



МОЗ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
«ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МІНІСТЕРСТВА
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
(ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ)

вул. Антона Цедіка, 14, м. Київ, 03057, тел.: (044) 202-17-05
e-mail: dec@dec.gov.ua www.dec.gov.ua код ЄДРПОУ 20015794

№ _____

На № _____ від _____

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
летермовір

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані надані, у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 29.06.2022.

2. Інформація про заявлений лікарський засіб

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 29.06.2022 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

ПРЕВИМІС

- концентрат для розчину в скляному флаконі (типу I). 1 флакон містить 240 мг (12 мл/флакон) летермовіру. 1 мл містить 20 мг летермовіру. 1 флакон у картонній коробці;

РП UA/19269/01/01, термін дії з 15.03.2022 по 15.03.2027;

- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 4 блістери по 7 таблеток в кожному (28 таблеток) в картонній коробці;

РП UA/19168/01/01, термін дії з 25.01.2022 по 25.01.2027.

¹<http://www.drlz.com.ua/>

Виробник: Шерінг-Плау Лабо Н.В., Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія.

Заявник: Мерк Шарп і Доум ІДЕА ГмБХ, Швейцарія.

2) торговельна назва лікарського засобу:

ПРЕВИМІС

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

летермовір / letermovir

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діюча речовина: letermovir;

- 1 флакон містить 240 мг (12 мл/флакон) летермовіру, 1 мл містить 20 мг летермовіру;

допоміжні речовини: гідроксипропілбетадекс, натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій;

- 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 240 мг летермовіру;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, повідон 25, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка таблетки: опадрай® II жовтий (гіпромелоза 2910, титану діоксид (E 171), лактоза, моногідрат, триацетин, заліза оксид жовтий (E 172)), віск карнаубський.

5) форма випуску:

- концентрат для розчину для інфузій;

- таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Препарат Превиміс, таблетки та концентрат для розчину для інфузій можна використовувати як взаємозамінні препарати на вибір лікаря, коригування дози не потрібно.

Рекомендована доза препарату Превиміс становить 480 мг один раз на добу. Застосування препарату Превиміс слід починати після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (далі - ТГСК). Застосування препарату Превиміс можна розпочати в день трансплантації, але не пізніше 28 днів після трансплантації. Застосування препарату Превиміс можна розпочати до або після приживлення трансплантату. Профілактика препаратом Превиміс повинна тривати 100 днів після трансплантації. Безпека та ефективність застосування летермовіру більше 100 днів у клінічних дослідженнях не вивчалися. Тривала профілактика летермовіром понад 100 днів після трансплантації може бути корисною для деяких пацієнтів з високим ризиком пізньої реактивації цитомегаловірусу (далі - ЦМВ). Застосування летермовіру для профілактики тривалістю понад 100 днів вимагає ретельної оцінки співвідношення користь-ризик.

Коригування дози

Якщо препарат Превиміс застосовують одночасно з циклоспорином, дозу препарату Превиміс слід зменшити до 240 мг один раз на добу.

- Якщо застосування циклоспоринолу починається після початку лікування препаратом Превиміс, наступну дозу препарату Превиміс слід зменшити до 240 мг один раз на добу.

- Якщо застосування циклоспоринолу припиняють після початку лікування препаратом Превиміс, наступну дозу препарату Превиміс слід збільшити до 480 мг один раз на добу.

- Якщо прийом циклоспоринолу тимчасово припиняють через високий рівень циклоспоринолу, коригування дози препарату Превиміс не потрібно.

Концентрат для розчину для інфузій

Концентрат для розчину для інфузій, необхідно розвести перед введенням. Розведений розчин препарату слід вводити через систему із вбудованим стерильним ПЕС-фільтром з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм. Не вводять розведений розчин через фільтр, відмінний від стерильного вбудованого ПЕС-фільтра з діаметром пор 0,2 мкм або 0,22 мкм. Превиміс слід вводити лише у вигляді внутрішньовенної (далі в/в) інфузії. Превиміс не слід вводити в/в струминно або болсно. Після розведення Превиміс слід вводити шляхом в/в інфузії

через периферичний або центральний венозний катетер загальною тривалістю приблизно 60 хвилин. Слід ввести весь вміст пакета для внутрішньовенної інфузії.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні
ПРЕВИМІС

- концентрат для розчину в скляному флаконі (типу I). 1 флакон містить 240 мг (12 мл/флакон) летермовіру. 1 мл містить 20 мг летермовіру. 1 флакон у картонній коробці;

РП UA/19269/01/01, термін дії з 15.03.2022 по 15.03.2027.

- таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 4 блістери по 7 таблеток в кожному (28 таблеток) в картонній коробці;

РП UA/19168/01/01, термін дії з 25.01.2022 по 25.01.2027.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Механізм дії

Летермовір інгібує комплекс ЦМВ ДНК-термінази, який необхідний для відщеплення та пакування ДНК вірусного потомства. Летермовір впливає на формування геномів належної довжини та перешкоджає дозріванню віріону.

Фармакотерапевтична група: Противірусні засоби для системного застосування, противірусні засоби прямої дії. Код АТС J05AX18.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява

Лікарський засіб Превиміс призначений для профілактики реактивації ЦМВ інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні

Лікарський засіб Превиміс призначений для профілактики реактивації ЦМВ інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантата гематопоетичних стовбурових клітин.

Слід враховувати офіційні вказівки щодо належного використання противірусних засобів.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я

До Пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я відповідно до наказу МОЗ України від 26.07.2019 №1708 «Про затвердження пріоритетних напрямків розвитку сфер охорони здоров'я на 2020-2022 роки» відносяться онкологічні захворювання. Як зазначено в досьє лікарський засіб (далі - ЛЗ) летермовір запропоновано включити до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямами використання бюджетних коштів у 2022 р. за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим».

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

У досьє зазначено, що незважаючи на певні досягнення, лікування злоякісних новоутворень клітин крові і надалі має ряд проблем, які потребують свого вирішення. Одним

із досягнень у наданні медичної допомоги таким пацієнтам є трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Через тривалий період відновлення імунітету, особливо після застосування хіміотерапії високої інтенсивності для пригнічення кровотворення у реципієнта та зокрема Т-лімфоцитів, суттєвим ускладненням після аlogenної ТГСК стало виникнення післятрансплантаційної інфекції. Вірусна інфекція є провідною причиною інфекційної смертності у 30% пацієнтів після трансплантації. Упродовж десятиріч опортуністична ЦМВ-інфекція була найпоширенішим ускладненням після аlogenної ТГСК, що призводило до летального результату.

Після трансплантації у реципієнта може розвинутиися первинна ЦМВ-інфекція, повторне інфікування, повторний розвиток інфекційного процесу та ко-інфекція. ЦМВ-імуноглобулін G (IgG) є маркером присутності ЦМВ, позитивний показник якого у світі досягає 50%–92,2% серед здорових дорослих людей, причому з віком цей показник зростає. Після інфікування ЦМВ у здорових осіб можуть не проявлятися жодні явні симптоми протягом свого життя, а ЦМВ також може існувати у латентному стані в їх організмі. Однак через відсутність ЦМВ-специфічних лейкоцитів і Т-лімфоцитів клінічні прояви інфекції в осіб з імунодефіцитом мають більшу ймовірність. Активна ЦМВ-інфекція є одним з найпоширеніших ускладнень після аlogenної ТГСК, що може бути фатальним для реципієнтів. Окрім зумовлених ЦМВ клінічних проявів, які асоціюються з високою смертністю (безсимптомна віремія, ДНКемія, антигенемія, езофагіт, гастроентерит, гепатит, ретиніт, пневмонія та енцефаліт), ЦМВ-інфекція також асоціюється з реакцією трансплантат проти живителя (далі - РТПЖ) і збільшенням проявів інших патогенних інфекцій — вірус Епштейна – Барра, вірус вітряної віспи та дитячий аденовірус.

Детальний аналіз частоти рецидивів ЦМВ у групах пацієнтів з ослабленим імунітетом, що представлений у досьє, показав середню частоту інфікування ЦМВ (рецидив) на рівні 37% після аlogenної ТГСК і 12% після аутологічної ТГСК; 5% — при гематологічних злоякісних ураженнях; 14% — серед пацієнтів, які отримували анти-CD52 терапію; 30% — після трансплантації органів і 21% — при первинних імунодефіцитах. Найвищий ризик ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання після ТГСК був зареєстрований у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+], незалежно від серостатусу донора (D). Коефіцієнт шансів на інфікування ЦМВ був вищим для трансплантатів [R+] проти [R-] (ВШ=8), трансплантатів D-/R+ проти D+/R+ (ВШ=1,2) і гострої РТПЖ проти інших станів (ВШ=3,2). Останній загальнонаціональний аналіз у Польщі показав, що при аlogenній ТГСК частота інфікування ЦМВ становить 28,9% у дітей і 24,7% у дорослих реципієнтів.

Відповідно до сучасних клінічних рекомендацій² стратегія ведення ЦМВ інфекції у пацієнтів після ТГСК включає профілактику, преємптивну терапію, лікування ЦМВ-захворювання. Профілактику ЦМФ інфекції застосовують у пацієнтів, у яких при проведенні кількісної ПЛР в крові чи плазмі не визначається ДНК ЦМВ; преємптивна терапія рекомендована пацієнтам, у яких при проведенні ПЛР в крові чи плазмі визначається ДНК (або антиген) ЦМВ, що піддається кількісному визначенню; лікування ЦМВ-захворювання показане пацієнтам, у яких наявна ДНК-емія ЦМВ, що піддається кількісному визначенню та наявні клінічні ознаки захворювання.

Уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій ОМТ (далі - уповноважений орган) з метою уточнення інформації щодо алгоритму ведення хворих з ЦМВ-інфекцією, зокрема у закладах охорони здоров'я в Україні був надісланий лист із запитом до спеціалізованої державної установи «Український центр трансплант-координації» (СДУ «УЦТК») У листі відповіді зазначено, що аlogenна ТГСК в Україні здійснювалась двома центрами трансплантації: КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Черкаської обласної ради, м. Черкаси (далі КНП – «ЧООД») та КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» виконавчого органу Київської міської ради, м. Київ

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153807/>

(далі – КНП «КЦТКМ»). У згаданих центрах за 2021 рік зроблено 6 аlogenних ТГСК. У КНП «ЧООД» профілактика реактивації ЦМВ-інфекції проводилась усім пацієнтам, а лікування – 2 пацієнтам. У КНП «КЦТКМ» профілактика реактивації ЦМВ-інфекції не проводилась.

Для попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому ЛЗ у досьє розрахунок був проведений у два етапи.

На першому етапі заявник посилається на дані форми №7 Центру медичної статистики МОЗ України, згідно яких захворюваність (нові випадки) на онкогематологічні захворювання серед пацієнтів віком 18–69 років, при яких показана аlogenна ТГСК, складає 3051 особу щороку. Враховуючи показання до проведення аlogenної ТГСК у пацієнтів з різними онкогематологічними захворюваннями була визначена абсолютна кількість пацієнтів, яким показана аlogenна ТГСК в Україні у кількості 743 пацієнта. Кількість потенційних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гемопоетичних стовбурових клітин (далі - ГСК) (за даними наукової літератури 73,1%) склали 543 особи. Кількість пацієнтів з високим ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання (яка в клінічному дослідженні Marty et al., 2017 становила 31%) відповідно складає 168 реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату ГСК. Загалом визначені онкогематологічні захворювання в межах дослідження з оцінки медичних технологій (далі - ОМТ), що представлені у досьє, складають 76,1% у загальній структурі показань до проведення аlogenної ТГСК. Враховуючи викладене вище, потенційний розмір когорти пацієнтів в Україні — реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату ГСК високого ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання, яким потенційно може бути показане профілактичне застосування летермовіру з метою запобігання реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання, складає 128 пацієнтів щороку.

