

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse CMV vireemia ennetav ravi maribaviiriga
Taotluse number	1497
Kuupäev	18.05.2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb uue teenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu retsidiveerunud või refraktaarse tsütomegaloviiruse (edaspidi *CMV*) ennetamiseks ja raviks (RHK-10 järgi B25) täiskasvanud patsientidele tüvirakkude ja soliidorganite siirdamise järgselt, kui esmavalik valgantsikloviiri või gantsikloviiriga on ebaõnnestunud või on nende kasutamisel tekkinud mitteaktsepteeritavad kõrvaltoimed.

Ravim Livtency (maribaviir) on alates 23.11.2021 USA-s FDA poolt heaks kiidetud, kuid sellel puudub Euroopa Komisjoni müügiluba, st ravimit pole Euroopa pädeva asutuse (EMA) poolt veel hinnatud. Tootja selgituste kohaselt on Euroopas müügiloo taotlemise protsessi alustatud. USA-s kinnitatud näidustuse¹ kohaselt kasutatakse maribaviiri täiskasvanutel ja lastel (12-aastased ja vanemad kaaluga vähemalt 35 kg), kellel on siirdamisjärgselt tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon või haigus, mis on refraktaarne gantsikloviirile, valgantsikloviirile, tsidofoviirile või foskarnetile.

Tsütomegaloviirus (CMV) on herpesviiruste sugukonda kuuluv DNA viirus, mis jääb pärast nakatumist organismi latentsel kujul püsima, kuid võib oportunistlikes tingimustes taasaktiveeruda. Viirus kandlus esineb 50–100% täiskasvanutest, kuid tervetel, normaalse immuunsüsteemiga inimestele viirusevastast ravi ei rakendata, sest sellel puudub kliiniline tähtsus. Immuunkomprimeeritudel (nt siirdatud elundite või -tüvirakkudega patsientidel) on viiruse reaktiveerumisest tulenev infektsioon ehk CMV vireemia ja tsütomegaloviirus haigus seotud oluliste siirdamisjärgsete komplikatsioonidega. On leitud, et allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise (HSCT) läbinud patsientidest reaktiveerub viirus ca 60-80% ning seropositiivsus on seotud siirdamisjärgse üldise elulemuse vähenemisega ning suurema haigestumisega transplantaat-peremehe vastase haigusesse (*graft versus host disease*). Siirdatud organitega patsientidel (SOT) alustatakse koheselt organsiirdamise järgselt CMV profülaktilist ravi (kestusega ~12-kuud). Tüvirakkude siirdamise järgselt profülaktilist ravi üldjuhul ei alustata, neid patsiente jälgitakse viiruskoopiate hulga suhtes, medikamentoosne ravi võetakse kasutusele viiruse reaktivatsiooni korral (*preemptive therapy*) või haigussümptomite esinemisel.

Taotletavat ravimit (maribaviiri) soovitakse kasutada nii HSCT kui ka SOT patsientidel CMV ennetuseks (reaktivatsiooni korral) või CMV raviks, kui esmavalik valgantsikloviiri või gantsikloviiriga on ebaõnnestunud või on nende kasutamisel tekkinud mitteaktsepteeritavad kõrvaltoimed.

Ravijuhistesse pole soovitusi taotletava toimeaine kasutamiseks veel kantud.

¹ <https://content.takeda.com/?contenttype=pi&product=liv&language=eng&country=usa&documentnumber=1>

Eestis on tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktikaks, ennetavaks raviks ja raviks kättesaadavad tervishoiuteenuste raames (Tabel 1):

- gantsikloviir (481R);
- valgantsikloviir (482R);
- foskarnet (483R) - juhul kui ravi 482R ja 481R on ebaõnnestunud või vastunäidustatud.

Soodusravimite loetelu kaudu on 50% soodusmääruga kättesaadavad ka valatsikloviiri 500mg ja 1000mg sisaldavad preparaadid (näidustatud kasutamiseks suurte siseorganite transplantatsiooni järgselt).

