

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Retsidiveerunud või refraktaarse (tsütomegaloviiruse) CMV vireemia ennetav ravi maribaviiriga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1497
Kuupäev	26.04.2022

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Maribaviir on näidustatud retsidiveeruva või refraktaarse tsütomegaloviiruse (CMV) reaktivatsiooni ennetavaks ja CMV haiguse raviks vereloome tüvirakkude või elundite siirdamise järgselt, kui ennetav ravi valgantsikloviiriga ja gantsikloviiriga või foskarnetiga on ebaõnnestunud või on tekkinud mitteaktsepteeritavad kõrvaltoimed.

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused on Eesti oludes õiged ja põhjendatud. Valgantsikloviiri ja gantsikloviiri kõrvale on lisatud ka foskarnet, mida taotleja on taotluses ka ühe ravivõimalusena välja toonud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Tsütomegaloviiruse (CMV) infektsioon ja selle poolt põhjustatud haigus on olulised vereloome tüvirakkude ja elundite siirdamisjärgsed komplikatsioonid olles ka oluliseks suremuse põhjustajaks. Optimaalne ennetamine ja ravi annavad kokkuvõttes parima ravitulemuse. Kliiniline pilt varieerub asümptomaatilisest CMV vireemiast CMV sündroomini, mis avaldub palaviku, üldise halva enesetunde, leukopeenia, trombotsütopeenia ja hepatiidina või ägeda haigusena (nt koliit, retiniit, pneumoniit jne).¹

Suukaudne valgantsikloviir ja intravenoosselt manustatav gantsikloviir on profülaktiliselt ja raviks sagedamini kasutatavad preparaadid. Nende kõrvaltoimena võib tekkida leukopeenia või neutropeenia. Seda eriti kasutades samaaegselt teiste ravimitega, millele pole transplantatsioonijärgselt alternatiive. Samuti on olulised kõrvaltoimed foskarnetil või tsidofoviiril (nefrotoksilisus, müelosupressioon, elektrolüütide tasakaalu häired). Samuti võib probleemiks osutada resistentsus antiviraalsete ravimite suhtes. Mõningatel hinnangutel isegi nt kuni 20% valgantsikloviiri suhtes, mis on seotud mutatsioonidest UL97-s ja UL54-s, mis kodeerivad vastavalt kinaase ja polümeraase.^{1,2}

Üldjuhul kasutatakse vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt CMV reaktivatsiooni jälgimistaktikat, et vältida kõrvaltoimete teket (eelkõige müelosupressiooni ja nefrotoksilisust). Elundite siirdamise järgselt on kasutusel universaalne profülaktika valgantsikloviiriga kestusega 3-12 kuud sõltuvalt siirdatud elundist või CMV seroloogilisest staatusest.²

Taotluses toodud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotleja on esitanud maribaviiri kolmanda faasi avatud randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed (ClinicalTrials.gov number, NCT02931539 (SOLSTICE)). Tegemist on häid kliinilisi tavasid järginud uuringuga. Hetkel on uuringust publitseeritud üks artikkel, mida ka taotleja on aluseks võtnud.³

Robin KA et al. Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2021;, ciab988.

Uuringus analüüsiti maribaviiri efektiivsust ja ohutust CMV vireemiaga (CMV DNA plasmas >910 IU/ml või kõrgem) >12 aastastel patsientidel, kellel oli teostatud vereloome tüvirakkude siirdamine või elundisiirdamine ja kes olid refraktaarsed viimati manustatud CMV vastasele ravimile (defineeritud kui >1 log₁₀ CMV vireemia mittealanemine 14 päevase või pikema viirusvastase raviga). Kaasati ka teadaoleva resistentsusega patsiendid, kes vastasid refraktaarsuse kriteeriumitele. Skriiniti kokku 415 patsienti, kellest randomiseeriti 352 vahekorras 2:1 maribaviiri (235 patsienti) või uurija poolt määratud ravi rühma (117 patsienti) (kontrollrühm). Uurija poolt määratud ravi (IAT) oli valgantsikloviir, gantsikloviir, foskarnet või tsidofoviir. Kontrollrühmas kasutati foskarneti 40,5%, gantsikloviiri 24,1%, valgantsikloviiri 24,1%, tsidofoviiri 5,2% ja nende kombinatsioone 6%-l patsientidest. Uuritavatest 40,1% kuulusid vereloome tüviraku ja 59,9 elundisiirdamise gruppi. Maribaviiri (400mg 2 korda päevas) po või IAT ravi kestus oli 8 nädalat, millele järgnes 12-nädalane jälgimisperiood. 3.-7.- ravinädalal võisid kontrollrühma patsiendid (18,8%) saada maribaviiri, kui senine ravim oli ebaefektiivne või sobimatu kõrvaltoimete tõttu.