На другому етапі розрахунків потреби у досьє представлені розраховані прогностичні темпи розвитку системи трансплантації в Україні, зокрема, аlogenної ТГСК. Згідно даних інформаційної довідки МОЗ України в 2020 р., у 2021 р. заплановане проведення 1 аlogenної ТГСК на 1 млн населення, у 2022 р. — 1,55, у 2023 р. — 2,08 аlogenної ТГСК на 1 млн населення. Отже, середній коефіцієнт приросту кількості аlogenних ТГСК складає 2,2 на 1 млн населення щороку. В розрахунку на загальну чисельність населення запланована кількість аlogenних ТГСК зростатиме від 41 у 2021 р. до 915 у 2026 р. Водночас, згідно наказу МОЗ України від 18.02.2021 р. № 291 «Про затвердження паспорта бюджетної програми на 2021 рік», в Україні у 2021 р. планується провести 50 аlogenних ТГСК з донорським етапом, тому кількість пацієнтів була відкоригована із 41 на 50. Отже, при розрахунку розміру цільової когорти (дорослі пацієнти, хворі на онкогематологічні захворювання, яким необхідно проводити аlogenну ТГСК, серопозитивні [R+] на ЦМВ-інфекцію, в т. ч. пацієнти з високим ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання впродовж часового горизонту аналізу впливу на бюджет (2022–2026 рр.) був врахований прогностичний прогноз МОЗ України щодо розвитку системи трансплантації в Україні (кількість запланованих аlogenних ТГСК, коефіцієнт приросту порівняно з попереднім роком, кількість наданих послуг з ТГСК). За результатами розрахунку цільова когорта пацієнтів з коригуванням на розвиток системи трансплантації у 2021 році становила 5 пацієнтів, у 2022 році - 8 пацієнтів, у 2023 році - 11 пацієнтів, у 2024 році - 24 пацієнти, у 2025 році - 53 пацієнти, у 2026 році - 117 пацієнтів. Дана кількість цільової когорти пацієнтів у подальшому була врахована в аналізі впливу на показники бюджету.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

Відповідно до інформації в досьє щодо заявленого ЛЗ вивчалися:

Популяція (P, population) – дорослі ЦМВ-серопозитивні реципієнти [R+] після аlogenної ТГСК.

Втручання (I, intervention) – летермовір у рекомендованих інструкцією для медичного застосування дозі та режимі застосування: 480 мг один раз на добу.

Компаратор (С, comparator) – відсутність профілактики та спостереження за пацієнтом і вірусологічний контроль ЦМВ-інфекції у післятрансплантаційному періоді.

Кінцеві точки (O, outcomes) – ефективність, безпека, смертність, побічні реакції, кількістю втрачених років життя, скоригованих за якістю (QALY).

При обґрунтуванні вибору плацебо в якості компаратора заявник у досьє звертає увагу на відсутність затвердженого МОЗ України галузевого стандарту, який регламентує надання медичної допомоги при лікуванні ЦМВ-інфекції у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями та після ТГСК, та орієнтуються на Настанову щодо ведення пацієнтів із цитомегаловірусною інфекцією та гемобластозами після трансплантації стовбурових клітин Європейської конференції з інфекцій при лейкемії, 2017 (European Conference on Infections in Leukaemia, ECIL 7)³. Як зазначено у досьє основні проблеми стратегії профілактики відповідно до вказаної настанови є: непотрібне лікування пацієнтів, у яких не розвинеться ЦМВ-інфекція або ЦМВ-захворювання; токсичність та обмежена ефективність (міелосупресія (ганцикловір) і ниркова токсичність (фоскарнет)); розвиток інших бактеріальних і грибкових інфекцій та спонтанні інфекції через затримку відновлення імунітету. Преємптивну терапію розглядають у якості стандартної стратегії профілактики ЦМВ-інфекції після аlogenної ТГСК.

Згідно цієї стратегії, у пацієнтів щотижня контролюють за допомогою ПЛР-тесту ДНК ЦМВ для виявлення реактивації ЦМВ. Виявлення безсимптомної реактивації ЦМВ вище «порогу вірусного навантаження» спонукає розпочати преємптивне лікування для запобігання прогресуванню інфекції до клінічного захворювання.

Обґрунтуванням цієї стратегії слугують: наявність чутливого діагностичного тесту, нещодавно стандартизованого ВООЗ; передбачуваність розвитку ЦМВ-захворювання, за винятком шлунково-кишкової інфекції та ретиніту; наявність доказів про те, що раннє втручання може запобігти розвитку захворювання, наявність ефективного та відносно безпечного противірусного препарату.

Останні рекомендації ECIL7 щодо преємптивної терапії для реципієнтів аlogenної ТГСК включають:

- для преємптивної терапії першої лінії можна використовувати в/в ганцикловір або фоскарнет;
- валганцикловір п/о можна використовувати замість в/в ганцикловіру або фоскарнету (за винятком пацієнтів з важкими шлунково-кишковими проявами при виникненні РТПЖ);
- поєднання фоскарнету і ганцикловіру не рекомендоване;
- вибір препарату залежить від часу після ТГСК, ризику токсичності та попередньо використаних противірусних ЛЗ.

В Україні ганцикловір не має показань для профілактики ЦМВ-інфекції при аlogenній ТГСК. Згідно зареєстрованих показань, ганцикловір застосовують для преємптивної терапії у пацієнтів з медикаментозною імуносупресією (наприклад, після трансплантації органа або хіміотерапії раку). Фоскарнет не зареєстрований МОЗ України.

Отже, у якості конкурентної терапії обрана відсутність профілактики та спостереження за пацієнтом і вірусологічний контроль ЦМВ-інфекції у післятрансплантаційному періоді.

Уповноваженим органом було проведено верифікацію даних стосовно того, чи можна вважати відсутність профілактики ЦМВ-інфекції після аlogenної ТГСК стандартною терапією в Україні при профілактиці реактивації ЦМВ-інфекції. Станом на дату підготовки висновку уповноваженим органом в Україні відсутні затверджені наказом МОЗ України галузеві стандарти, які регламентують надання медичної допомоги щодо лікування та профілактики ЦМВ інфекції у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями та після ТГСК. У листі відповіді від СДУ «УЦТК» на запит

³ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153807/>

уповноваженого органу зазначено, що досвід застосування лікарських засобів для профілактики і лікування ЦМВ-інфекції у дорослих ЦМВ-серопозитивних пацієнтів лікарями провідних іноземних центрів трансплантації, отриманий під час участі в роботі міжнародних конгресів та з'їздів, свідчить про використання таких лікарських засобів у наступному орієнтовному співвідношенні: ганцикловір та валганцикловір – 60%, фоскарнет – 20%, летермовір – 15%, інші – 5%. На підставі отриманої інформації повідомляється, що алогенна ТГСК здійснювалась двома центрами трансплантації: КНП «Черкаський обласний онкологічний диспансер» Черкаської обласної ради, м. Черкаси (далі КНП – «ЧООД»), та КНП «Київський центр трансплантації кісткового мозку» виконавчого органу Київської міської ради, м. Київ (далі – КНП «КЦТКМ»). У КНП «ЧООД» ухвалено локальні протоколи, які розроблено на підставі наступних іноземних клінічних протоколів надання медичної допомоги дорослим ЦМВ-серопозитивним пацієнтам: *Department of Clinical Haematology Oxford BMT Programme Management of CMV Reactivation and Infection in Allogenic Blood and Marrow Transplant Recipients* та *NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections V.1.20019*. У КНП «КЦТКМ» керуються ухваленим локальним клінічним протоколом, розробленим на підставі *Guidelines for the management infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on infections in Leukemia (ECIL 7)*. Рекомендації щодо профілактики включають використання летермовіру (а також препаратів, які використовують в преємптивній терапії) у ЦМВ [R+] реципієнтів аlogenного трансплантату ГСК. Останні рекомендації щодо преємптивної терапії для реципієнтів аlogenної ТГСК включають використання ганцикловіру, фоскарнету, валганцикловіру. Але вибір цих препаратів має обмеження в залежності від часу після ТГСК, ризику токсичності та попередньо використаних противірусних ЛЗ. Поєднання фоскарнету і ганцикловіру не рекомендоване, ганцикловір немає показань для профілактики ЦМВ-інфекції при алогенній ТГСК, фоскарнет не зареєстрований МОЗ України.

У згаданих центрах за 2021 рік зроблено 6 алогенних ТГСК. У КНП «ЧООД» профілактика реактивації ЦМВ-інфекції проводилась усім пацієнтам, а лікування – 2 пацієнтам. У КНП «КЦТКМ» профілактика реактивації ЦМВ-інфекції не проводилась. На підставі отриманої інформації від КНП «КЦТКМ» профілактику ЦМВ-інфекції пацієнтам зазначеної групи у цьому закладі не проводять у зв'язку з тим, що в Україні відсутні препарати для профілактики ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантату ГСК.

Таким чином, вибір компаратора у досьє є коректним та обґрунтованим.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ летермовір представлена у досьє за результатами одного відкритого рандомізованого клінічного дослідження (РКД) фази III – **МК-8228-001**, описаного у публікації **Marty et al., 2017**. У досьє проведена методологічна оцінка клінічного дослідження Marty et al., 2017 за 5-бальною шкалою Джадад, за результатами якої дослідження має високу якість (5 балів з 5-и) та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах дослідження.

Клінічне дослідження МК-8228-001 є міжнародним багатоцентровим подвійно засліпленим плацебо контрольованим дослідженням фази III, яке мало на меті підтвердити ефективність та безпеку летермовіру для профілактики ЦМВ-інфекції у ЦМВ [R+] реципієнтів аlogenного трансплантату ГСК. Дослідження проведене у 67 центрах 20 країн. Пацієнтів щотижнево оцінювали до 14-го тижня, потім кожні 2 тижні до 24-го тижня, а потім кожен 1 місяць до 48-го тижня після трансплантації.

Критеріями включення були: ЦМВ-серопозитивні пацієнти віком ≥ 18 років, у яких не визначалася ДНК ЦМВ у плазмі протягом 5 днів до рандомізації, які могли розпочати схему дослідження до 28-го дня після трансплантації. Для рандомізації не було потрібно приживлення нейтрофілів.

У групу летермовіру було зараховано 373 особи, а в групу плацебо — 192 особи. Дослідження тривало з 20.06.2014 р. по 07.03.2016 р. Медіана тривалості у групі летермовіру становила 82 доби (діапазон 1–113), а у групі плацебо — 56 діб (діапазон 4–115). У досьє зазначено, що аналіз у дослідженні виконувався за протоколом (per protocol). Використання супутнього лікування в групах відбувалося відповідно до місцевої практики (циклоспорин, такролімус та вориконазол, всім пацієнтам продовжували герпесвірусну профілактику з ацикловіром (в дозі ≤ 3200 мг/доб), валацикловіром (в дозі ≤ 3000 мг/доб) або фамцикловіром (в дозі ≤ 1500 мг/доб)).

У досьє зазначено, що протягом 14 тижнів після трансплантації учасники отримували летермовір або плацебо п/о чи в/в. Летермовір вводили у дозі 480 мг/добу, або 240 мг/добу у пацієнтів, які приймали циклоспорин.

Результати клінічної ефективності у досьє представлені за такими клінічними точками:

Первинна кінцева точка: частка пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією упродовж 24 тижнів після трансплантації серед пацієнтів без виявленої ДНК ЦМВ при рандомізації (популяція первинної ефективності).

Вторинні кінцеві точки: частка пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 14-го тижня і час до розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції у первинній популяції ефективності.

За наданими даними у досьє в первинній популяції смертність з усіх причин на 24-му тижні після трансплантації була нижчою у групі летермовіру, ніж у групі плацебо 10,2% (95%; СІ від 6,8 до 13,6) порівняно з 15,9 % (95%; СІ від 10,2 до 21,6), $p=0,03$. Смертність з усіх причин упродовж 48 тижнів становила 20,9% (95%; СІ від 16,2 до 25,6) у групі летермовіру та 25,5% (95%; СІ від 18,6 до 32,5) у групі плацебо, $p=0,12$, що відображає незначно нижчу смертність через рецидиви у групі летермовіру, ніж у групі плацебо. Профілактика клінічно значущої ЦМВ-інфекції летермовіром була відповідною у пацієнтів з високим ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання і у тих, хто мав низький ризик. Нижча смертність у групі летермовіру, ніж у групі плацебо, була більш вираженою серед пацієнтів з високим ризиком, ніж серед пацієнтів з низьким ризиком. Лікувальний ефект летермовіру у запобіганні клінічно значущої ЦМВ-інфекції був відповідним у різних попередньо визначених та пост-хок підгрупах як на 14-му, так і на 24-му тижнях після трансплантації.

