

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika letermoviriga
<b>Taotluse number</b>	1427
<b>Kuupäev</b>	Mai 2020

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb uue teenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse eesmärk oleks tsütomegaloviirus (CMV) infektsiooni profülaktika CMV positiivsetel retsipientidel allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt.

Tsütomegaloviirus infektsioon (CMV vireemia) ja tsütomegaloviirus haigus on olulised allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgsed komplikatsioonid. Retcipientide CMV seropositiivsus on seotud siirdamisjärgse üldise elulemuse vähenemisega. CMV infektsiooni profülaktika on täna võimalik ravimitega valgantsikloviir ja gantsikloviir (vähendavad CMV infektsiooni ja -haiguse teket), kuid mõju mõõdetavatele kliinilistele tulemitele (üldine elulemus) on vähene. CMV vastastel ravimitel ((val)gantsikloviir, foskarnet ja cidofovir) on kliiniliselt olulised kõrvaltoimed (netropeenia, trombotsütopeenia, neerufunktsiooni langus, elektrolüütide tasakaaluhäired, vereloome supressioon), mistõttu neid ravimeid enamasti profülaktikaks ei kasutata. CMV positiivseid retsipiente ja neid CMV negatiivseid retsipiente, kellele siiratud rakud pärinevad CMV positiivselt doonorilt jälgitakse CMV viiruskoopiate hulga suhtes ning CMV reaktivatsiooni korral kasutatakse ennetavat ravi valgantsikloviiri, gantsikloviiri või foskarnetiga. Nimetatud ravimitel on väga olulised kõrvaltoimed, mis raskendavad nende kasutamist, ja võivad viia eluohtlike komplikatsioonide tekkeni.

Taotletaval letermoviiril puuduvad vereloome tüvirakkude siirdamise kontekstis olulised kõrvaltoimed, mistõttu CMV infektsiooni profülaktika letermoviiriga võimaldab vähendada ennetavat ravi (val)gantsikloviiri ja/või foskarnetiga.

Taotleja on esitanud ühe võrdlusuuringu tulemused (kaks publikatsiooni), milles CMV positiivsetel patsientidel (570 patsienti) on võrreldud 14 nädalat kestvat CMV profülaktikat letermoviiriga selle puudumisega (platseebo). Patsiendid randomiseeriti vastavalt suhtega 2:1. Esmase tulemusnäitajana jälgiti kliiniliselt olulise CMV infektsiooni teket ning surevust mistahes põhjusel. Esmase tulemusnäitajana defineeritud sündmus tekkis 24 nädala jooksul peale siirdamist 37,5% letermoviiri ja 60,6% platseeborühma patsientidest. Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 16,0% letermoviiri ja 40,0% platseeborühma patsientidest. Ükskõik millisel põhjusel surevus 48 nädalaks oli 20,9% (95% CI, 16.2 - 25.6) letermoviiri rühmas ning 25,5% (95% CI, 18.6 - 32.5) platseeborühmas (P = 0.12). *Post hoc* analüüsis vaadeldi eraldi ka 495 patsienti, kellel ei tuvastatud randomiseerimise hetkel CMV DNA-d. Mistahes põhjusel surma esines 48 nädala jooksul pärast randomiseerimist letermoviiri rühmas 23,8% (95% CI, 19.1–28.5%) võrrelduna platseebo rühmas 27,6%; (95% CI, 20.8–34.4%) (2-poolne log-rank test, P = 0.21).

NCCN ravijuhised<sup>1</sup> NCCN juhendis on letermoviirile antud A2 soovitus, s.o. madalama taseme tõenduspõhisusele tuginevalt on NCCN **konsensus, et sekkumine on asjakohane** (*Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate*).

ECIL<sup>2</sup> (European Conference on Infections in Leukaemia), 2019, soovitus tasemega AI

### 1.2. Taotletav teenus

Letermoviiri raviskeem on 240 mg või 480 mg üks kord ööpäevas 100 päeva jooksul pärast tüvirakkude siirdamist. Tsüklosporiiniga koostarvitamisel on annus 240 mg ööpäevas. Eestis saavad kõik patsiendid immuunsupressiooniks tsüklosporiini, mistõttu on eestis kohane väiksem letermoviiri annus.