Esmane tulemusnäitaja oli CMV vireemia taandumine (plasma CMV DNA <137 IU/ml) 2 järgnevas vähemalt 5-päevase vahega antud analüüsis 8. ravinädala lõpuks. Uuringuravimi rühmas saavutati oodatud tulemus 55,7% juhtudest versus 23,9% kontrollrühmas (korrigeeritud erinevus 32,8%, 95%-usaldusintervall: 22,80-42,74%; p<0,001).

Teisene tulemusnäitaja oli CMV vireemia taandumine ja sümptomite kontroll 8. ravinädala lõpuks ja ravitulemuse püsimine 16. nädala lõpuni. Uuringuravimi rühmas püsis ravitulemus 18,7% versus 10,3% kontrollrühmas (korrigeeritud erinevus 9,5%, 95%-usaldusintervall: 2,02-16,88%; p=0,01).

Kokkuvõtvalt oli maribaviir CMV vireemia taandumises ja ka sümptomite kontrollis parem kui kontrollrühmas kasutatud ravimitel.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud ohutuse kohta maribaviiri kolmanda faasi randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed, kus on võrreldud maribaviiri ja kontrollrühma ravimite kõrvaltoimeid. Vähemalt 1 kõrvaltoime registreeriti 97,4% maribaviiri ja 91,4% kontrollrühma patsientidest. Ravikatkestusi oli vähem maribaviiri rühmas (13,2%) kui kontrollrühmas (31,9%).

Uuringuravimi puhul oli sagedasim kõrvaltoime düseguusia (37,2% vs 3,4%), mida hinnati leebeks ning mis taandus ravi ajal või vahetult peale ravi lõppu. Kontrollrühmas oli sagedasim kõrvaltoime neutropeenia (maribaviir 9,4% versus 22,4%), mida esines sagedamini (val)gantsikloviiri saanutel.

Teistest toodud kõrvaltoimetest nagu iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus olulist erinevust ei olnud. Raviga seotud kõrvaltoimetest esines maribaviiri rühmas neutropeeniat oluliselt

vähem kui valgantsikloviiri või gantsikloviiri saanutel (1,7% versus 25%) ning ägedat neerufunktsiooni langust vähem kui foskarneti saanutel (1,7% versus 19,1%).

Raviga seotud surmajuhte oli 1 maribaviiri rühmas, mille põhjuseks arvati südame rütmihäiret seoses koostoitmetega (QT-aja pikenemine) ning 1 kontrollrühmas (febriilne neutropeenia, pneumoonia ja tuberkuloos), mille teket hinnati seotuks valgantsikoviiriga.³

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tõenduspõhiseid andmeid on avaldatud ainult kliinilistes uuringutes ja taotleja ei ole neid eraldi esitanud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses toodud alternatiivid on hetkel tervishoiuteenuste loetellu kuuluvate ravimite näol kohased ning on käsitletavad tavapraktikana. Taotletav teenus oleks heaks täienduseks olemasolevale praktikale.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

- *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).*⁴ Antud juhendis mainitakse maribaviiri ennetava ravi ja ravi soovitusel, kui uuringutes olevat ravimit. Ennetava ravi esmavalik või teine valik (tulenevalt esmavalikust) valgantsikloviir/gantsikloviir või foskarnet. Taotlus toodud info on korrektne.
- *The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, 2018.*⁵ Antud juhendis mainitakse maribaviiri, kui uuringufaasis olevat ravimit. Esmavalikuks on valgantsikloviir ning käsitus sõltuvalt siirdatud elundist ja doonori/retsipiendi CMV staatusest. Taotluses toodud info on korrektne.
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*⁶ juhises maribaviiri mainitud ei ole. Ennetava ravi valikud on valgantsikloviir/gantsikloviir või foskarnet.
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* tervisetehnoloogia hindamise dokument on koostamisel (eeldatav valmimisaeg sügis 2022).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on toodud tavaannuse info on korrektne - 400mg (kaks 200mg tabletti) 2 korda päevas toiduga või ilma. FDA ravimomaduste kokkuvõttes on toodud erisused annustamisel koos antikõnvalantidega – karbamasepiiniga maribaviiri 800mg kaks korda päevas ning fenobarbitaaliga maribaviiri 1200mg kaks korda päevas.⁷

Maribaviir võib mõjutada teiste ravimite toimet, mida tuleb arvestada näiteks antikõnvalantide või immuunosupressantidega koos manustamisel. Lisaks on mitmete nende ravimite kontsentratsioone võimalik Eesti laborites määrata.

