

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika letermoviiriga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberkandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1427
Kuupäev	15.05.2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Letermoviir on näidustatud tsütomegaloviiruse (CMV) reaktivatsiooni ja haiguse profülaktikaks täiskasvanud CMV-seropositiivsetel allogeense vereloome tüvirakkude transplantatsiooni retsipientidel.

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ja põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Tsütomegaloviiruse reaktivatsioon võib tekkida 70-80% CMV seropositiivsetel patsientidel pärast allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist.¹ CMV vireemia ja haiguse (pneumoonia, koliit, retiniit, hepatiit, entsefaliit) teket seostatakse nendel patsientidel suurema suremusega ning suurema haigestumisega transplantaat-peremehe vastase haigusesse (*graft versus host disease*) ning sekundaarsetesse bakteriaalsetesse ja seeninfektsioonidesse.^{1,2}

Eestis kasutatakse hetkel CMV reaktivatsiooni jälgimistaktikat. Selleks määratakse kord nädalas vereanalüüsis kvantitatiivselt CMV DNA tase vähemalt esimese kolme kuu jooksul pärast siirdamist.

Ennetavaks raviks või CMV haiguse raviks kasutataval (val)gantsikloviiril ja foskarnetil esinevad olulised kõrvaltoimed (nt. müelosupressioon, nefrotoksilisus, elektrolüütide tasakaaluhäired), mistõttu on nende kasutamine komplitseeritud immuunpuudulikul patsiendil siirdamisjärgses perioodis. Val(gantsikloviirist) tingitud neutropeenia suurendab omakorda teiste infektsioonide tekkeriski ning halvendab ka vereloome tüvirakkude pesastumist (*engraftment*).¹

Kuna nii vereloome tüvirakkude retsipientide CMV seropositiivsus kui ka CMV reaktivatsioon teke on seotud halvemate ravitulemustega ja suurema suremusega, on oluline mittetoksilise ravimiga CMV profülaktika.²⁻⁴

Taotluses esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Taotleja on esitanud letermoviiri kolmanda faasi topeltpimedada randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed (*ClinicalTrials.gov* number, NCT02137772; *EudraCT* number, 2013-003831-31). Tegemist on häid kliinilisi tavasid järginud uuringuga. Antud uuringu andmete alusel on publitseeritud kolm artiklit, millest kahte on taotleja käsitlenud oma taotluses.⁵⁻⁶

1. Marty FM *et al.* *Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. N Engl J Med, 2017; Dec 21;377(25):2433-2444.*

Uuringus analüüsiti letermoviiri efektiivsust ja ohutust CMV seropositiivsetel patsientidel allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt. Patsiendid (570) randomiseeriti suhtes 2:1 letermoviiri- (373 patsienti) ja platseebogrupperi (192 patsienti). Viis patsienti, keda algselt randomiseeriti, uuringuravimit/platseebot ei saanud ja uuringus ei jätkanud. Esmase toimivuse hindamise valimisse kaasati patsiendid, kellel CMV DNA ei olnud määratav randomiseerimise hetkel (*primary efficacy population*): 325 patsienti letermoviirigrupis ja 170 platseebogrupperis. Ravimi/platseebo randomiseerimise mediaan oli 8 päeva neil patsientidel pärast siirdamist. Profülaktika kestus oli 14 nädalat (100 päeva) pärast siirdamist. CMV DNA määrati iganädalaselt kuni 14. siirdamisjärgse nädalani ning seejärel iga kahe nädala järel kuni 24. nädalani. Kliiniliselt olulise CMV infektsiooni (defineeritud kui CMV vireemia või haigus) tekkel katkestati profülaktika letermoviiriga/platseeboga ning alustati ennetavat ravi (*pre-emptive therapy*) või ravi. Patsiente jälgiti 48 nädalat pärast randomiseerimist.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniliselt olulise CMV infektsiooni teke 24 nädala jooksul pärast siirdamist patsientidel, kel puudus CMV DNA vereanalüüsis randomiseerimisel koos imputeeritud andmetega patsientide kohta, kes katkestasid uuringu või kelle kohta puudusid andmed 24. nädalal.