Profülaktikat võib alustada transplantatsiooni päeval, kuid mitte hiljem kui 28 päeva pärast transplantatsiooni. Ravimi omaduse kokkuvõttes on profülaktika kestuseks kuni 100 päeva pärast siirdamist, kuid on lubatud ka kasutamine kauem patsientidel, kellel on suur risk CMV hiliseks reaktivatsiooniks.

### 1.3. Alternatiiv

Alternatiiv on patsiendi monitoorimine CMV reaktivatsiooni suhtes.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Eesti tingimustes oleks letermoviiri annus 240 mg üks kord päevas 100 päeva jooksul. Müügiloahoidja on esitanud järgmised hinnad koos konfidentsiaalse tagasimaksepakkumisega.

	Hulgihind haiglale koos 9% käibe- maksuga
<b>Ravimi avalik hind Eesti Haigekassa teenuskoodides</b>	
Prevymis 240mg Tabs N28	5075,73
Prevymis 480mg Tabs N28	10144,49
<b>Eesti Haigekassa kulu peale XXX% konfidentsiaalset tagasimakset</b>	
Prevymis 240mg Tabs N28	XXX
Prevymis 480mg Tabs N28	XXX

Seega oleks ühe patsiendi ravi maksumus nominaalse ravikestuse puhul XXX €

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE<sup>3</sup> leidis, et letermoviir vähendab võrreldes platseeboga kliiniliselt olulisi CMV infektsioone pärast siirdamist ning seeläbi vajadust ennetava ravi järele. Samas märgiti, et kuigi letermoviir vähendas oluliselt mistahes põhjusel suremust 24 nädala möödudes pärast siirdamist, ei ole 48 nädala pärast see erinevus enam statistiliselt oluline. Tõenäoliseks keskmiseks ravi pikkuseks peeti 83 päeva. Täiendkulutõhususe määraks leiti 24 269 £/QALY. Hinnangus ei avaldata, kui suur on oletatav kliinilise kasu ulatus. Samuti pole täpsustatud ajahorisondi pikkust aastates (eluaegne).

Kanadas<sup>4</sup> leiti, et suur määramatus on letermoviiri kasuga suremuse osas. Täiendkulutõhususe määraks leiti eluaegse ajahorisondiga (28 aastat) 51 052 \$/QALY (tootja poolt esitati 27 990 \$/QALY), elulemuskasuks 0,30 QALY (tootja poolt esitatud 0,52 QALY) ning konfidentsiaalse hinnakokkuleppe alusel soovitatakse letermoviiri kasutada. Keskmiseks ravi pikkuseks letermoviiriga hinnati 70 päeva.

Austraalia<sup>5</sup> otsustas letermoviiri mitte rahastada. Hinnangus leiti, et statistiliselt oluliselt madalam CMV-ga seotud suremus letermoviiri rühmas võrreldes platseeboga ei oma tähtsust, kuna see on vaid üks osa suremusest ning ei peegelda letermoviiri kasutamise täielikku mõju suremusele. Märgiti, et *post hoc* analüüs, mis hõlmas surmasid mistahes põhjusel, ei näidanud, et letermoviir mõjutaks suremust läbi oma mõju CMV infektsioonile. Samuti täheldati, et kui uuringu kestel ära kadunud patsiendid analüüsist välja jätta, ei oma letermoviir mõju ka hospitaliseerimise mahule. Seega tugineb letermoviiri kasu suuresti ennetava ravi vajaduse vähendamisel (vastavalt 58,5 vs 60,4 päeva). Sõltuvalt tegelikust ravi kestusest letermoviiriga (taotleja eeldatud 78 päeva vs ette nähtud nominaalne ravi pikkus 100 päeva) kujunes taotleja esitatud mudelis täiendkulutõhususe määraks 15 000 – 45 000 \$/QALY. PBAC pidas 78 päeva alaläviseks ning kogu analüüsi vaieldava üldelulemuskasu tõttu liialt ebakindlaks