За даними досьє до фармакоеконічного аналізу було включено наступний результат щодо клінічної ефективності летермовіру порівняно з плацебо:

- частка пацієнтів у яких розвинулася клінічно значуща ЦМВ-інфекція протягом 24 тижнів після трансплантації (17,5% в групі летермовіру у порівнянні з 41,8% в групі плацебо);
- призначення преємптивної терапії (16% хворим з групи летермовіру у порівнянні з 40% хворими в групі плацебо);
- розвиток ЦМВ захворювання (1,5% пацієнтів з групи летермовіру та у 1,8% пацієнтів з групи плацебо);
- смертність від усіх причин на 48 тижні після трансплантації 20,9% в групі летермовіру у порівнянні з 25,5% в групі плацебо.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом була проаналізована публікація Marty et al., 2017, в якій представлені результати РКД МК-8228-001.

Необхідно зазначити, що рандомізованих пацієнтів дослідження було стратифіковано у відповідності з місцем проведення дослідження та ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання.

Високий ризик ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання визначено, коли пацієнти відповідають одному або декільком з наступних критеріїв:

- наявність родинного донора з як мінімум однією невідповідністю в одному з вказаних 3 локусів гену HLA (HLA-A, -B або -DR);
- гаплоідентичний донор;
- неродинний донор з хоча б однією невідповідністю в одному з наступних 4 локусів гену HLA (HLA-A, -B, -C або -DRB1);
- використання пуповинної крові в якості джерела стовбурових клітин;
- використання ex vivo трансплантатів, позбавлених Т-клітин (включаючи використання ex vivo алектумабу);
- РТПЖ 2 ступеню або вище, що потребує використання системних кортикостероїдів.

Низький ризик ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання: всі пацієнти, які не відповідають визначенню високого ризику.

Пацієнти з клінічно значущою ЦМВ інфекцією (ЦМВ захворювання або віремія, що потребує превентивного лікування) зупинили призначену схему лікування та розпочинали отримувати анти-ЦМВ терапію у відповідності до місцевих клінічних рекомендацій. Якщо віремія не підтверджувалась (150 копій на мл для пацієнтів з високим ризиком та більше 300 копій для пацієнтів з низьким ризиком протягом 14 тижнів після трансплантації або більше 300 копій на мл для всіх пацієнтів після 14 тижнів), лікування анти-ЦМВ терапією припинялося та пацієнти поверталися до прийому летермовіру або плацебо.

Слід зазначити, що в публікації Marty et al., 2017 результати представлені для 2-х популяцій: Full analysis set (FAS) – повна популяція для аналізу (всі рандомізовані пацієнти, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного ЛЗ та у яких не визначалася ДНК ЦМВ при рандомізації) та per protocol (PP) – підгрупа популяції FAS, з якої виключали пацієнтів, які мали відхилення від протоколу лікування, що могли суттєво вплинути на результати первинних та ключових вторинних кінцевих точок ефективності (недотримання графіку дозування досліджуваного ЛЗ, недотримання конкретних критеріїв включення/виключення, використання заборонених супутніх лікарських засобів протягом лікування).

Первинною кінцевою точкою у дослідженні була клінічно значуща ЦМВ-інфекція або первинна кінцева подія серед пацієнтів без виявленої ДНК ЦМВ при рандомізації до 24 тижня після трансплантації серед пацієнтів, у яких не визначалася ДНК ЦМВ при рандомізації. Первинна кінцева подія включала в себе пацієнтів, які припинили участь у дослідженні до 24 тижня з будь-якої причини та пацієнти, у яких були відсутні результати до 24 тижня.

Вторинними кінцевими точками були: частка пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 14 тижнів та час до клінічно значущої ЦМВ інфекції в первинній популяції ефективності.

Досліджувані групи були добре збалансовані між собою за вихідними характеристиками в цілому 175 (31%) з 565 пацієнтів відносилися до групи високого ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання (81 (14,3%) пацієнт з гаплоідентичними донорами та 78 (13,8%) з несумісними, неродинними донорами). Мали високий ризик ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у групі летермовіру 121 з 373 (32,4%) пацієнти, у групі плацебо - 54 з 192 (28,1%). Серед двох груп пацієнтів були однакові пропорції мієлоаблативних та менш інтенсивних режимів кондиціонування, а також режимів профілактики РТПЖ на основі циклоспорину або без нього. Антитимоцитарний глобулін використовували у 198 (35%) хворих. Пацієнти починали прийом летермовіру або плацебо в середньому через 9 днів після трансплантації. У 206 (36,5%) пацієнтів на момент рандомізації відбувалося приживлення. Середня тривалість лікування складала 82 дні в групі летермовіру та 56 днів в групі плацебо. В загальній кількості 147 (26%) пацієнтів отримали призначену схему в/в (99 в групі летермовіру та 48 в групі плацебо) протягом медіани 12 днів. Серед всіх пацієнтів, які пройшли рандомізацію, 267 (71%) пацієнтів в групі летермовіру завершили курс лікування до 14 тижня у порівнянні з 80 (41,2%) з групи плацебо. Клінічно значуща ЦМВ-інфекція була

найбільш частою причиною лікування в групі плацебо (82 пацієнти – 42,3%). До 14 тижня більше пацієнтів групи летермовіру порівняно з пацієнтами групи плацебо відкликали свою згоду (20 пацієнтів (5,3%) та 4 пацієнти (2,1%) відповідно), причини припинення лікування були однакові в обох групах. Фармакокінетичні аналізи показали східну експозицію у пацієнтів, які отримували пероральний летермовір в дозі 240 мг на добу з супутнім циклоспорином та у пацієнтів, які отримували пероральний летермовір в дозі 480 мг на добу без циклоспорину.

Звертаємо увагу, що у досьє результати щодо первинної та вторинної кінцевих точок представлені кривими Каплана-Мейера без числових значень.

Результати щодо первинних кінцевих точок:

З 565 пацієнтів, які отримували лікування, у 70 була виявлена ДНК ЦМВ під час рандомізації (48 пацієнтів в групі летермовіру та 22 пацієнта в групі плацебо), цих пацієнтів було виключено з оцінки первинної ефективності. Серед 495 пацієнтів, що залишилися для первинного аналізу ефективності, частка пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією та первинною кінцевою подією до 24 тижня після трансплантації складала 122 (37,5%) у групі летермовіру у порівнянні з 103 (60,6%) в групі плацебо ($p < 0,001$). Частка пацієнтів, які припинили участь у дослідженні або у яких були відсутні результати на 24 тижні, була однаковою в обох групах. Частка пацієнтів, у яких розвинулася клінічно значуща ЦМВ-інфекція до 24 тижня після трансплантації складала 57 (17,5%) в групі летермовіру у порівнянні з 71 (41,8%) в групі плацебо. Преемптивну терапію призначили 52 (16%) пацієнтам групи летермовіру у порівнянні з 68 (40%) пацієнтам групи плацебо. ЦМВ-захворювання розвинулося у 1,5% пацієнтів групи летермовіру та у 1,8% пацієнтів групи плацебо.

Результати щодо вторинних кінцевих точок:

Частка пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 14 тижня складала 62 пацієнта (19,1%) в групі летермовіру та 85 (50%) в групі плацебо ($p < 0,001$).

В аналізі часу до події (яка представлена на кривій Каплана-Мейера) частота подій до клінічно значущої ЦМВ інфекції складала 18,9% (95%; CI, від 14,4 до 23,5) в групі летермовіру у порівнянні з 44,3% (95%; CI, від 36,4 до 52,1%) в групі плацебо до 24 тижня після трансплантації ($p < 0,001$).

Частота клінічно значущої ЦМВ-інфекції в аналізі часу до події (яка представлена на кривій Каплана-Мейера) через 24 тижні після аlogenної ТГСК серед пацієнтів без виявленої ДНК ЦМВ при рандомізації була нижчою у групі летермовіру порівняно з плацебо як серед всіх пацієнтів, так і пацієнтів груп високого та низького ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання ($p < 0,001$ за логарифмічним тестом). Профілактика клінічно значущої ЦМВ-інфекції за допомогою летермовіру була однаковою у пацієнтів з високим та низьким ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання.

Додаткові дослідницькі кінцеві точки:

Для пацієнтів з високим та низьким ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання.

Смертність від усіх причин на 24 тижні після трансплантації складала 10,2% (95%; CI від 6,8 до 13,6) в групі летермовіру у порівнянні з 15,9% (95%; CI від 10,2 до 21,6) в групі плацебо ($p = 0,03$). Смертність від усіх причин на 48 тижні після трансплантації складала 20,9% (95%; CI від 16,2 до 25,6) в групі летермовіру у порівнянні з 25,5% (95%; CI від 18,6 до 32,5) у групі плацебо ($p = 0,12$).

Частота смертності від усіх причин на 48 тижні після трансплантації (яка представлена на кривій Каплана-Мейера), для груп високого та низького ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання була нижчою у групі летермовіру порівняно з плацебо ($p = 0,24$, для високого ризику та $p = 0,30$ для низького ризику за логарифмічним тестом). Нижчі показники смертності серед групи летермовіру у порівнянні з групою плацебо були більш виражені серед пацієнтів з високим ризиком, ніж серед пацієнтів з низьким ризиком.

Отже, за результатами дослідження МК-8228-001 (Marty et al., 2017) профілактика летермовіром ефективно знижує кількість пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 24 тижня після трансплантації як у популяції FAS ($p < 0,001$), так і в популяції PR. Тенденція щодо клінічної ефективності спостерігається і щодо кількості пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 14 тижня ($p < 0,001$). Частота клінічно значущої ЦМВ-інфекції в аналізі часу до події (яка представлена на кривій Каплана-Мейєра) через 24 тижні після аlogenної ТГСК серед пацієнтів без виявленої ДНК ЦМВ при рандомізації була нижчою у групі летермовіру порівняно з плацебо як серед всіх пацієнтів, так і пацієнтів груп високого та низького ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання ($p < 0,001$ за логарифмічним тестом). Смертність від усіх причин була меншою у групі летермовіру порівняно з групою плацебо на 24 тижні після трансплантації ($p = 0,03$). Подальша оцінка смертності від усіх причин на 48 тижні після трансплантації у пацієнтів групи летермовіру та групи плацебо не продемонструвала статистично значущої різниці як серед всіх популяції пацієнтів, так при розподілі пацієнтів на групи ризику.

Уповноваженим органом за адаптованим листом оцінки SIGN 50 (Methodology Checklist 2: randomized controlled trials) проведена оцінка методологічної якості публікації Marty et al., 2017, в якій представлені результати РКД МК-8228-001. Загалом публікація відповідає більшості критеріїв, однак слід зауважити, що у публікації не вказана інформація щодо порівнюваності отриманих результатів для всіх центрів, де проводилося дослідження. Методологічна якість дослідження висока, ризик систематичної помилки в отриманих результатах незначний. Отримана оцінка за адаптованим листом оцінки SIGN 50 послідовна з оцінкою заявника за 5-бальною шкалою Джадад.

У досє зазначено, що аналіз даних щодо безпеки заявленого ЛЗ летермовіру проводили за результатами відібраного за допомогою пошукової стратегії клінічного дослідження МК-8228-001 (Marty et al., 2017), на основі інструкції для медичного застосування, яка розміщена на сайті medicines.org.uk, Drug product monograph, а також за аналізом медичних інструкцій інших країн, постмаркетингового застосування ЛЗ. Відібрані ПР, які становили більш як 1%, порівняно з плацебо та дані PSUR у звітному періоді 02.11.20-01.11.22 р.