Table 3: Established and Other Potentially Significant Drug Interactions^a

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Concentration	Clinical Comments
Antiarrhythmics		
Digoxin ^b	↑ Digoxin	Use caution when LIVTENCITY and digoxin are coadministered. Monitor serum digoxin concentrations. The dose of digoxin may need to be reduced when coadministered with LIVTENCITY ^c .
Anticonvulsants		
Carbamazepine	↓ Maribavir	A dose adjustment of LIVTENCITY to 800 mg twice daily is recommended when co-administered with carbamazepine.
Phenobarbital	↓ Maribavir	A dose adjustment of LIVTENCITY to 1,200 mg twice daily is recommended when co-administration with phenobarbital.
Phenytoin	↓ Maribavir	A dose adjustment of LIVTENCITY to 1,200 mg twice daily is recommended when co-administration with phenytoin.
Antimycobacterials		
Rifabutin	↓ Maribavir	Co-administration of LIVTENCITY and rifabutin is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of LIVTENCITY.
Rifampin ^b	↓ Maribavir	Co-administration of LIVTENCITY and rifampin is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of LIVTENCITY.
Herbal Products		
St. John's wort	↓ Maribavir	Co-administration of LIVTENCITY and St. John's wort is not recommended due to potential for a decrease in efficacy of LIVTENCITY.
HMG-CoA Reductase Inhibitors		
Rosuvastatin ^c	↑ Rosuvastatin	The patient should be closely monitored for rosuvastatin-related events, especially the occurrence of myopathy and rhabdomyolysis ^c
Immunosuppressants		
Cyclosporine	↑ Cyclosporine	Frequently monitor cyclosporine levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed ^c .
Everolimus	↑ Everolimus	Frequently monitor everolimus levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed ^c .
Sirolimus	↑ Sirolimus	Frequently monitor sirolimus levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed ^c .
Tacrolimus ^b	↑ Tacrolimus	Frequently monitor tacrolimus levels throughout treatment with LIVTENCITY, especially following initiation and after discontinuation of LIVTENCITY and adjust dose, as needed ^c .

↓=decrease, ↑ = increase

Samuti võib olla osadel juhtudel vajalik hinnata CMV resistentsust, mida on võimalik hetkel teha Synlabi Eesti OÜ partnerlaborites.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Asjakohane – siirdamisi tehakse ja patsiente jälgitakse ravijärgselt piirkondlikes haiglates.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Asjakohane – ravimit saab manustada suukaudselt ning on kasutatav nii ambulatoorses kui statsionaarses ravis.

9.3. Raviarve eriala

Asjakohane – toodud on kõik siirdamisega tegelevad erialad.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole kohaldatav.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Asjakohane – tegemist on suukaudselt manustatava ravimiga, milleks pole vaja erioskusi.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Asjakohane – teenuse osutamiseks vajalikud eeldused on olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Minule teadaolevalt ei ole ravimit Eestis kasutatud. Esitatud andmed on korrektsed.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotleja on prognoosinud 8 maribaviiri vajavat patsienti aastas, mis põhineb foskarneti kasutamise andmetel TÜK-s (2015-2020 aastatel 40 patsienti). Nendest kõigile oli teostatud allogeenne vereloome tüviraku siirdamine. Taotleja andmetel elundite siirdamise läbinud patsientidele foskarnetti manustatud ei ole.

