

**VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'****Medicinale: PREVYMIS (Letermovir)**

**Indicazione:** PREVYMIS è indicato per la profilassi della riattivazione e della malattia da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti sieropositivi per CMV riceventi [R+] trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

<b>BISOGNO TERAPEUTICO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	
<b>IMPORTANTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	
<b>MODERATO</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	<b>X</b>
<b>SCARSO</b>	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	
<b>ASSENTE</b>	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	
<p><b>Commento:</b></p> <p><i>Per la prevenzione della riattivazione dell'infezione da CMV dopo HSCT i farmaci antivirali anti-CMV di prima linea sono rappresentati da ganciclovir (indicato per la prevenzione della malattia da CMV in pazienti con immunosoppressione indotta da farmaci) e valganciclovir. Quest'ultimo non ha la specifica indicazione per la prevenzione della malattia da CMV nei soggetti sottoposti a trapianto di cellule staminali ematopoietiche, ma è inserito nell'elenco dei farmaci con uso consolidato erogabili a carico del SSN ai sensi della L. 648/96.</i></p> <p><i>I farmaci anti-CMV sono gravati da importante nefrotossicità e mielotossicità che ne limitano l'utilizzo in questo specifico setting.</i></p>		
<b>VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO</b>		
<b>MASSIMO</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
<b>IMPORTANTE</b>	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	<b>X</b>
<b>MODERATO</b>	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	

<b>SCARSO</b>	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>ASSENTE</b>	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
<b>Commento:</b> <i>Letemovir ha dimostrato un'efficacia superiore rispetto al placebo in termini di percentuale di soggetti con insorgenza di infezione da CMV clinicamente significativa entro la settimana 24 (37.5% vs 60.6%). L'efficacia è risultata coerentemente a favore di letermovir in tutti i sottogruppi, compresi quelli a basso e ad alto rischio di riattivazione del CMV, in regime di condizionamento e in regime immunosoppressivo concomitante. La maggior parte degli eventi di insuccesso della profilassi è rappresentata dalla necessità di iniziare una PET, per cui di fatto l'efficacia del farmaco sembra consistere anzitutto nel risparmio della PET, riducendo quindi il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali e evitando, anche grazie ad un profilo di sicurezza migliore, il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Rimangono invece delle incertezze in merito al reale impatto della profilassi con letermovir sulla mortalità. Il fatto che gli endpoint di mortalità fossero esclusivamente esploratori e che la differenza a 48 settimane non rimanga significativa tra i due bracci di trattamento non aiuta a chiarire questo specifico punto e permane un'incertezza in merito all'effettivo impatto sulla mortalità.</i>		
<b>QUALITA' DELLE PROVE (vedi tabella GRADE allegata )</b>		
<b>ALTA</b>		<b>X</b>
<b>MODERATA</b>		
<b>BASSA</b>		
<b>MOLTO BASSA</b>		
<b>Commento:</b> <i>Lo studio registrativo (P001) è uno studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo. Nel complesso la qualità delle prove è giudicata alta.</i>		
<b>GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'</b>		
<b>Riconoscimento dell'innovatività:</b> <i>In considerazione di un bisogno terapeutico moderato, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove alta, si ritiene di poter attribuire il requisito dell'innovatività.</i>		

**Domanda:** letermovir rispetto a placebo per la profilassi della riattivazione e dell'infezione da CMV nei HSCT

**Setting:** pazienti adulti CMV+ riceventi [R+] di trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche

**Bibliografia:** Marty FM et al. N Engl J Med 2017; CHMP Assessment Report [EMA/H/C/004536/0000]

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Letermovir	placebo	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Proporzione di soggetti con infezione clinicamente significativa di CMV a 24 settimane dal trapianto (follow up: 24 settimane; valutato con: %) <sup>a</sup>												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	122/325 (37.5%)	103/170 (60.6%)	<b>RR 0.62</b> (0.51 a 0.75)	<b>230 meno per 1.000</b> (da 151 meno a 297 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Proporzione di soggetti con infezione clinicamente significativa di CMV a 14 settimane dal trapianto (follow up: 14 settimane; valutato con: %) <sup>a</sup>												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	62/325 (19.1%)	85/170 (50.0%)	<b>RR 0.38</b> (0.29 a 0.50)	<b>310 meno per 1.000</b> (da 250 meno a 355 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tempo di insorgenza di un'infezione da CMV clinicamente significativa a 24 settimane (follow up: 24 settimane; valutato con: Stime di KM)												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	La stima di KM del tasso di infezione da CMV clinicamente significativa a 24 settimane era pari a 18.9% (95%CI, 14.4-23.5%) nel gruppo trattato con letermovir e a 44.3% (95%CI, 36.4-52.1%) nel gruppo placebo (P<0.001)			⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	
Proporzione di soggetti con "CMV end-organ disease" a 24 settimane dal trapianto (follow up: 24 settimane; valutato con: %)												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	5/325 (1.5%)	3/170 (1.8%)	<b>RR 0.87</b> (0.21 a 3.60)	<b>2 meno per 1.000</b> (da 14 meno a 46 più)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Proporzione di soggetti che iniziano la PET a 24 settimane dal trapianto (follow up: 24 settimane; valutato con: %)												
1 <sup>b</sup>	studi randomizzati	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	119/325 (36.6%)	101/170 (59.4%)	<b>RR 0.62</b> (0.51 a 0.75)	<b>226 meno per 1.000</b> (da 149 meno a 291 meno)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

### **Explanations**

- a.** L'infezione clinicamente significativa di CMV è stata definita come: comparsa di malattia da CMV con localizzazione d'organo, oppure inizio della PET anti-CMV, in relazione ad una documentata viremia di CMV (misurata dal laboratorio centrale) e alle condizioni cliniche del paziente.
- b.** Studio P001: Studio di fase 3, randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato con placebo. Lo studio P001 aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia di letermovir nella prevenzione dell'infezione da CMV clinicamente significativa alla 24esima settimana dopo il trapianto.