Загальна кількість пацієнтів у дослідженні МК-8228-001 (Marty et al., 2017) становила 373 особи в групі застосування летермовіру і 192 — у групі плацебо. Побічні реакції, які зустрічалися найбільш часто, представлені в таблиці 1.

Таблиця 1. Побічні реакції, які виникали при застосуванні летермовіру та плацебо в дослідженні МК-8228-001

№	Побічні реакції	Летермовір n = 373, n (%)	Плацебо, n = 192, n (%)	Відносний ризик (RR) (95 % CI)	p-значення
1	Загальна кількість побічних реакцій	365 (97,9)	192 (100)	-2,1 (від -4,2 до -0,2)	0,07
2	Діарея	97 (26,0)	47 (24,5)	1,5 (від -6,3 до 8,8)	0,77
3	Нудота	99 (26,5)	45 (23,4)	3,1 (від -4,6 до 10,3)	0,49
4	Блювання	69 (18,5)	26 (13,5)	5 (від -1,7 до 11)	0,17
5	Кашель	53 (14,2)	20 (10,4)	3,8 (від -2,2 до 9,2)	0,25

6	Периферичні набряки	54 (14,5)	18 (9,4)	5,1 (від -0,8 до 10,4)	0,11
7	Слабкість	50 (13,4)	21 (10,9)	2,5 (від -3,6 до 7,8)	0,49
8	Головний біль	52 (13,9)	18 (9,4)	4,6 (від -1,3 до 9,8)	0,15
9	Біль у животі	44 (11,8)	18 (9,4)	2,4 (від -3,3 до 7,5)	0,47
10	Міалгія	(5,1)	(1,6)	не повідомлялось	не повідомлялось
11	Фібриляція шлуночків	(4,6)	(1,0)	не повідомлялось	не повідомлялось
12	Гіперкаліємія	(7,2)	(2,1)	не повідомлялось	не повідомлялось
13	Підвищення АлАТ	(3,5)	(1,6)	не повідомлялось	не повідомлялось

Також у досьє були проаналізовані дані із додатка з публікації Marty et al., 2017. З'ясовано, що ПР, які пов'язані із застосуванням ЛЗ, виникали у 63 (16,9 %) пацієнтів групи летермовіру та у 23 (12 %) осіб групи плацебо. Серйозні ПР, пов'язані із застосуванням ЛЗ, виникали у 3 (0,8 %) пацієнтів групи летермовіру та у 3 (1,8 %) осіб групи плацебо. Жодний пацієнт не помер з причин, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, в обох досліджуваних групах. 18 пацієнтів (4,8 %) припинили участь через виникнення ПР, пов'язаних з отриманням ЛЗ, в групі летермовіру та 7 (3,6 %) у групі плацебо.

Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування летермовіру у публікації Marty et al., 2017 представлені у таблиці 2. Для підрахунку відносного ризику і відмінності ризиків були використані онлайн калькулятори.

Таблиця 2. Результати опису та узагальнення аналізу безпеки застосування летермовіру у дослідженні Marty et al., 2017

Опис	Летермовір n (%)	Плацебо n (%)	Відносний ризик (RR), 95 % CI	Відмінність ризиків, (RD) (95 % CI)
Загальна кількість ПР	365 (97,9)	192 (100)	-2,1 (від -4,2 до -0,2)	-
Загальна кількість серйозних ПР	193 (51,7)	109 (56,8)	0,9 (від 0,78 до 1,07)	-0,05 (від -0,34 до 0,29)
Загальна кількість смертей	61 (16,4)	38 (19,8)	0,83 (від 0,57 до 1,02)	-0,04 (від -0,17 до 0,57)
Загальна кількість ПР, що призводять до тимчасової або постійної відміни лікування	не повідомляється	Не повідомляється		-

Загальна кількість пацієнтів, що відмовились від участі у дослідженні через ПР	72 (19,3)	98 (51,0)	0,48 (від 0,37 до 0,62)	-0,32 (від 0,77 до -0,07)
--	-----------	-----------	-------------------------	---------------------------

Також у досьє надано опис профілю безпеки та оцінка співвідношення користь-ризик летермовіру за даними PSUR за звітний період з 02.11.2020 по 01.11.2022 р. З урахуванням даних за звітний період раніше встановлений сприятливий профіль користі та ризику для летермовіру для профілактики реактивації ЦМВ (інфекції) та захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenної HSCT був підтверджений даними про ефективність та безпеку. Інформація PSUR є конфіденційною.

За результатами проведення фахової експертизи уповноваженим органом встановлено, що у досьє описані результати щодо аналізу безпеки, які отримані виключно з публікації Marty et al., 2017 та PSUR, хоча заявник заявляв про проведення аналізу безпеки заявленого ЛЗ летермовіру на основі також інструкції для медичного застосування (з сайту medicines.org.uk, Drug product monograph), а також за аналізом медичних інструкцій інших країн, постмаркетингового застосування ЛЗ.

За даними публікації Marty et al., 2017 загалом летермовір має сприятливий профіль безпеки, серйозні ПР, пов'язані із застосуванням ЛЗ, виникали у 0,8% пацієнтів групи летермовіру та у 1,8% пацієнтів з групи плацебо. Побічні реакції, які пов'язані із застосуванням ЛЗ, виникали у 16,9% пацієнтів групи летермовіру та у 12% осіб групи плацебо. Найбільш розповсюдженими ПР були: діарея (26%), нудота (26,5%), лихоманка (20,6%), висип (20,4%), блювання (18,5%), кашель (14,2%), перферичні набряки (14,5%), слабкість (13,4%), головний біль (13,9%), запалення слизових оболонок (12,3%), біль у животі (11,8%), зниження апетиту (10,2%), задишка (8%), закрп (7,2%), гіперкаліємія (7,2%), міалгія (5,1%), фібриляція шлуночків (4,6%), підвищення рівня АЛТ (3,5%).

Заявником у досьє в розділі безпеки зазначені не всі ПР з публікації Marty et al., 2017. У таблиці 3 представлені ПР, які наявні у публікації, але не представлені у досьє.

Таблиця 3. ПР з публікації Marty et al., 2017, які не представлені у досьє

№	ПР	Летермовір n = 373, n (%)	Плацебо, n = 192, n (%)	Відносний ризик (RR) (95 % CI)	p-значення
1	РТПЖ	146 (39,1)	74 (38,5)	0,6 (від -8,0 до 8,9)	0,96
2	Лихоманка	77 (20,6)	43 (22,4)	-1,8 (від -9,2 до 5,2)	0,70
3	Висип	76 (20,4)	41 (21,4)	-1,0 (від -8,4 до 5,9)	0,87
4	Запалення слизових оболонок	46 (12,3)	24 (12,5)	-0,2 (від -6,4 до 5,3)	0,99
5	Гостре ураження нирок	36 (9,7)	25 (13,0)	-3,4 (від -9,5 до 1,9)	0,28

6	Зниження апетиту	38 (10,2)	22 (11,5)	-1,3 (від -7,2 до 3,9)	0,74
7	Гіпертензія	31 (8,3)	21 (10,9)	-2,6 (від -8,4 до 2,3)	0,38
8	Закреп	27 (7,2)	20 (10,4)	-3,2 (від -8,8 до 1,5)	0,26
9	Задшка	8%	3,1%	не повідомлялось	не повідомлялось

Для оцінки ефективності летермовіру у реальній клінічній практиці заявником в межах проведеної пошукової стратегії із застосуванням відповідних фільтрів в досьє були відібрані джерела інформації (систематичний огляд **Mori et al., 2021**⁴ та публікації **Anderson et al., 2020**⁵, **Camargo et al., 2018**⁶).

Під час проведення уповноваженим органом фахової експертизи встановлено, що публікація **Camargo et al., 2018** не відповідає визначеному в досьє клінічному питанню.

За даними досьє у дослідженні **Anderson A., et al, 2020** порівнювали частоту повторної активації ЦМВ (будь-якої віремії) та клінічно значущої ЦМВ-інфекції, що призводить до преємптивного лікування або наявності інвазивного ЦМВ-захворювання) на 100 та 200 день після аlogenної ТГСК у 25 дорослих хворих. Пацієнти, які отримували профілактику летермовіром (до 100-го дня) та історична контрольна група із 106 серопозитивних реципієнтів аlogenного трансплантату ГСК, які пройшли преємптивну терапію ЦМВ. Результати: реактивація ЦМВ протягом 100 днів після ТГСК була нижчою у групі летермовіру порівняно з контрольною групою (відповідно 20% проти 72%, $p < 0,001$). 100-денна кумулятивна захворюваність на клінічно значущу ЦМВ-інфекцію була значно нижчою у групі летермовіру порівняно з контрольною групою (відповідно 4% проти 59%, $p < 0,001$). Значно нижча частота реактивації ЦМВ та клінічно значущої ЦМВ-інфекції також спостерігалася через 200 днів у групі летермовіру. Різниця в смертності між двома групами не відзначали. Це дослідження підтверджує ефективність летермовіру у запобіганні реактивації ЦМВ у серопозитивних реципієнтів аlogenного ТГСК у перші 100 днів після ТГСК і пропонує стійку ефективність після припинення профілактики.

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом встановлено, що дослідження, яке описане в публікації **Anderson A., et al, 2020**, це одноцентрове когортне дослідження дорослих пацієнтів з аlogenною ТГСК, яке проводилося з березня 2018 по січень 2019 року. Критерії включення: пацієнти >18 років, ЦМВ-серопозитивні реципієнти, які мали один чи декілька критеріїв високого ризику (гаплоидентичний або несумісний неспоріднений донор, трансплантація пуповинної крові та/або гостра РТПЖ) та які отримали профілактику летермовіром до 28 дня. Пацієнтів виключали, якщо смерть наступала протягом 30 днів після ТГСК, була діагностована віремія ЦМВ на момент введення летермовіру.

Всього в групі летермовіру було 29 пацієнти, 4 з яких були виключені, в аналізі ефективності були включені 25 пацієнтів. В групі контролю було включено 106 пацієнтів.

Летермовір призначали у дозі 480 мг на добу перорально з 10 до 100 дня після ТГСК пацієнтам з високим ризиком. Жоден пацієнт не приймав циклоспорин. Обидві групи отримували протівірусну (проти вірусу герпесу) профілактику ацикловіром по 800 мг перорально два рази на день. За протоколом дослідження порогом ДНК ЦМВ для початку

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139867/>

⁵ <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ctr.13866>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217388/>

превентивної терапії було вірусне навантаження >200 МО/мл або вище в двох послідовних тестах.

Первинною кінцевою точкою була частота клінічно значущої ЦМВ-інфекції на 14 тижні. Вторинні кінцеві точки (на 200 день після ТГСК) включали реактивацію ЦМВ (будь-яка ДНК-емія), тривалість терапії, виникнення побічних явищ, смертність від усіх причин та смертність без рецидивів.

Середній час до початку використання летермовіру після ТГСК складав 10 днів, середня тривалість лікування 89 днів. Летермовір припинили приймати до 100 дня 9 пацієнтів. 11 (44%) пацієнтів отримали хоча б одну дозу препарату для в/в введення.

Частота клінічно значущої ЦМВ-інфекції на 14 тижні після ТГСК складала 4% у групі летермовіру та 59% у контрольній групі ($p<0,0001$).

На 200 день частота клінічно значущої ЦМВ-інфекції в групі летермовіру складала 20% у порівнянні з 59% у групі плацебо ($p=0,0003$). Час до реактивації ЦМВ (медіана (IQR)), в групі летермовіру складала 81 день та 14 днів у контрольній групі. Не було відмічено суттєвої різниці в 100-денній смертності після ТГСК, як щодо загальної смертності (20% в групі летермовіру у порівнянні з 21% в контрольній групі, $p=0,79$), так і щодо смертності без рецидивів (20% в групі летермовіру та 18% в контрольній групі, $p=0,78$). Подібні результати були отримані за показниками смертності протягом періоду дослідження, смертність від усіх причин - 44% в групі летермовіру у порівнянні з 48% в контрольній групі ($p=0,27$), та за показником смертність без рецидивів - 28% в групі летермовіру у порівнянні з 36% в контрольній групі ($p=0,49$). Несприятливих подій в групі летермовіру відмічено не було.