Tabel 1. CMV ravimiteenuste ja soodusravimite kasutamise statistika 2021.a

Ravimiteenus		Isikuid	EHK kulu, EUR
481R	gantsikloviir	60	52 358
482R	valgantsikloviir	100	63 290
483R	foskarnet	4	19 403
KOKKU		129	135 053

Taotletavat ravimit on uuritud III-faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud disainiga kliinilises uuringus (**SOLSTICE**, NCT02931539) siirdatud soliidorganite (SOT) ja tüvirakkudega (HSCT) patsientidel, kellel oli tuvastatud CMV infektsioon (verest ≥ 2730 IU/ml või plasmast ≥ 910 IU/ml) ja kes olid seejuures refraktaarsed esimese rea ravile (gantsükloviir, valgantsikloviir, foskarneti või tsidofoviir). Maribaviiri võrreldi uurija määratud kontrollravi grupiga, kus patsiendid said ravi kas (val)gantsikloviiri, foskarneti või tsidofoviiriga. Eestis pole tsidofoviir kasutusel. Uuringusse kaasatud patsiendid (n=352) randomiseeriti suhtes 2:1, maribaviiri sai neist 253 ja uurija valitud ravi 117 patsienti (keskmine vanus uuringus oli 53a). Uuringus osalenud patsiendid stratifitseeriti transplantatsiooni tüübi järgi (HSCT - 40% ja SOT - 60%, millest neerud 52%, kopsud 28%, süda 10% ning muu 10%) ja uuringu alguses tuvastatud CMV DNA tasemete järgi. Patsientidele manustati maribaviiri 400mg (kaks korda päevas) või uurija valitud ravimit (kaheksa nädala jooksul). Ravikuuri lõppedes jälgiti patsiente edasi 12-nädalase *follow-up* perioodi jooksul (jälgimisaeg uuringus kokku 16-nädalat ehk 4-kuud). Võrdlusravi rühmas oli uurija poolt valitud kasutatavaimaks ravimiks foskarnet (41%).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kinnitatud tsütomegaloviiruse kliirens $< \text{LLOQ}$ (st < 137 IU/mL). Esmase tulemusnäitaja saavutas maribaviiri rühmast 56% ja võrdlusrühmas 24% patsientidest (korrigeeritud rühmade erinevus **32,8%** (**95% CI: 22,8-42,7**; **p<0,001**). Siirdamistüübi järgi polnud tulemusnäitaja määras erinevust. Tulemus loeti saavutatuks kui vähemalt kahes järjestikus proovis, mis olid võetud 5 päevase vahega, oli CMV DNA $< \text{LLOQ}$ (st < 137 IU/mL).

Teise tulemusnäitaja moodustas CMV DNA $< \text{LLOQ}$ ja CMV infektsiooni sümptomite kontroll² (8. uuringunädala lõpus ja selle efekti säilimine 16. nädalaks), mille korrigeeritud erinevus rühmade vahel leiti olevat **9,5%** (**95% CI: 2,02-16,88**; **p=0,01**). Kõrvaltoimete määra osas puudus ravirühmade vahel erinevus, kuid maribaviiri seostati ägeda neerukahjustusega väiksemal määral kui foskarneti (8,5% vs 25,3%) ning ka väiksemal määral neutropeeniaga kui (val)gantsikloviiri (9,4% vs 33,9%).

² defineeritud kui koeinvasiivse haiguse või CMV sündroomi lahenedamine või paranemine sümptomitega patsientidele või uute sümptomite puudumine algtasemel asümptomaatilised patsientidel.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja esindaja andmetel on maribaviiri hind haiglaapteegile 200mgN8 - [REDACTED] eurot ja 200mg N56 - [REDACTED] eurot (ühe 200mg tableti hind seega [REDACTED] eurot olenemata pakendi suurusest). FDA kinnitatud ravimi omaduste kokkuvõtte ja uuringu SOLSTICE kohaselt kasutatakse maribaviiri suukaudselt 400mg kaks korda päevas (st 800mg päevas ehk 4 tabletti päevas) kaheksa nädala jooksul (ravikuuris kokku 224 tabletti). Sellest johtuvalt kujuneb patsiendi ravipäeva maksumuseks [REDACTED] eurot ning ravikuuri (kokku 56p) maksumuseks [REDACTED] eurot. Kooskasutamisel teiste ravimitega tuleb maribaviiri doosi tõsta:

- karbamasepiiniga: doosi tõsta 800mg-ni 2x päevas (ehk 1600mg, st 8 tbl päevas) – ravikuuri maksumus [REDACTED] eurot
- fenobarbitaali või fenütoiiniga: doosi tõsta 1200mg-ni 2x päevas (ehk 2400mg, st 12 tbl päevas) – ravikuuri maksumus [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
Ühendkuningriik (NICE)³ taotlus on hindamisel, eeldatav aeg september 2022.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassale on esitatud kulutõhususe analüüs (Markovi mudel), mis võrdleb maribaviiri SOT ja HSCT kohortides foskarnetiga (ravi saanud patsientidest moodustab SOT kohort 20% ning HSCT kohort 80%). Esitatud majandusanalüüs põhineb peamiselt uuringu SOLSTICE andmestikul. Mudelis vaadeldakse patsiente kahel perioodil: 0-12 kuud (kaasatud tervisestaadiumid: kliiniliselt oluline CMV infektsioon, mitteoluline CMV infektsioon ja surm) ning ≥ 12 kuud (kaasatud tervisestaadiumid: elus/surnud). Taustal kohaldatakse UK üldsuse riski ning transplantaatspetsiifilist lisariski. **Tootja esitatud analüüsi kohaselt (ajahorisont 47a, 5% diskonteerimismäär) on maribaviiri täiendkulutõhususe määr Eestis:**

- ITT (HSCT+SOT) ICER_{QALY} 4 935 eurot (võidetaks 0,24 QALY);
 - SOT ICER_{QALY} 1 211 eurot (võidetakse 0,347 QALY);
 - HSCT ICER_{QALY} 6 452 eurot (võidetakse 0,213 QALY).

EHK on tuvastanud esitatud majandusanalüüsis järgmised piirangud.

- Esitatud majandusanalüüsis kasutatakse nii HSCT kui ka SOT kohordis võrdlusravina foskarneti. Haigekassa hinnangul ei ole SOT kohordis (vähemalt siirdatud neerudega patsientidel, s.o. ~ 85% sellest kohordist) õige võrrelda taotletava ravimi kulusid-kasusid foskarnetiga, kuivõrd tegemist on nefrotoksilise preparaadiga. Eestis pole neerusiirikuga patsientidel ka foskarneti kasutatud. Seetõttu alandas haigekassa foskarneti kasutust mudeli SOT kohordis (langetas 15%-ni). Neil patsientidel on võimalik kasutada valatsikloviiri, kuid viimane pole kaasatud analüüsi.
- Majandusanalüüsis rakendatakse foskarneti kuluna 28-päevase ravi kohta 15 241 eurot (skeemist 60 mg/kg, iga 8h järel). Kinnitatud raviskeemi kohaselt lähtub foskarneti raviskeem induktsioon ja säilitusannusest (ravi kestus kokku 28p). Arvestades foskarneti hinda rakendas haigekassa foskarneti kuluna 8 908 eurot (skeemist 60mg/kg 2x päevas 2 nädala jooksul ja seejärel ravi säilitusannuses 90mg/kg 1x päevas 2 nädala jooksul, mis on võetud alusandmeteks ka teenuse 483R välja töötamisel).

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10692>

- Esitatud analüüs ei arvesta haigestumisega transplantaat-peremehe vastase haiguse (*graft versus host disease, GvHD*). Tootja selgituste kohaselt pole CMV ja GvHD seos piisavalt tõendatud. Haigekassa hinnangul pole tõendatud, et CMV viirus kandlus aitaks GvHD väljakujunemist ennetada, mistõttu ei ole õige neid riske ja kulusid analüüsist välja jätta. Seetõttu pani haigekassa majandusanalüüsi arvestama ka GvHD seotud riski ja kulusid (vastav võimalus oli mudelis selleks loodud).

Haigekassa kordusanalüüsi tulemusel on maribaviiri kulutõhusus r/r CMV ennetuses ja ravis teise valiku ravimina:

- ITT (HSCT+SOT) ICER_{QALY} 147 710 eurot (võidetakse 0,237 QALY)
 - HSCT patsientidel ICER_{QALY} 133 428 eurot (võidetakse 0,21 QALY)
 - SOT patsientidel ICER_{QALY} 184 070 eurot (võidetakse 0,335 QALY)

Eeltoodust on maribaviiri kulutõhusus taotletavate patsientide segmentides äärmiselt ebasoodne.

Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

3.3. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul vajab igal aastal maribaviiri ravi 6 isikut, kellest 2 võiksid vajada ka täiendavat ravikuuri (s.o. 30%). Selline prognoos on kujunenud taotleja selgituste kohaselt kliinilisest praktikast lähtudes, arvestades, et foskarneti, kui senise teise valiku ravimit on kasutatud viimase 6 aasta jooksul kokku 40 juhul ehk keskmiselt 6 patsiendil aastas. Taotleja viitab, et nendel juhtudel oli esmavaliku ravi patsiendile vastunäidustatud (2 juhtu) või selle kasutamisel ilmnisid kõrvaltoimed (38 juhtu), mistõttu tuli kasutusele võtta teise rea preparaat (foskarnet). Meditsiinilise hindaja leiab, et ligikaudne maribaviiri kasutuse prognoos võiks esimesel aastal olla 10 patsienti ning igal järgneval aastal 20% enam. Haigekassa märgib patsientide prognoosi kohta järgmist:

- **SOT:** taotleja esitatud patsientide prognoos põhineb foskarneti kasutusandmetel ning haigekassale esitatud täiendavate selgituste kohaselt ei ole SOT subgrups patsientidel foskarneti kasutatud. Meditsiiniline hindaja kirjeldab, et SOT patsientidel alustatakse koheselt profülaktilises annuses CMV ravi (3-12 kuud valgantsikloviiri või gantsikloviiriga), läbilöögiinfektsiooni korral rakendatakse neile ravidoosi. Võimalik on kasutada ka foskarneti, kuid teadaolevalt on see nefrotoksiline^{4,5}, mistõttu pole see suuremale osale SOT patsientidest sobilik (ca 85% siirdatud elunditest on neerud). Seega, kuna taotleja on lähtunud patsientide arvu prognoosil foskarneti kasutusest, mida pole selles segmendis kasutatud ja mis on suuremale osale ka mitesobilik, on maribaviiri vajavate SOT patsientide arv teadmata.
- **HSCT:** prognoos tüvirakkude siirdamisjärgselt maribaviiri vajavate patsientide arvu osas on haigekassa hinnangul mõnevõrra ebakindel. Kuigi taotleja selgitab, et valgantsikloviir ja gantsikloviir on sarnase mehhanismiga ravimid ning mõlemat neist samal patsiendil ei kasutata, siis haigekassale esitatud raviarvete statistika seda väidet ei toeta, kuna vähemalt 31 HSCT patsiendil on kasutatud teenust 481R kui ka 482R (aasta 2021). Seega võib maribaviiri kättesaadavuse tingimustes ka HSCT kohordis olla patsiente mõnevõrra enam.
- **Kordusravi vajadus:** taotleja leiab, et ca 30% maribaviiri saanud patsientidest vajaks sellega ka korduskuuri. Meditsiiniline hindaja toob välja, et kliinilises praktikas võib ette

⁴ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2554731/>

⁵ <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/174#gref>

tulla, et ravikuuri lõppedes tekib uus episood ja teised ravimid pole koostoitete või kõrvaltoimete tõttu kasutatavad, kuid maribaviiri osas puuduvad kordusravi kohta efektiivsusandmed.

Kokkuvõtvalt on maribaviiri vajavate SOT patsientide arv teadmata ning HSCT osas prognoos ebakindel. Ravimi rahastamisest tulenev lisakulu välja toodud tabelites 2 ja 3.

Tabel 2		Induktsioon (päevas)	Säilitusravi (päevas)	Ravi kestus (päeva)	EHK kulu (EUR)
foskarnet		60mg/kg* 2x	90mg/kg* 1x	28	8 908
valatsikloviir		2000mg 4x p		90	527,76
maribaviir		800mg p		56	
LISAKULU (patsiendi kohta)	HSCT				
	SOT			neer	
				muu siirik	

* 75 kg kehakaaluga patsient

Tabel 3	I aasta	II aasta*	III aasta*
HSCT	6	7	9
Korduskuur	2	3	4
LISAKULU, EUR			
SOT	teadmata		
LISAKULU, EUR	teadmata		

* iga-aastane juurdekasv 20% (HSCT ja SOT siirdamiste arvu kasvust)

3.4. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

3.5. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

3.6. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks. Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Teenus on näidustatud siirdatud tüvirakkudega (HSCT) ja siirdatud soliidorganiga (SOT) refraktaarsele või retsidiiveerunud CMV vireemiaga patsiendile, kelle eelnev ravi tümidiini analoogi valgantsükloviiri (teenus 481R) või gantsükloviiriga (teenus 482R) on ebaõnnestunud. See tähendab pole saavutatud CMV vireemia alanemist 14-päevase või pikema raviperioodi jooksul ja kahel mõõtmisel (võetuna vähemalt 1 päevase vahega) on tuvastatav CMV DNA verest ≥ 2730 IU/ml või plasmast ≥ 910 IU/ml. Ravi maribaviiriga kestab maksimaalselt 56-päeva.

4. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse CMV viiremia ennetav ravi maribaviiriga	Patsiendile, kelle eelnev ravi tümidiini analoogi valgantsükloviiri (teenus 481R) või gantsükloviiriga (teenus 482R) on ebaõnnestunud
Ettepaneku esitaja	Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing	
Teenuse alternatiivid	Sõltuvalt transplantatsiooni tüübist: <ul style="list-style-type: none"> • HSCT korral – foskarnet (teenus 483R) • SOT (neerud) – valatsükloviir • SOT (muud paikmed) - foskarnet 	SOT patsientidel ei ole foskarneti Eestis seni kasutatud
Kulutõhusus	HSCT: ICER _{QALY} 133 428 eurot (võidetakse 0,21 QALY) SOT: ICER _{QALY} 184 070 eurot (võidetakse 0,335 QALY)	Mõlemas kohordis äärmiselt ebasoodne.
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	patsientide arv Eestis (taotleja hinnangul): <ul style="list-style-type: none"> • HSCT- 6 pt aastas • SOT- teadmata 	Iga-aastane juurdekasv ca 20% (siirdamiste arvu suurenemisest)
	Maksimaalselt 56 päeva	
Teenuse piirhind	Hetkel ei hinnata.	
Kohaldamise tingimused	Teenus on näidustatud siirdatud tüvirakkudega (HSCT) ja siirdatud soliidorganiga (SOT) refraktaarsele või retsidiveerunud CMV viiremiaga patsiendile, kelle eelnev ravi tümidiini analoogi valgantsükloviiri (teenus 481R) või gantsükloviiriga (teenus 482R) on ebaõnnestunud. See tähendab pole saavutatud CMV viiremia alanemist 14-päevase või pikema raviperioodi jooksul ja kahel mõõtmisel (võetuna vähemalt 1 päevase vahega) on tuvastatav CMV DNA verest ≥ 2730 IU/ml või plasmast ≥ 910 IU/ml. Ravi maribaviiriga kestab maksimaalselt 56-päeva.	Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühinguga
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	<ul style="list-style-type: none"> • HSCT - [redacted] eurot • SOT- teadmata (1 pt kohta sõltuvalt siirikust [redacted] eurot)	<ul style="list-style-type: none"> • Esineb ka kordusravi vajadus (taotleja hinnangul 30%)
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse uue tervishoiuteenuse lisamist CMV ennetamiseks ja raviks r/r täiskasvanud patsientidele SOT ja HSCT järgselt, kui esmavaliku preparaat on ebaõnnestunud või esineb sellega mitteaktsepteeritavad kõrvaltoimed. Taotletav ravim maribaviir on USA-s FDA poolt heaks kiidetud, kuid sellel puudub Euroopa Komisjoni müügiluba, st ravimit pole Euroopa pädeva asutuse (EMA) poolt veel hinnatud. Ravijuhistesse pole soovitusi taotletava toimeaine kasutamiseks veel kantud. Maribaviiri efektiivsust on r/r CMV ravits teise rea ravimina uuritud III-faasi avatud disainiga uuringu käigus SOT ja HSCT patsientidel (jälgimisandmed 16-nädala kohta). Uuringu esmase tulemusnäitaja (CMV DNA < LLOQ) 8 ravinädala järel saavutas maribaviiri rühmas 56% ning võrdlusrühmast 24% (korregeeritud rühmade erinevus 32,8% (95% CI: 22,8-42,7)). Haigekassale pakutud hinnaga maksab 8. nädalane ravikuur maribaviiriga ravikindlustusele patsiendi kohta [redacted] eurot (erandlikel juhtudel, st kooskasutamisel epileptilise ravimitega kuni [redacted] tulenevalt ravidoosi tõstmise vajadusest). Ravimi kulutõhusus on äärmiselt ebasoodne: HSCT puhul ICER _{QALY} 133 428 eurot (võidetakse 0,21 QALY) ning SOT puhul: ICER _{QALY} 184 070 eurot (võidetakse 0,335 QALY). Taotleja hinnangul vajab maribaviiri Eestis igal aastal 6 patsienti (prognoos lähtub senisest foskarneti kasutusest). Foskarneti pole SOT patsientidel Eestis kasutatud, seega on taotluseluste SOT patsientide arv, kes maribaviiri vajaks teadmata (taotleja prognoos väljendab HSCT patsientide arvu). Maribaviiri rahastamisest tõuseks ravikindlustusele lisakulu HSCT kohordist [redacted] eurot ning SOT kohordist on see näitaja teadmata (sõltuvalt teadmata patsientide arvust).	