Teisene tulemusnäitaja oli nii patsientide arv, kel tekkis kliiniliselt oluline CMV infektsioon 14. nädala jooksul peale siirdamist (profülaktika ajal), kui ka aeg CMV infektsiooni tekkeni 24 nädala vältel.

Suremus oli **selgitav tulemusnäitaja** (*exploratory end point*).

Täpsustan esmase tulemusnäitaja tulemusi, mis on toodud taotluses. Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 37,5% patsientidel letermoviirigrupis ja 60,6% platseebogrupperis ($p < 0,001$). Selles grupis on ka imputeeritud andmetega patsiendid. Patsientidel, kelle kohta andmed olid olemas 24. nädalal pärast siirdamist, tekkis kliiniliselt oluline CMV infektsioon 17,5% letermoviirigrupis ja 41,8% platseebogrupperis. CMV ennetavat ravi vajas 16% patsientidest letermoviiri- ja 40% patsientidest platseebogrupperis ning CMV haigus tekkis vastavalt 1,5% ja 1,8%.

Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 14 nädala jooksul pärast siirdamist koos imputeeritud patsientide andmetega (teisene tulemusnäitaja) 19,1% letermoviirigrupis ja 50% platseebogrupperis ($p < 0,001$). Taotluses on esitatud korrektsed kliiniliselt olulise CMV infektsiooni ja ennetava ravi tulemused nende patsientide kohta, kelle andmed olid olemas 14. nädalal. Lisan, et alates 18. nädalast pärast siirdamist suurenes kliiniliselt olulise CMV teke kõrge riskiga patsientidel, kes

said profülaktikat letermoviiriga. See võib olla tingitud transplantaat-peremehe vastasest haigusest ja glükokortikosteroidide kasutamisest kõrge riskiga patsientidel, mistõttu võib sellistel patsientidel olla vajalik ka profülaktika jätkamine kauem kui 14 nädalat või selle taasalustamine, kuid selle kohta publitseeritud uuringud hetkel puuduvad.

Nii 24-nädala kui ka 48-nädala suremus oli väiksem letermoviirigrupis võrreldes platseeboga (10,2% vs 15,9%, $p = 0,03$, ning 20,9% ja 25,5%, $p = 0,12$, vastavalt).

Kokkuvõtvalt vähendas profülaktika letermoviiriga märkimisväärselt kliiniliselt olulise CMV infektsiooni teket ja 24-nädala suremust võrreldes platseeboga.

2. Ljungman P et al. A Mortality Analysis of Letemovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Clin Infect Dis, 2020, Apr;70(8):1525-1533.

Teine artikkel on antud uuringu *post hoc* analüüs suremusest 48 nädala jooksul pärast allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist 495 CMV seropositiivsel patsiendil, kellel ei olnud randomiseerimisel vereanalüüsis määratav CMV-DNA.

Suremus oli selgitav tulemusnäitaja (*exploratory end point*).

Suremuse andmed olid olemas 481 patsiendil 48. siirdamisjärgsel nädalal.

24-nädala suremus oli 12,3% letermoviiri- ja 18,8% platseebogrupis. Kaplan-Meier meetodit kasutades oli suremus vastavalt 12,1% ja 17,2% ($p = 0,04$). Vanusele, CMV reaktivatsiooni riskile, transplantaat-peremehe vastase haiguse astmele II-IV kohandatult oli 24. nädala suremus väiksem letermoviirigrupis: riskitiheduse suhe (*hazard ratio*) 0,58 (95% CI 0,35-0,98, $p = 0,04$).