За даними досьє у дослідженні описаному в публікації **Mori Y., 2021** взяли участь 685 пацієнтів в Японії, 80% з яких мали високий ризик ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання. Їх дані були ретроспективно проаналізовані для виявлення впливу летермовіру у період з січня 2015 по березень 2019 року. Летермовір в середньому упродовж 92 днів отримували 114 осіб, їх результати порівнювали з даними 571 пацієнта, які не отримували профілактики. Середній вік пацієнтів становив 57 років (15–75 років). Серед них було 57 (50%) чоловіків і 57 (50%) жінок. З моменту ТГСК 1 раз на тиждень проводилося спостереження за антигенемією до антицитомегаловірусу, використовуючи аналіз моноклональних антитіл до антицитомегаловірусу pp65 HRP-C7.

При порівнянні даних 114 пацієнтів, які отримували профілактику летермовіром упродовж у середньому 92 днів, з результатами 571 пацієнта без профілактики, відзначали, що використання летермовіру для профілактики може значно зменшити сукупну частоту клінічно значущої ЦМВ-інфекції (44,7% порівняно з 72,4%, $p<0,001$) упродовж 180 діб, зменшення часу до початку антигенемічної преємптивної терапії (90 днів порівняно з 36 днями, $p<0,001$), скорочення тривалості преємптивного лікування ЦМВ (21 день проти 25 днів, $p=0,006$) та поліпшення загальної виживаності через 180 днів після ТГСК (80,4% порівняно з 73%, $p=0,033$) з тенденцією до зниження нерезидивної смертності (8,9% порівняно з 14,9%, $p=0,052$).

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом публікації Mori Y., 2021 встановлено, що частота виникнення клінічно значущої ЦМВ-інфекції на 180 добу складала 38,6% в групі летермовіру порівняно з 70,6% в групі порівняння ($p<0,0001$). Сукупна частота виникнення клінічно значущої ЦМВ-інфекції на 100 день складала 20,6% в групі летермовіру порівняно з 71,3% в групі порівняння ($p<0,001$). Віремія на 180 день - 38,6% в групі летермовіру порівняно з 69,7% в групі порівняння ($p<0,0001$). Частота розвитку клінічно значущого ЦМВ-захворювання на 180 день - 2,6% в групі летермовіру порівняно з 8,9% в групі порівняння ($p<0,021$). На момент збору даних 23,7% пацієнтів у групі летермовіру померли (в середньому через 145 днів) порівняно з 53,2% пацієнтів у групі порівняння (померли протягом 177,5 днів). Профілактичне введення летермовіру у

порівнянні з відсутністю профілактики продемонстрував клінічну ефективність щодо клінічно значущої ЦМВ-інфекції у пацієнтів з високим ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання (HR 0,30, 95% CI від 0,22 до 0,42); у пацієнтів, які були реципієнтами клітин з пуповинної крові (HR 0,36, 95% CI від 0,22 до 0,60); у пацієнтів з ТГСК в анамнезі (HR 0,50, 95% CI від 0,26 до 0,95).

Отже, аналіз застосування летермовіру в реальній клінічній практиці послідовний із результатами застосування летермовіру для профілактики реактивації ЦМВ інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин з рандомізованого клінічного дослідження МК-8228-001 (Marty et al. 2017), що показує переваги летермовіру порівняно з відсутністю профілактики щодо показників клінічної ефективності та безпеки.

Летермовір не включений до 22 версії Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ для дорослих 2021 року⁷.

Летермовір не включений до 14 випуску Державного формуляра лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ від 13.06.2022 № 1011⁸.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутні клінічні протоколи щодо лікування та профілактики цитомегаловірусної інфекції у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями та після ТГСК⁹.

У досє представлені чинні міжнародні клінічні настанови щодо лікування та профілактики пацієнтів з цитомегаловірусною інфекцією з гематологічними злоякісними новоутвореннями та після ТГСК:

1. Настанова щодо ведення пацієнтів із цитомегаловірусною інфекцією та гемобластозами після трансплантації стовбурових клітин. Європейська конференція з інфекцій при лейкемії, 2017 (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))¹⁰.

Нещодавно було показано, що летермовір призначений в якості профілактики знижує ризик розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції. Летермовір, інгібітор термінази ЦМВ вивчали у клінічному дослідженні за участі серопозитивних реципієнтів ТГСК в рамках 12 тижневого режиму лікування. В групі летермовіру через 24 тижні клінічно значуща ЦМВ-інфекція розвинулася у 37,5% пацієнтів у порівнянні з 60,6% пацієнтів у групі плацебо без серйозних токсичних ефектів. Крім того смертність від усіх причин була нижчою через 24 тижні при застосуванні летермовіру. Летермовір активний тільки проти цитомегаловірусу (сила рекомендацій - AI), тому для профілактики інфекцій, викликаних вірусами простого герпесу та вітряної віспи, необхідно використовувати ацикловір або валацикловір. Пацієнти, які отримували профілактику, повинні знаходитися під наглядом після відміни летермовіру.

В рандомізованих дослідженнях аlogenної ТГСК високі дози ацикловіру або валацикловіру знижували ризик ЦМВ-інфекції, але не ЦМВ-захворювання. В одному з цих досліджень порівнювали ацикловір з плацебо, повідомлялося про покращення показника виживаності, хоча основний механізм залишився незрозумілим. Внутрішньовенна профілактика ганцикловіром вивчалась у рандомізованих дослідженнях аlogenної ТГСК, за результатами яких знижувався ризик розвитку ЦМВ-захворювання порівняно з плацебо, однак показники виживаності не покращувалися. Не спостерігалось різниці в ризику виникнення ЦМВ-захворювання або показниках виживаності у пацієнтів між схемами профілактики ганцикловіром та валацикловіром, а також між профілактикою та превентивною терапією ганцикловіром. Профілактика фоскарнетом використовувалась

⁷ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>

⁸ <https://moz.gov.ua/article/public-discussions-archive/proekt-nakazu-moz-ukraini-pro-zatverdzhennja-chotirnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

⁹ https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/

¹⁰ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31153807/>

тільки в неконтрольованих дослідженнях, його тривале застосування обмежується його токсичністю.

За результатами клінічних досліджень III фази марибавір у дозі 100 мг два рази на день не зміг попередити виникнення ЦМВ-захворювання; бринцидофовір не продемонстрував зменшення показника клінічно значимої ЦМВ-інфекції на 24 тижні та був пов'язаний з виникненням статистично та клінічно значущих шлунково-кишкових токсичних ефектів.

Інші профілактичні стратегії, які включають звичайні та ЦМВ-специфічні імуноглобуліни, мають незначний вплив на профілактику ЦМФ-інфекції або ЦМВ-захворювання та не рекомендуються для профілактики (DI).

За даними настанови: летермовір рекомендований для профілактики реактивації ЦМВ та захворювання після аlogenної ТГСК (сила рекомендацій - AI); ацикловір менш ефективний, ніж валацикловір (сила рекомендацій-CI), валацикловір рекомендовано призначати як преємптивну терапію (сила рекомендацій-VI), ганцикловір призначати при приживленні (сила рекомендацій - CI), валганцикловір рекомендовано призначати для профілактики пізнього ЦМВ захворювання (сила рекомендацій - CII), фоскарнет не призначати під час профілактики (сила рекомендацій - DIIu).

2. Оцінка та профілактика цитомегаловірусної інфекції при аlogenній ТГСК та трансплантації перенхіматозних органів: міждисциплінарна консенсусна заява конференції Італійської групи з трансплантації кісткового мозку (Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo, GITMO), Італійської спілки з трансплантації органів (Società Italiana di Trapianto d'Organo, SITO) та Італійської асоціації клінічних мікробіологів (Associazione Microbiologi Clinici Italiani, AMCLI) (Assessment and prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant and in solid organ transplant: A multidisciplinary consensus conference by the Italian GITMO, SITO, and AMCLI societies, 2019)¹¹.

Рекомендації щодо противірусної профілактики у реципієнтів аlogenної ТГСК.

- противірусна профілактика рекомендована всім пацієнтам, яким проводиться аlogenна ТГСК (сила рекомендацій - AI) з дня трансплантації до 100-го дня після трансплантації або довше у випадку тривалої імуносупресії (сила рекомендацій - BII);

- якщо реципієнти мають серонегативний [R-] статус щодо ЦМВ протягом всього періоду профілактики рекомендовані високі дози ацикловіру або валацикловіру (сила рекомендацій - AII);

- якщо реципієнти мають серопозитивний [R+] статус щодо ЦМВ слід призначати летермовір в якості профілактичного засобу, починаючи з раннього періоду після трансплантації в період приживлення до 100-го дня після трансплантації (сила рекомендацій - AI). У пацієнтів з персистуючим ризиком ЦМВ-інфекції після 100-го дня профілактику слід продовжувати високими дозами ацикловіру або валацикловіру (на даний час профілактика летермовіром не дозволена після 100-го дня).

Під час проведення фахової експертизи уповноваженим органом було додатково проведено пошук чинних міжнародних клінічних настанов та настанов наукових товариств іноземних країн щодо лікування та профілактики ЦМВ-хвороби у серопозитивних реципієнтів [R+] після аlogenної ТГСК та представлено наступні результати.

1. Настанова з клінічної практики Національної загальної онкологічної мережі: Профілактика та лікування інфекцій, пов'язаних з онкологічними захворюваннями (Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2022 — June 2, 2022)¹².

Розглянути летермовір в якості первинної профілактики реактивації цитомегаловірусу або ЦМВ-захворювання у серопозитивних реципієнтів при проведенні аlogenної ТГСК.

¹¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31310687/>

¹² https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf

Деякі центри можуть розглянути можливість застосування летермовіру у пацієнтів з високим ризиком реактивації ЦМВ-інфекції протягом 100 днів після ТГСК, а також продовжують проводити епідгляд за ЦМВ. Так як летермовір не діє на віруси групи герпесу (вірус простого герпесу та вірус вітряної віспи), слід продовжувати профілактику цих інфекцій.

Розглянути можливість тестування на резистентність до летермовіру, якщо висока ймовірність розвитку значущої проривної інфекції. При виявленні реактивації ЦМВ-інфекції після застосування летермовіру необхідно призначити: валганцикловір або ганцикловір, або фоскарнет.

2. Американське товариство трансплантології та клітинної терапії, публікація №3 – профілактика цитомегаловірусної інфекції та захворювань після ТГСК (American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3—Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation, 2021)¹³.

Летермовір був дозволений Управлінням з питань харчових продуктів і лікарських засобів США (Food and Drug Administration, FDA) та Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency, EMA) для первинної профілактики ЦМВ-інфекції у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного ТГСК у 2017 році на основі результатів відповідного рандомізованого клінічного дослідження фази 3 (Marty et al., 2017).

Профілактику летермовіром рекомендовано у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів аlogenного ТГСК починати не пізніше, ніж через 28 днів після ТГСК та продовжувати до 100-го дня (сила рекомендацій - АІ). Спираючись на клінічні дані, та інші питання (вартість) деякі центри можуть вибрати для профілактики летермовіром реципієнтів ГСК з високим ризиком виникнення ЦМВ-захворювання, як це визначено в публікації Marty et al., 2017. Перед початком профілактики летермовіром, слід провести кількісну ПЛР для визначення ДНК ЦМВ (сила рекомендацій-АІІ). Якщо виявиться ДНК-емія ЦМВ, що піддається кількісному визначенню, слід розглянути проведення преємптивної терапії. Летермовір слід використовувати з обережністю у осіб з печінковою недостатністю С класу (тяжка) по Чайлд-Пью (сила рекомендацій-СІІІ), недостатньо даних для коригування дози у осіб з кліренсом креатиніну <10 мл/хв.