Šotimaa<sup>6</sup> aktsepteerib letermoviiri kui ultra-orbravimi puhul selle kasutamist CMV positiivsetel patsientidel. SMC leidis, et letermoviir toob kaasa tervisekasu 0,41 QALY võrreldes standardraviga. Taotleja esitatud baastsenaariumi ajahorisont oli 10 aastat ning leitud kliiniline kasu oli seejuures 0,31 QALY. Erinevate tundlikkusanalüüside puhul kõikus tulemus 0,04 QALY (1-aastane ajahorisont) ja 0,5 QALY (suremuse tõus 50% võrreldes mudelis eeldatuga) vahel.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on viidanud Euroopa raviameti poolt letermoviirile omistatud orbravimi staatusele ning palus vastavalt haruldaste haiguste ravimite menetlemises tehtavatele erisustele arvestada Ühendkuningriigi NICE hinnangus toodut. Kuna NICE ei ole avaldanud oma leitud tulemuste arvutuskäike ega mitmeid olulisi tulemeid (vt. p. 3.1.), ei saa haigekassa piirduda oma seisukoha kujundamisel pelgalt NICE hinnangus toodud arutluskäigu ning lõppjärelustega.

Erinevad riigid on lähenenud letermoviiri hindamisele erinevalt. Ajahorisondina on aktsepteeritud 10-28 aastat, ning kliinilise kasu ulatusena on Šotimaa ja Kanada leidnud olevat 0,3 QALY. Tõenäoliseks ravi kestuseks 70 päeva (Kanada) kuni 83 päeva (Ühendkuningriik).

Kui võtta ravikestuse aluseks Ühendkuningriigis leitud 83 päeva, Šotimaa ja Kanada aktsepteeritud 0,3 lisanduvat QALY ning ravimi müügiiloahoidja konfidentsiaalset hinnapakumist haigekassale, kujuneb täiendkulu tõhususe määraks XXX €/QALY.

Kui võtta eeskujuks Austraalia hinnang, tuleks ennekõike kaaluda, kas ravimist saadav üldelulemuskasu on piisavalt tõendatud, et ravimile usaldusväärset kliinilise kasu ulatust omistada.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks ravivajaduseks igal aastal ligikaudu 15 patsienti. Ühe patsiendi ravi letermoviiriga maksab sõltuvalt ravi kestusest (83-100 päeva) XXX €. 15 patsiendi ravi maksaks 212 000 – 256 000 €

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

##### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

#### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika letermoviriga	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Alternatiiv on patsiendi monitoorimine CMV reaktivatsiooni suhtes	
<b>Kulutõhusus</b>	XXX €/QALY.	Kalkulatsiooni alusandmetes on eeldatud, et ravim toob kaasa üldelulemuskasu, mis alusuuringu põhjal ei olnud statistiliselt oluline
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 15 patsienti	
	1500	Arvestuslik ühik on 1 ravipäev
<b>Teenuse piirhind</b>	170,64 €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	CMV seroposiivsed patsiendid pärast allogeenset

		vereloometüvirakkude siirdamist.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	212 000 – 256 000 €	Mõningal määral väheneb ennetav ravi gantsükloviiri ja valgantsükloviiriga
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse profülaktilist ravi letermoviiriga tsütomegaloviiruse vastu CMV positiivsetel haigetel, kellel on teostatud allogeenne vereloometüvirakkude siirdamine. Ravim vähendab CMV infektsioonide teket, mis peaks vähendama patsientide suremust. Uuringupopulatsiooni elulemuskasu ei ole statistiliselt tõendatud	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf)

<sup>2</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309919301070?via%3Dihub>

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta591/resources/letermovir-for-preventing-cytomegalovirus-disease-after-a-stem-cell-transplant-pdf-82607258698693>

<sup>4</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0545\\_cdr\\_complete\\_Prevymis\\_June\\_22\\_2018.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0545_cdr_complete_Prevymis_June_22_2018.pdf)

<sup>5</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/letermovir-psd-march-2019.pdf>

<sup>6</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4222/letermovir-prevymis-final-june-2018-amended-30119-for-website.pdf>