48-nädala suremus oli 23,4% letermoviiri- ja 27,1% platseebogrupis. Kaplan-Meier meetodit kasutades oli suremus vastavalt 23,8% ja 27,6% ($p = 0,21$). Vanusele, CMV reaktivatsiooni riskile, transplantaat-peremehe vastase haiguse astmele II-IV kohandatult 48. nädala suremus ei erinenud kahe grupi vahel: riskitiheduse suhe (*hazard ratio*) 0,74 (95% CI 0,49-1,11, $p = 0,14$).

Edasi analüüsiti patsiente, kel tekkis kliiniliselt oluline CMV infektsiooni 24. nädala jooksul pärast siirdamist. Platseebo alagrupi analüüsis oli 48. nädala suremus suurem patsientidel, kel tekkis kliiniliselt oluline CMV infektsioon võrreldes patsientidega, kel seda ei tekkinud: riskitiheduse suhe (*hazard ratio*) 2,34 (95% CI 1,17-4,67). Letemoviiri alagrupis suremuse erinevust ei tekkinud: riskitiheduse suhe (*hazard ratio*) 1,15 (95% CI 0,56-2,37). Seega võib CMV reaktivatsioon suurendada suremuse riski jälgimistaktika korral sõltumata ennetava ravi alustamisest ja letermoviiril on mõju suremuse vähendamisele.

Kliiniliselt olulistest CMV infektsioonidest avaldus siirdamisjärgselt 14. nädala jooksul letermoviirigrupis 43,9%, platseebogrupis 94%. Letemoviirigrupis tekkisid ülejäänud infektsioonid 14.-24. nädalal – hiline reaktivatsioon. Ravitulemused võivad olla efektiivsemad CMV hilisema reaktivatsiooni korral, kuna patsiendi enda immuunsüsteem on selleks ajaks paremini taastunud. CMV reaktivatsiooni „edasi lükkamisega“ on võimalik seeläbi vähendada ka CMV reaktivatsiooniga seotud suremust.

Lisan järgmised uuringud.^{7,8}

Marty FM et al. Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation. Am J Transplant 2019 Dec 28.

Letermoviiri 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuringu *post hoc* analüüs profülaktika efektiivsusest patsientidel, kel oli CMV DNA määratav vereanalüüsis randomiseerimise hetkel.

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuringus olid patsiendid (70/565), kel oli CMV-DNA määratav randomiseerimise hetkel ja kes ei kuulunud esmase toimivuse hindamise valimisse (<i>primary efficacy population</i>). Letermoviirigrupis oli 48 patsienti ja platseebogrupis 22.</p> <p>Patsiendid ei erinenud vanuse, soo, rassi, tsüklosporiini ja müeloablatiivse keemiaravi kasutamise, CMV infektsiooni ja haiguse riski poolest kahes grupis. Mõlemas grupis oli CMV DNA mediaan 150 koopiat/ml randomiseerimisel.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Letermoviir 480 mg päevas (240 mg tsüklosporiini samaaegse kasutamise korral) 14 nädala jooksul pärast siirdamist.</p> <p>Ravimi/platseebo randomiseerimise mediaan oli 15 päeva pärast siirdamist.</p>
<p>Võrdlusravi</p> <p><i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Platseebo</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>48 nädalat</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Kliiniliselt olulise CMV infektsiooni (CMV vireemia, mille tõttu alustati ennetavat ravi, ja CMV haiguse) teke 24 nädala jooksul pärast siirdamist</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 64,6% patsientidel letermoviirigrupis ja 90,9% platseebogrupis ($p = 0,010$)</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kliiniliselt olulise CMV infektsiooni teke 14. nädala jooksul pärast siirdamist oli teisene tulemusnäitaja 2. Suremus 48. nädala jooksul pärast siirdamist oli selgitav tulemusnäitaja