Летермовір не дозволений для використання у дітей <18 років. На даний час проводиться відкрите клінічне дослідження фази 2b щодо використання летермовіру для профілактики ЦМВ у дітей реципієнтів ГСК (NCT03940586).

Рекомендації:

- Всі пацієнти та донори повинні пройти тестування на ЦМВ специфічний IgG перед ТГСК (сила рекомендацій - АІІ);

- Для ЦМВ [R-] реципієнту, коли це можливо, слід вибирати [D-] донора (сила рекомендацій - АІІ);

- Летермовір слід використовувати в якості первинної профілактики у ЦМВ [R+] дорослих реципієнтів аlogenної ТГСК (сила рекомендацій - АІ);

- Перед початком профілактики летермовіром для підтвердження відсутності активної інфекції слід перевіряти у плазмі або цільній крові наявність ДНК ЦМВ за допомогою кількісного ПЛР тесту (сила рекомендацій - АІІ);

- Під час лікування летермовіром необхідно проводити моніторинг ЦМВ-інфекції (АІІ);

- Після припинення прийому летермовіру в якості профілактики слід продовжувати моніторинг ЦМВ-інфекції до 180 дня після ТГСК (сила рекомендацій - АІІ);

- Пацієнтам, які отримують для профілактики ЦМВ летермовір потрібно призначити ацикловір, валацикловір або фамцикловір для профілактики вірусу простого герпесу та вірусу вітряної віспи (сила рекомендацій - АІ);

¹³ <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.001>

- Якщо профілактика летермовіром неможлива у дорослих ЦМВ [R+] пацієнтів слід проводити моніторинг ЦМВ-інфекції та призначати преємптивну терапію: валганцикловір, ганцикловір або фоскарнет (сила рекомендацій - АІ);

- Після завершення преємптивної терапії інфекції, при збереженні високого ризику рецидивуючої ЦМВ ДНК-емії розглянути вторинну профілактику валганцикловіром або летермовіром (сила рекомендацій - АІІ).

Додатково був проаналізований клінічний протокол надання медичної допомоги дорослим ЦМВ-серопозитивним пацієнтам, на який посилались у листі КНП «ЧООД».

Лікування реактивації ЦМВ та інфекцій у реципієнтів аlogenної ТГСК (Management of CMV Reactivation and Infection in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients, Department of Clinical Haematology Oxford BMT Programme, 2019)¹⁴.

Профілактика реактивації ЦМВ та розвитку захворювання:

- Для [R+] реципієнтів та [R+] донорів – летермовір 480 мг 1 раз на добу у таблетках або в/в (240 мг 1 раз на добу для пацієнтів, які приймають циклоспорин) з 0-го до 100-го дня;

- Для [R+] реципієнтів та [R-] донорів – летермовір 480 мг 1 раз на добу у таблетках або в/в (240 мг 1 раз на добу для пацієнтів, які приймають циклоспорин) з 0-го до 100-го дня;

- Для [R-] реципієнтів та [R+] донорів – ацикловір 500 мг/м² в/в три рази на добу або 800 мг перорально чотири рази на добу від початку кондиціонування до 30 дня, потім 800 мг перорально чотири рази на добу протягом 3 місяців (слід розглянути питання щодо більш тривалого лікування, якщо відбулася реактивація ЦМВ-інфекції або якщо імуносупресія використовується протягом тривалого періоду);

- Для [R-] реципієнтів та [R-] донорів – ацикловір 250 мг/м² в/в три рази на добу або 200 мг перорально три рази на добу.

Пацієнтам, які приймають летермовір для профілактики реактивації ЦМВ-інфекції, все одно необхідно призначати ацикловір 200 мг три рази на день для профілактики захворювання вірусом простого герпесу та вітряної віспи протягом 12 місяців після трансплантації.

3) дані щодо результатів ефективності витрат відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні летермовіру для профілактики реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного ТГСК у порівнянні з відсутністю профілактики в Україні становить ██████████ грн на рік доданого життя (LY) та ██████████ грн на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні за результатами аналізу “вартість-ефективність” такі витрати є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER на рік доданого життя (LY) знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) для України, а за результатами аналізу “вартість-користь” - неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY) перевищує 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) для України. Для розрахунку граничних значень ICER було використано дані ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022¹⁵.

Показник ICER розраховувався заявником на основі конфіденційної цінової пропозиції заявника на лікарський засіб летермовір, що становить ██████████ дол. США за таблетки,

¹⁴ <http://www.nssg.oxford-haematology.org.uk/bmt/clin-man/B-4-0-cmv-reactivation.pdf>

¹⁵ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг, 4 блістери по 7 таблеток в кожному (28 таблеток) в картонній коробці та ██████████ дол. США за концентрат для розчину для інфузій 240 мг (20 мг/мл), концентрат для розчину в скляному флаконі (типу I), 1 флакон у картонній коробці, що в еквіваленті становить ██████████ грн та ██████████ грн відповідно (за курсом НБУ станом на 18.08.2021 р. - 26,6752 грн/дол. США). Станом на 29.06.2022 р. оптово-відпускна ціна на лікарський засіб летермовір не зареєстрована.

4) дані щодо економічної доцільності (ефективності витрат, аналізу впливу на показники бюджету) використання лікарського засобу

Дані заявника щодо ефективності витрат

Для оцінки ефективності витрат було використано метод “вартість-ефективність” (cost-effectiveness analysis), в якому оцінювалися додані роки життя (LY), які додає пацієнту застосування летермовіру, та метод “вартість-користь” (cost-utility analysis), в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані за якістю (QALY), які додає пацієнту застосування летермовіру.

Вибір методів фармакоеконічного аналізу “вартість-ефективність” та “вартість-користь” обґрунтовується тим, що профілактика летермовіром має клінічні переваги у порівнянні з відсутністю профілактики, що підтверджується даними дослідження МК-8228-001 (Marty et al., 2017¹⁶). За даними вищезазначеного клінічного дослідження було встановлено, що у 37,5% учасників групи летермовіру було зафіксовано досягнення первинної кінцевої точки до 24-го тижня після трансплантації порівняно з 60,6% учасників групи плацебо ($p < 0,001$). Також було встановлено, що клінічно значуща ЦМВ-інфекція розвинулася у 17,5% учасників групи летермовіру порівняно з 41,8% учасників групи плацебо. Преемптивну терапію було проведено 16,0% учасників групи летермовіру порівняно з 40,0% учасників групи плацебо. ЦМВ-захворювання було зафіксовано у 1,5% учасників групи летермовіру порівняно з 1,8% учасників групи плацебо.

Фармакоеконічні розрахунки базуються на моделі “дерево рішень” (48 тижнів після трансплантації) та марківського ланцюга з річними циклами та позитивним часовим горизонтом (до 75 років). У моделі Маркова показники витрат і ефективності були дисконтовані за ставкою 3%. У модель включено прямі та непрямі витрати.

Модель “дерево рішень” передбачає такі вузли рішень: профілактика летермовіром; відсутність профілактики; клінічно значуща ЦМВ-інфекція та ініціація преемптивної терапії, ЦМВ-захворювання, виникнення ускладнень внаслідок ЦМВ-захворювання (регоспіталізація, пов'язана з ЦМВ-захворюванням, опортуністичні інфекції, РТПЖ), відсутність ускладнень внаслідок ЦМВ-захворювання, відсутність ЦМВ-захворювання, відсутність клінічно значущої ЦМВ-інфекції, живий, смерть як для вузла профілактики летермовіром, так і для вузла відсутності профілактики. Модель Маркова передбачає два стани здоров'я: живий, стан смерті.

Результати фармакоеконічного аналізу із застосуванням моделі “дерево рішень” та моделі Маркова за даними заявника наведено у таблиці 4.

Таблиця 4. Результати фармакоеконічного аналізу летермовіру за даними заявника

1	Вступ	Оцінювана технологія: летермовір. Компаратор: відсутність профілактики. Модель “дерево рішень” та модель переходу між станами Маркова було побудовано в MS Excel.
---	-------	---

¹⁶ Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, Haider S, Ullmann AJ, Katayama Y, Brown J, Mullane KM, Boeckh M, Blumberg EA, Einsele H, Snyderman DR, Kanda Y, DiNubile MJ, Teal VL, Wan H, Murata Y, Kartsonis NA, Leavitt RY, Badshah C. Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2433-2444. doi: 10.1056/NEJMoa1706640. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29211658.

2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі ЦМВ-серопозитивні реципієнти [R+] після аlogenної ТГСК.</p> <p>Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи держави як платника.</p> <p>Часовий горизонт моделювання - пожиттєвий (до досягнення 75-річного віку, тобто часовий горизонт складає 22 роки, з яких 48 тижнів у межах моделі “дерево рішень” та 21 рік у межах моделі Маркова), враховуючи, що середній початковий вік пацієнтів у моделі становить 54 роки (на основі проведеного заявником аналізу середнього віку пацієнтів із визначеними онкогематологічними захворюваннями, яким для профілактики ЦМВ-інфекції після проведення аlogenної ТГСК може бути призначений летермовір).</p> <p>Ставка дисконтування для витрат та результатів - 3%.</p> <p>Дані щодо ефективності:</p> <ul style="list-style-type: none"> - модель “дерево рішень”: дані дослідження МК-8228-001 (<i>Marty et al., 2017</i>) та <i>Restelli at al., 2019</i>¹⁷ (публікація проведеного в Італії фармакоекономічного аналізу), - модель Маркова: розрахунки заявника (ймовірності переходу між станом “живий” та станом “смерть” було розраховано з урахуванням однакового значення відносного ризику смерті для перших двох років після аlogenної ТГСК відповідно до даних публікації <i>Marty et al., 2017</i>, з 2-го по 15 рік - із застосуванням середньорічного відносного ризику смертності через основні захворювання після ТГСК (неходжкінські лімфоми, ГМЛ, ГЛЛ, МДС, ХМЛ, ХЛЛ, ММ) (<i>Wingard et al., 2011</i>¹⁸) з коригуванням до річного вікового коефіцієнта смертності загальної популяції України за 2020 рік, починаючи з 16-го року - із застосуванням загального вікового коефіцієнту смертності в Україні). <p>Дані щодо безпеки: дані дослідження МК-8228-001 (<i>Marty et al., 2017</i>).</p> <p>Дані щодо корисності: <i>Restelli at al., 2019</i> (першоджерело показників для часового горизонту до 1 року - внутрішній звіт компанії, першоджерело показника для часового горизонту від 1 року до 22 року - <i>Castejón et al., 2018</i>¹⁹).</p> <p>За результатами економічної оцінки у межах пожиттєвого часового горизонту було отримано результат: 7,01 LY та 5,31 QALY для летермовіру і 6,26 LY та 4,70 QALY для відсутності профілактики, що з дисконтуванням забезпечує додаткові 0,75 LY та 0,61 QALY.</p>
3	Розрахунок витрат	<p>Відповідно до розрахунків заявника середні витрати на летермовір на одного пацієнта становлять ██████████ грн (враховуючи, що 30 днів пацієнт отримує внутрішньовенну форму летермовіру, 40 днів - таблетовану, а також враховуючи, що 51,9% пацієнтів потребуватимуть зниження дози летермовіру у зв'язку з одночасною терапією циклоспорином).</p> <p>У модель було включено прямі і непрямі витрати. Прямі витрати включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> • вартість курсу терапії летермовіром; • вартість лікування побічних реакцій з урахуванням ймовірності їх виникнення;

¹⁷ Restelli U, Croce D, Pacelli V, Ciceri F, Girmenia C. Cost-effectiveness analysis of the use of letermovir for the prophylaxis of cytomegalovirus in adult cytomegalovirus seropositive recipients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Italy. *Infect Drug Resist.* 2019 May 8;12:1127-1138. doi: 10.2147/IDR.S196282. PMID: 31190905; PMCID: PMC6512572.

¹⁸ Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorror ML, Horowitz MM, Bolwell B, Rizzo JD, Socié G. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2011 Jun 1;29(16):2230-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7212. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21464398; PMCID: PMC3107742.

