośród 13 chorych po przeszczepie SOT, zidentyfikowano 4 pacjentów, u których obserwowano wystąpienie oporności na leczenie MBV.

Określenie czynników ryzyka oporności na leczenie MBV było ograniczone z uwagi na wielkość próby.

Autorzy badania stwierdzili, że maribawir pozostaje przydatną opcją leczenia wirusa cytomegalii u biorców przeszczepów narządów litych (SOT) celem wykluczenia hospitalizacji i ekspozycji na nefrotoksyczne i mielosupresyjne środki przeciwwirusowe, aczkolwiek jego stosowanie wiąże się z wysokim wskaźnikiem wystąpienia oporności na leczenie.

Bezpieczeństwo

SOLSTICE

Wyższe ryzyko w grupie MBV w porównaniu z IAT zaobserwowano w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (RR = 1,07 [95% CI: 1,005; 1,13], NNH = 16 [8; 177]), natomiast niższe w zakresie AE prowadzących do przerwania leczenia (RR = 0,42 (95% CI: 0,27; 0,63), NNT = 6 [4; 11] i ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z leczeniem (RR = 0,35 [95% CI: 0,17; 0,71], NNT = 11 [7; 41]).

Znamiennie częściej w grupie MBV względem IAT występowały AE takie jak: zaburzenia odczuwania smaku (dysgeuzja) (RR = 10,78 [4,06; 28,65], NNH = 2 [2; 3]); oraz podniesienie stężenia leków immunosupresyjnych we krwi (RR = 10,41 [1,42; 76,44], NNH = 12 [8; 24]). Z kolei niższe ryzyko w grupie MBV względem IAT zareportowano w częstości występowania neutropenii (RR = 0,42 [0,25; 0,71], NNT = 8 [5; 22]) i hipokaliemii (RR = 0,36 [0,15; 0,87], NNT = 17 [9; 407]).

W przypadku pozostałych AEs nie odnotowano różnic istotnych statystycznie między grupami.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

ChPL Livtency

Działania niepożądane zbierano do 20. tygodnia badania w badaniu fazy III. 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%).

Ograniczenia

Należy zwrócić uwagę na jakość głównego badania RCT - SOLSTICE, które było próbą otwartą i charakteryzuje się wysokim ogólnym ryzykiem błędu systematycznego wg oceny na podstawie Cochrane Handbook (RoB2).

W wyjściowej charakterystyce pacjentów nie podano informacji dotyczącej historii leczenia pacjentów z 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 (leczenie w ramieniu komparatora było wybierane według uznania badacza), co wpływa na określenie oczekiwanego efektu terapeutycznego ocenianej technologii odnosząc się do zdefiniowanych komparatorów. Analizując wyjściową charakterystykę pacjentów włączonych do badania, ponad połowę pacjentów (57%) poddano ponownemu leczeniu lekiem przeciw CMV, na które nie odpowiadali. Obserwowana niższa częstość odpowiedzi w ramieniu IAT mogła być zatem spowodowana opornością na przypisany IAT i tym samym prowadzić do przeszacowania względnego efektu maribawiru w porównawczej analizie wyników między ramionami badania.

Ponadto dostępne jest tylko jedno badanie rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzone na nielicznej grupie pacjentów (13 osób).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY (3 x 63 460 zł).

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

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono CUA, w dożywotnym horyzoncie (47 lat), z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Maribawir (MBV) porównano z terapią konwencjonalną (IAT, ang. investigator-assigned therapy) tj. gancyklowir, walgancyklowir, foskarnet i/lub cydofowir stosowane w monoterapii lub skojarzeniu.

W analizie uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, w tym koszty leków i ich podania, kwalifikacji, diagnostyki i monitorowania, koszty leczenia reinfekcji CMV, koszty związane z utratą przeszczepu i leczenia zdarzeń niepożądanych.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

- z uwzględnieniem RSS: [REDACTED]
- bez uwzględnienia RSS: [REDACTED]

Wartości ICUR [REDACTED] próg opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi: [REDACTED]

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii MBV w porównaniu z IAT, w wariancie z uwzględnieniem RSS, wynosi [REDACTED]

Ograniczenia

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

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.);

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

W ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne, zgodnie z AE.

Wnioskodawca oszacował populację pacjentów, którzy będą stosować wnioskowaną technologię

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Livtency (maribawir) we wnioskowanym wskazaniu wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok.:

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność oszacowań populacji docelowej (liczba oszacowana na podstawie ogólnodostępnych danych Poltransplant, , danych NFZ oraz danych z badań epidemiologicznych).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Uwagi do programu lekowego

Sugeruje się rozważenie uwag zawartych w AWA.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Propozycja wnioskodawcy zakłada obniżenie cen wybranych leków refundowanych w leczeniu zamkniętym o 10% przy wydawaniu kolejnych decyzji administracyjnych.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 5 rekomendacji klinicznych, 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).

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 wskazano 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.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, w tym: jedną rekomendację pozytywną (HAS 2023), trzy rekomendacje warunkowo pozytywne (CADTH 2022, NICE 2023 i SMC 2023) oraz dwie rekomendacje negatywne (PBAC 2023 i TLV 2023). Uwzględniono także ocenę korzyści przeprowadzoną przez IQWiG/G-BA w 2023 r.

W pozytywnej rekomendacji francuskiej HAS wskazano, że Livtency (maribawir) 200 mg tabletki powlekane zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną w ramach obecnej ścieżki terapeutycznej.

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

W rekomendacji negatywnej PBAC uznano, że dowody kliniczne były obarczone niepewnością ze względu na ograniczenia kluczowego badania randomizowanego. Ponadto wskazano na niepewności związane z ICER, biorąc pod uwagę, że ocena ekonomiczna opierała się na wielu założeniach, które były niewystarczająco uzasadnione.

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

Zgodnie z oceną IQWiG/G-BA istnieje niewielka dodatkowa korzyść ze stosowania maribawiru w stosunku do komparatorów.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Livtency (maribawir) w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 4 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.06.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2177.2023.25.DGO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 91/2024 z dnia 9 września 2024 roku w sprawie oceny leku Livtency (maribavirum) 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)”.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.423.1.40.2024 Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Livtency (maribawir) w ramach programu „Leczenie pacjentów z niereagującym lub opornym na leczenie zakażeniem wirusem cytomegalii (CMV) (ICD-10: B25.0, B25.1, B25.8, B25.9)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2024 z dnia 9 września 2024 roku w sprawie oceny leku Livtency (maribavirum) 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)”