Uusi elundite siirdamisi teostatakse aastas ca 80 ning soodsat kõrvaltoimete profiili arvestades või maribaviiri kasutus valgantsikloviiri kõrval järgnevatel aastatel kasvada ca 10% ni. Arvestama peab, et aastate lõikes võib vajadus varieeruda sõltuvalt siirdamiste arvust ning tüübist. Ligikaudne prognoos võiks olla järgnev. 1. aasta – 10 patsient; 2. aasta – 12 pt, 3. aasta. 14 patsienti, 4. aasta 16 patsienti.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotletavale teenusele ei lisandu teisi tervishoiuteenuseid. Taotlus on korrektne.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Pole hinnatav.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Eeldatavalt väheneb osaliselt tervishoiuteenuste loetellu kuuluvate 481R, 482R ja 483R kasutus.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Uusi juhte ei lisanud. Taotlus on korrektne.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotletav teenus ei too kaasa eelnevalt või järgnevalt vajalikke tervishoiuteenuseid. Taotlus on korrektne.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Pole hinnatav

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Arvestades soodsamat kõrvaltoimete profiili võib väheneda kõrvaltoimetest tingitud hospitaliseerimise vajadus ja sellest tulenevalt soodne mõju töövõimetusele, kuid patsientide üldist fooni arvestades on sellel vähene mõju.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Nõustun taotlejaga, et omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väärkasutamise tõenäosust hindan madalaks, sest ravi määramine põhineb eelnevatel analüüsidel CMV vireemia või serostaatuse määramiseks.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole teada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses punktis 7 toodud kohaldamise tingimustest erialade või tervishoiuteenuse osutaja kohta piisab.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu, et kasutada maribaviiri retsidiveeruva või refaktaarse CMV vireemia ennetavas ravis või CMV haiguse ravis vereloome tüvirakkude või elundite siirdamise järgselt, kui esmavaliku preparaadid on ebaefektiivsed või on tekkinud tõsised kõrvaltoimed.

Suukaudne valgantsikloviir ja intravenoosselt manustatav gantsikloviir on profülaktiliselt ja raviks sagedamini kasutatavad preparaadid. Nende kõrvaltoimena võib tekkida leukopeenia või neutropeenia. Samuti on olulised kõrvaltoimed foskarnetil või tsidofoviiril (nefrotoksilisus, müelosupressioon, elektrolüütide tasakaalu häired).

Ravimuringus oli maribaviir CMV vireemia taandumises ja ka sümptomite kontrollis parem kui kontrollrühmas kasutatud ravimitel. Uuringuravimi rühmas saavutati oodatud tulemus 55,7% juhtudest versus 23,9%.

Raviga seotud kõrvaltoimetest esines maribaviiri rühmas neutropeeniat oluliselt vähem kui valgantsikloviiri või gantsikloviiri saanutel (1,7% versus 25%) ning ägedat neerufunktsiooni langust vähem foskarneti saanutel (1,7% versus 19,1%). Uuringuravimi puhul oli sagedasim kõrvaltoime düseguusia, mida hinnati leebeks ning taandus ravi ajal või vahetult peale ravi lõppu.

Hetkel rahvusvahelistes ravijuhistes soovitusel maribaviiri kasutamiseks puuduvad, kuid ravim on saanud FDA poolt kasutusloa ning on ka hindamisel EMA-s. Viimase otsuse ja Euroopa müügiloa ära ootamine oleks mõistlik, sest taotleja andmetel on otsust oodata käesoleva aasta mais.

Taotluses toodud tingimused ravimi kasutamiseks piirkondlikes haiglates piiratus erialade poolt on mõistlik ning vastab igapäeva praktikale.

18. Kasutatud kirjandus

1. Hannah N Imlay, Daniel R Kaul, Letermovir and Maribavir for the Treatment and Prevention of Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Stem Cell Transplant Recipients, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 73, Issue 1, 1 July 2021, Pages 156–160, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1713>
2. Gandhi RG, Kotton CN. Evaluating the Safety of Maribavir for the Treatment of Cytomegalovirus. *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:223-232, <https://doi.org/10.2147/TCRM.S303052>
3. Robin KA et al., Maribavir for Refractory Cytomegalovirus Infections With or Without Resistance Post-Transplant: Results From a Phase 3 Randomized Clinical Trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2021;, ciab988, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab988>
4. Ljungman P et al. 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). *Lancet Infect Dis*, 2019 Aug;19(8):e260-e272, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
5. Kotton, C et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation, *Transplantation: June 2018 - Volume 102 - Issue 6 - p 900-931* doi: 10.1097/TP.0000000000002191
6. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 1.2021), https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
7. LIVTENCITY PRESCRIBING INFORMATION, FDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215596lbl.pdf