¹⁹ Castejón N, Cappelleri JC, Cuervo J, et al. Social preferences for health states associated with acute myeloid leukemia for patients undergoing treatment in the United Kingdom. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):66. doi:10.1186/s12955-018-0897-8

		<ul style="list-style-type: none"> • вартість діагностичних тестів; • вартість преємптивної терапії (з урахуванням ймовірності виникнення нейтропенії); • вартість лікування ЦМВ-захворювання; • витрати на лікування ускладнень ЦМВ-захворювання (регоспіталізація через ЦМВ-захворювання, опортуністичні інфекції та РТПЖ); <p>Непрямі витрати включають:</p> <ul style="list-style-type: none"> • втрата ВВП для пацієнтів, які перебувають на стаціонарному лікуванні у визначених станах моделі “дерево рішень”, і для передчасно померлих пацієнтів працездатного віку в моделі Маркова; • оплата листків непрацездатності пацієнта протягом періоду його перебування в стаціонарі у визначених станах моделі. <p>Вартість летермовіру розраховано заявником на підставі конфіденційної цінової пропозиції заявника на летермовір (ТН ПРЕВИМІС):</p> <p>██████████ дол. США за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг, 4 блістери по 7 таблеток в кожному (28 таблеток) в картонній коробці, що в еквіваленті становить ██████████ грн та</p> <p>██████████ дол. США за концентрат для розчину для інфузій 240 мг (20 мг/мл), концентрат для розчину в скляному флаконі (типу I), 1 флакон у картонній коробці, що в еквіваленті становить ██████████ грн (за курсом НБУ станом на 18.08.2021 р. - 26,6752 грн/дол. США).</p> <p>Вартість інших лікарських засобів, включених у модель, розраховано на основі реєстру оптово-відпускних цін станом на 09.08.2021 р.; вартість діагностичних тестів, консультацій фахівців і лабораторних досліджень - “Тарифи на платні медичні послуги, які надаються на договірних засадах у Клінічній лікарні “Феофанія” Державного управління справами” станом на 2021 рік²⁰ та інші опубліковані тарифи медичних закладів; ВВП на душу населення - експрес-випуск Державної служби статистики України “Валовий внутрішній продукт у I–IV кварталах 2020 року й у 2020 році”²¹; середня заробітна плата - дані щодо заробітної плати штатних працівників по регіонах за місяць у 2021 році (червень), опубліковані Державною службою статистики України²².</p> <p>Витрати за результатами моделювання:</p> <p>Сумарні витрати на заявлену інтервенцію на позитивний горизонт моделювання із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <ul style="list-style-type: none"> • з них прями витрати: ██████████ грн. <p>Сумарні витрати на медичну технологію порівняння на позитивний горизонт моделювання із дисконтуванням 3%: ██████████ грн</p> <ul style="list-style-type: none"> • з них прями витрати: ██████████ грн. <p>Різниця витрат порівняно з медичною технологією порівняння: ██████████ грн.</p>
4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат ICER:</p> <p>██████████ грн/LY, ██████████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості</p> <p>В досьє зазначено, що заявником був проведений багатофакторний аналіз чутливості зі зміною значень наступних вхідних параметрів: ціна летермовіру та кількість пацієнтів, які потребують зниження дози летермовіру у зв’язку з одночасною терапією циклоспорином змінено на +/- 10%, вік пацієнтів змінено на +/- 3 роки, тривалість застосування</p>

²⁰ <https://feofaniya.org/prices/>

²¹ <http://www.ukrstat.gov.ua/express/expr2021/03/31.pdf>

²² http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2005/gdn/reg_zp_m/reg_zpm_u/arh_zpm_u.htm

		<p>летермовіру змінено на +/- 30 діб. Результати були найбільш чутливими до тривалості застосування летермовіру, віку пацієнтів, ціни летермовіру, кількості пацієнтів, які потребують зниження дози летермовіру у зв'язку з одночасною терапією циклоспорином. Заявником зроблено висновок, що медична технологія залишається більш ефективною, але більш витратною порівняно з відсутністю профілактики.</p> <p><i>Проведений аналіз чутливості не відповідає рекомендованим методологічним підходам, тому неможливо підтвердити висновок заявника про фактори, які мають найбільший вплив на значення ICER.</i></p>
5	Припущення та обмеження аналізу ефективності витрат заявника	<ul style="list-style-type: none"> - пацієнт починає застосування летермовіру в день проведення трансплантації; - відповідно до інструкції для медичного застосування профілактика летермовіром має тривати 100 днів після трансплантації. В аналізі витрат загальна тривалість курсу профілактики становить 70 днів відповідно до даних, наведених у публікації <i>Restelli et al., 2019</i>. При цьому також враховано, що протягом перших 30 днів профілактики пацієнти будуть отримувати внутрішньовенну форму летермовіру, оскільки вони ослаблені після трансплантації і часто не можуть самостійно ковтати. Починаючи з 31-го дня профілактики пацієнти будуть отримувати таблетовану форму летермовіру; - згідно з інструкцією для медичного застосування у випадку одночасної терапії летермовіром та циклоспорином, дозу летермовіру слід зменшити до 240 мг один раз на добу. Тому в аналізі було враховано, що 51,9% пацієнтів потребують зниження дози летермовіру (відповідно до даних дослідження МК-8228-001); - у зв'язку з відсутністю у публікації <i>Marty et al., 2017</i> даних щодо частки пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією та ЦМВ-захворюванням на 48-му тижні дослідження, у аналізі було враховано показники, оцінені на 24-му тижні дослідження, з припущенням, що вони відповідають показникам 48-го тижня; - в аналізі було застосовано корекцію напівциклу до непрямих витрат першого циклу моделі.

Отже, за розрахунками заявника профілактика летермовіром забезпечує додаткові 0,75 LY та 0,61 QALY порівняно з відсутністю профілактики. При проведенні профілактики летермовіром додаткові витрати становлять ██████████ грн на один додатково набутий LY та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Витрати на один додатково набутий LY є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), а витрати на один додатково набутий QALY - неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER є більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

У зв'язку із відсутністю відповідних даних для умов України, показники корисності (utilities) для розрахунку QALY були взяті за даними публікації *Restelli et al., 2019* (першоджерела даних: для першого року горизонту моделювання з деталізацією даних залежно від тижня лікування - внутрішній звіт компанії, для часового горизонту більше 1 року - дані функціонально здорових пацієнтів з Великої Британії, які хворіли на ГМЛ). Для першого року горизонту моделювання показники корисності є специфічними для кожної групи лікування, для часового горизонту більше 1 року - однаковими.

За результатами фахової експертизи уповноваженим органом з державної ОМТ було встановлено, що наведені вище фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).

Дані заявника щодо аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету профілактики летермовіром на підставі недисконтованих прямих медичних витрат і непрямих витрат, що розраховані за результатами моделі “дерево рішень” та моделі Маркова.

З урахуванням поточного стану розвитку системи трансплантації в Україні заявником було враховано неповну можливість задоволення потреби в проведенні трансплантацій. Відповідно, при розрахунку цільової когорти пацієнтів заявником були розраховані прогнозні темпи розвитку системи трансплантації в Україні на основі опублікованих документів МОЗ України (“Поетапний план впровадження трансплантаційної незалежності України 2020-2023 рр.”²³, наказ МОЗ України від 18.02.2021 № 291 “Про затвердження паспорта бюджетної програми на 2021 рік”²⁴). Проведена оцінка потенційної кількості реципієнтів [R+] аlogenного ТГСК високого ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання, яким показане профілактичне застосування летермовіру з метою запобігання реактивації ЦМВ-інфекції та з поправкою на прогнози розвитку системи трансплантації в Україні, визначила, що розмір цільової когорти пацієнтів складатиме 8 осіб у 2022 році, 11 осіб у 2023 році, 24 особи у 2024 році, 53 особи у 2025 році та 117 осіб у 2026 році.

Розроблений заявником аналіз впливу на бюджет враховує лікування пацієнтів протягом усього періоду аналізу.

У таблиці 5 представлено вплив на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при порівнянні 100% покриття пацієнтів лікуванням летермовіром та 100% відсутністю профілактики відповідно до наданої заявником інформації.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету застосування летермовіру порівняно з відсутністю профілактики

	Рік				
	2022	2023	2024	2025	2026
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим ЛЗ	8	11	24	53	117
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	8	11	24	53	117
Діючий сценарій – без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	0	0	0	0	0

²³ <https://moz.gov.ua/article/health/poetapnij-plan-vprovadzhenja-transplantacijnoi-nezalezhnist-ukraini-2020-2023-rr>

²⁴ <https://moz.gov.ua/article/economics-and-finance/nakaz-moz-ukraini-vid-18022021--291-pro-zatverdzhennja-pasporta-bjudzhetnoi-programi-na-2021-rik>

Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію	0	0	0	0	0
Новий сценарій – з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати заявлений лікарський засіб	8	11	24	53	117
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій – витрати у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Прямі медичні витрати, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Новий сценарій – витрати у схемі лікування з досліджуванним заявленим лікарським засобом, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Витрати на заявлений лікарський засіб, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
• Інші прямі медичні витрати, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії 100% переходу пацієнтів на терапію летермовіром, вплив на бюджет протягом перших трьох років буде незначним (оскільки буде знаходитися в діапазоні до 20 млн грн), у четвертий рік - помірним (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), у п'ятий рік - середнім (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні летермовіру ("новий сценарій") – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому повний перехід на застосування лікарського засобу летермовір потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

Уповноваженим органом проведена оцінка економічного розділу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

Основним обмеженням аналізу є невизначеність щодо розміру цільової популяції. Відповідно до інструкції для медичного застосування ЛЗ летермовір показаний для профілактики реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-

серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного ТГСК. У той же час, при визначенні потреби в ЛЗ для системи охорони здоров'я цільову популяцію пацієнтів було звужено до пацієнтів із **високим ризиком** ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання. Надалі ця популяція пацієнтів була включена в аналіз впливу на показники бюджету. Заявником обмежено цільову популяцію пацієнтами з високим ризиком розвитку ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання з обґрунтуванням, що такий підхід відображає потенційну тактику в клінічній практиці, коли профілактику летермовіром першочергово застосовують у пацієнтів з високим ризиком. Звертаємо увагу, що у дослідженні МК-8228-001 (Marty et al., 2017) 32,4% пацієнтів групи летермовіру і 28,1% пацієнтів групи відсутності профілактики мали високий ризик ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання. Також у Marty et al., 2017 зазначено, що результати профілактики розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції за допомогою летермовіру були послідовними у пацієнтів з високим та низьким ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання, а нижчий рівень смертності у групі летермовіру, ніж у групі плацебо, був більш вираженим серед пацієнтів з високим ризиком, ніж серед пацієнтів з низьким ризиком. Проте дані щодо клінічної ефективності та ефективності витрат летермовіру були надані для загальної популяції пацієнтів, включених у дослідження МК-8228-001. Обмеження цільової популяції до пацієнтів високого ризику може призвести до нерівного доступу пацієнтів до лікування.

У досьє заявником також було представлено вплив на показники бюджету порівнюваних інтервенцій при щорічному 5% переході пацієнтів на терапію летермовіром. Проте під час проведення аналізу впливу на показники бюджету у сценарії поступового переходу на летермовір заявником було некоректно розраховано витрати, оскільки станом на 2022 рік вказано витрати на новий сценарій (використання летермовіру), хоча кількість пацієнтів, що використовуватимуть даний лікарський засіб, за розрахунками заявника, дорівнює нулю. Зважаючи на методологічно некоректні розрахунки, а також те, що даний новий сценарій не передбачає покриття 100% пацієнтів заявленою інтервенцією протягом п'ятирічного часового горизонту, даний сценарій не був представлений у висновку.

Також звертаємо увагу на те, що в аналіз впливу на показники бюджету заявником було включено непрямі витрати, що є методологічно некоректним підходом відповідно до міжнародних підходів до проведення аналізу впливу на показники бюджету, зокрема методології Міжнародного товариства фармакоекономічних досліджень ISPOR²⁵.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з лікарським засобом або іншою медичною технологією порівняння (або його відсутності)

Інформація щодо наявності клінічних переваг застосування лікарського засобу летермовір порівняно з плацебо для профілактики реактивації ЦМВ інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин, заявником надана коректно. В досьє вибір в якості компаратора як відсутність терапії є обґрунтованим та коректним.

Інформація щодо клінічної ефективності та безпеки заявленого ЛЗ летермовіру представлена у досьє за результатами одного відкритого РКД фази III – **МК-8228-001**, описаного у публікації Marty et al., 2017 та досліджень реальної клінічної практики, описаних у публікаціях Anderson et al., 2020; Mori et al., 2021.

²⁵ Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Shau WY. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value Health. 2014 Jan-Feb;17(1):5-14. doi: 10.1016/j.jval.2013.08.2291. Epub 2013 Dec 13. PMID: 24438712.

Результати дослідження МК-8228-001 (Marty et al., 2017) демонструють, що профілактика летермовіром ефективно знижує частку пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 24 тижня після трансплантації як у популяції всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу (122 пацієнти (37,5%) у групі летермовіру у порівнянні з 103 пацієнтами (60,6%) групи плацебо ($p < 0,001$), так і в популяції *per protocol* (57 пацієнтів (17,5%) у групі летермовіру у порівнянні з 71 пацієнтами (41,8%) групи плацебо). Тенденція щодо клінічної ефективності спостерігається і щодо частки пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 14 тижня (62 пацієнта (19,1%) у групі летермовіру та 85 (50%) у групі плацебо, $p < 0,001$). Профілактика клінічно значущої ЦМВ-інфекції за допомогою летермовіру була однаково ефективна у пацієнтів з високим та низьким ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання (за даними кривої Каплана-Мейера).

Смертність від усіх причин була меншою у групі летермовіру порівняно з групою плацебо на 24 тижні після трансплантації та складала 10,2% (95%; СІ від 6,8 до 13,6) в групі летермовіру у порівнянні з 15,9% (95%; СІ від 10,2 до 21,6) в групі плацебо ($p = 0,03$). Подальша оцінка смертності від усіх причин на 48 тижні після трансплантації не продемонструвала статистично значущої різниці між групою летермовіру та групою плацебо як серед всіх пацієнтів (група летермовіру - 20,9% (95%; СІ від 16,2 до 25,6) у порівнянні з 25,5% (95%; СІ від 18,6 до 32,5) в групі плацебо ($p = 0,12$)), так і з розподілом на групи ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання.

За даними публікації *Marty et al., 2017* при застосуванні летермовіру порівняно з плацебо для профілактики реактивації ЦМВ інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату ГСК найбільш часто зустрічалися наступні побічні реакції: блювання, периферичні набряки, головний біль, кашель. В цілому летермовір має сприятливий профіль безпеки, що підтверджується даними з PSUR.

За даними дослідження реальної клінічної практики (*Anderson A., et al, 2020*) частота клінічно значущої ЦМВ-інфекції на 14 тижні після ТГСК складала 4% у групі летермовіру та 59% у контрольній групі ($p < 0,0001$). На 200 день частота клінічно значущої ЦМВ-інфекції у групі летермовіру складала 20% у порівнянні з 59% у групі плацебо ($p = 0,0003$). В даними публікації *Mori Y., 2021* летермовір порівняно з плацебо значно зменшував частоту клінічно значущої ЦМВ-інфекції (44,7% порівняно з 72,4% відповідно, $p < 0,001$) упродовж 180 діб, зменшував час до початку антигенемічної преємптивної терапії (90 днів порівняно з 36 днями відповідно, $p < 0,001$), скорочував тривалість преємптивного лікування ЦМВ (21 день порівняно з 25 днями відповідно, $p = 0,006$) та покращував загальну виживаність через 180 днів після ТГСК (80,4% порівняно з 73%, відповідно, $p = 0,033$) з тенденцією до зниження рецидивної смертності (8,9% порівняно з 14,9% відповідно, $p = 0,052$).

Результат проведеного заявником аналізу ефективності витрат свідчить про те, що застосування ЛЗ летермовір для профілактики реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин має додану корисність, проте є більш витратним, порівняно з відсутністю профілактики. Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) за результатами аналізу “вартість-ефективність” знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення до 5 ВВП на душу населення, такі витрати є малоефективними відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, за результатами аналізу “вартість-користь” - неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER на рік доданого життя, скоригованого за якістю (QALY), перевищує 5 ВВП на душу населення України, що є коректним. Проте, описані у підпункті 4 пункту 3 Висновку фактори можуть мати вплив на значення розрахованого заявником інкрементального показника ефективності витрат (ICER).

За підсумками аналізу впливу на показники бюджету встановлено, що вплив на бюджет при сценарії 100% переходу пацієнтів на терапію летермовіром протягом перших 3-х років буде незначним (оскільки буде знаходитися в діапазоні до 20 млн грн), на 4-й рік - помірним (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), на 5-й рік - середнім (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн). На підставі розрахунків, наданих заявником та враховуючи фактори описані в підпункті 4 пункту 3 Висновку, уповноваженим органом було встановлено, що вплив на бюджет витрат на летермовір буде коливатись від незначного до середнього при сценарії 100% переходу пацієнтів на терапію летермовіром впродовж п'ятирічного горизонту аналізу впливу на бюджет відповідно до актуалізованих даних рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році. Варто зазначити, що розмір цільової популяції є одним із факторів невизначеності щодо результатів аналізу впливу на показники бюджету у зв'язку зі звуженням заявником досліджуваної когорти пацієнтів до популяції з високим ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання, що може призвести до нерівного доступу пацієнтів до ЛЗ летермовір. Також в аналіз впливу на показники бюджету заявником було включено непрямі витрати, що є методологічно некоректним підходом відповідно до міжнародних підходів до проведення аналізу впливу на показники бюджету, та, відповідно, має вплив на розраховані заявником витрати “діючого сценарію” та “нового сценарію”, а також значення додаткового впливу на бюджет.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) номенклатур (переліків, списків, реєстрів), що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 було проведено державну оцінку медичних технологій для лікарського засобу летермовір для профілактики реактивації ЦМВ інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин, щодо можливості включення заявленого ЛЗ до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямом використання бюджетних коштів у 2022 р. за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами проведеної експертизи встановлено, що за даними клінічного дослідження МК-8228-001 (Marty et al., 2017) летермовір у порівнянні з плацебо ефективно знижує частку пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 24 тижня після трансплантації як у популяції всіх рандомізованих пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу досліджуваного лікарського засобу (37,5% у групі летермовіру та 60,6% у групі плацебо,

$p < 0,001$), так і в популяції per protocol (17,5% у групі летермовіру та 41,8% у групі плацебо). Тенденція щодо клінічної ефективності спостерігається і щодо частки пацієнтів з клінічно значущою ЦМВ-інфекцією до 14 тижня ($p < 0,001$). Профілактика клінічно значущої ЦМВ-інфекції за допомогою летермовіру була однаковою у пацієнтів з високим та низьким ризиком ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання. Смертність від усіх причин була меншою у групі летермовіру порівняно з групою плацебо на 24 тижні після трансплантації ($p = 0,03$). Подальша оцінка смертності від усіх причин на 48 тижні після трансплантації не продемонструвала статистично значущої різниці як серед всіх пацієнтів, так і з розподілом пацієнтів на групи ризику ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання.

За даними дослідження МК-8228-001 (Marty et al., 2017) та PSUR загальний профіль користь-ризик летермовіру залишається сприятливий.

Результати проведеного аналізу застосування летермовіру в реальній клінічній практиці є послідовними з результатами застосування летермовіру для профілактики реактивації ЦМВ інфекції та захворювання ЦМВ у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин в умовах рандомізованого клінічного дослідження.

Відповідно до міжнародних рекомендацій Європейської конференції з інфекцій при лейкемії (ECIL 7) 2017 року, Національної загальної онкологічної мережі (NCCN) 2022 року, Американського товариства трансплантології та клітинної терапії 2021 року та консенсусною заявою конференції Італійської групи з трансплантації кісткового мозку, Італійської спілки з трансплантації органів та Італійської асоціації клінічних мікробіологів 2019 року застосування летермовіру у дорослих ЦМВ [R+] реципієнтів аlogenної ТГСК рекомендовано в якості профілактики та призводить до зниження ризику розвитку клінічно значущої ЦМВ-інфекції.

За розрахунками заявника профілактика летермовіром забезпечує додаткові 0,75 LY та 0,61 QALY порівняно з відсутністю профілактики. При проведенні профілактики летермовіром додаткові витрати становлять ██████████ грн на один додатково набутий LY та ██████████ грн на один додатково набутий QALY. Витрати на один додатково набутий LY є малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER знаходиться в межах від 3 ВВП на душу населення (395 832,00 грн) до 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн), а витрати на один додатково набутий QALY - неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER є більшим за 5 ВВП на душу населення (659 720,00 грн) відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні.

Відповідно до актуалізованих значень рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, аналіз впливу на показники бюджету в Україні показав, що при сценарії 100% переходу пацієнтів на терапію лікарським засобом летермовір протягом перших трьох років буде незначним (оскільки буде знаходитися в діапазоні до 20 млн грн), на четвертий рік - помірним (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 20 млн грн до 38 млн грн), на п'ятий рік - середнім (оскільки буде знаходитися в діапазоні від 38 млн грн до 100 млн грн). Сукупні витрати протягом часового горизонту 5 років у схемі лікування без заявленого лікарського засобу ("діючий сценарій") становитимуть ██████████ грн, а при застосуванні летермовіру ("новий сценарій") – ██████████ грн. Додаткові витрати на лікування когорти пацієнтів коливаються від ██████████ грн до ██████████ грн на 1 рік, при цьому повний перехід на застосування лікарського засобу летермовір потребує додаткових сукупних витрат на 5 років у розмірі ██████████ грн.

Отже, застосування летермовіру має додану клінічну користь для профілактики реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин, проте витрати за заявленою у досє ціною на летермовір є малоефективними відповідно до аналізу

“вартість-ефективність” та неефективними відповідно до аналізу “вартість-користь” у порівнянні з відсутністю профілактики.

Враховуючи вищевикладене, уповноваженим органом рекомендовано розглянути можливість проведення переговорів щодо укладення договору керованого доступу для лікарського засобу летермовір для профілактики реактивації ЦМВ-інфекції та ЦМВ-захворювання у дорослих ЦМВ-серопозитивних реципієнтів [R+] аlogenного трансплантату гематопоетичних стовбурових клітин з метою забезпечення конфіденційності заявленої цінової пропозиції заявника при закупівлі лікарського засобу летермовір та з можливим подальшим включенням до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів, інших товарів і послуг, що закуповуватимуться для забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру за бюджетні кошти за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру» за напрямом «Лікарські засоби та медичні вироби для лікування дітей, хворих на онкологічні та онкогематологічні захворювання та проведення трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин дітям і дорослим».

Для досягнення ефективності витрат згідно рекомендованих граничних значень ICER для України відповідно до результатів аналізу “вартість-користь” (3 ВВП на душу населення - 395 832,00 грн та 5 ВВП на душу населення - 659 720,00 грн) рекомендовано розглянути зниження ціни на летермовір на ██████% та ██████% відповідно від поточної спеціальної цінової пропозиції заявника, що становить ██████ дол. США за таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 240 мг, 4 блістери по 7 таблеток в кожному (28 таблеток) в картонній коробці та ██████ дол. США за концентрат для розчину для інфузій 240 мг (20 мг/мл), концентрат для розчину в скляному флаконі (типу I), 1 флакон у картонній коробці, що в еквіваленті становить ██████ грн та ██████ грн відповідно (за курсом НБУ станом на 18.08.2021 р. - 26,6752 грн/дол. США).

5. Інформація щодо строку дії висновку уповноваженого органу:

Відповідно до п. 21 Порядку висновків уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.