	(<i>exploratory outcome</i>)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>1. Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 45,8% patsientidel letermoviirigrupis ja 90,9% platseebogrupis ($p < 0,001$)</p> <p>2. Suremus 48. nädala jooksul oli 26,5% letermoviirigrupis ja 40,9% platseebogrupis ($p = 0,268$)</p>

Kokkuvõttes olid tulemused sarnased patsientide tulemustega, kellel ei olnud CMV-DNA määratav randomiseerimise hetkel (*primary efficacy population*): kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis statistiliselt oluliselt vähem letermoviiri profülaktikaga nii 14 kui ka 24 nädala jooksul. Samas tekkis 24. nädalaks kliiniliselt olulist CMV infektsiooni rohkem määratava CMV-DNA patsientide grupis kui neil, kel see polnud määratav randomiseerimise hetkel (Kaplan-Meier meetodit kasutades vastavalt 51,8% ja 18,9%). Seega varane CMV reaktivatsioon on seotud suurema kliiniliselt olulise CMV infektsiooni tekke riskiga ja seetõttu on oluline alustada profülaktikat varakult. Ka suremus oli väiksem letermoviirigrupis, kuigi see erinevus polnud statistiliselt oluline.

Gagelmann N, et al. Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2018 Oct;24(10):2101-2109.

Süsteemaatiline ülevaade ja meta-analüüs, et võrrelda erinevate CMV profülaktiliste preparaatide toimivust ja ohutust allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	15 randomiseeritud kontrollitud uuringut 3924 patsienti, kelle mediaan vanus oli 34-56 aastat.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	7 erinevat preparaati: atsikloviir (2 uuringut) brintsidofoviir (2 uuringut) gantsikloviir (4 uuringut) letermoviir (2 uuringut) maribaviir (2 uuringut) vaktsiin (1 uuring) valatsikloviir (2 uuringut)
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	12 uuringus (2917 patsienti) oli võrdlusravimiks platseebo ning 3 uuringus (1007 patsienti) antiviraalne preparaat (atsikloviir – 2 uuringut,

	gantsikloviir – 1 uuring)
Uuringu pikkus	jälgimisaja mediaan oli 180 päeva (120-365 päeva)
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. CMV infektsioon (13 uuringut) 2. CMV haigus (14 uuringut)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Antiviraalne profülaktika vähendas oluliselt CMV infektsiooni teket võrreldes kontrollgrupiga (RR 0,63, 95% CI 0,50-0,79) Letermoviir vähendas CMV infektsiooni teket märkimisväärselt võrreldes platseeboga (RR 0,44, 95% CI 0,22-0,86) 2. Antiviraalne profülaktika vähendas oluliselt CMV haiguse teket võrreldes kontrollgrupiga (RR 0,66, 95% CI 0,48-0,90) Gantsikloviir vähendas CMV haiguse teket märkimisväärselt võrreldes platseeboga (RR 0,37; 95% CI 0,22-0,62) Gantsikloviiri P skoor (mida suurem skoor, seda suurem tõenäosus parimaks ravimiks) oli 92%.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suremus (14 uuringut) 2. Ohutus (12 uuringut)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<ol style="list-style-type: none"> 1. Profülaktika ei vähenda suremust (RR 0,92, 95% CI 0,78-1,08). Võrgustik meta-analüüsis ei vähendanud üksi preparaat statistiliselt oluliselt suremust. 2. Tõsiste kõrvaltoimete risk ei erinenud uuringuravimi ja kontrollgrupi vahel (RR 1,09, 95% CI 0,94-1,27) Letermoviiril ja atsikloviiril oli vähem tõsiseid kõrvaltoimed võrreldes gantsikloviiriga (vastavalt RR 0,55, 95% CI 0,30-1,0 ja RR 0,63, 95% CI 0,42-0,93). Kõige sagedasem gantsikloviiri kõrvaltoime oli neutropeenia, mis tekkis 27-58% patsientidest võrreldes platseeboga ja 71% patsientidest võrreldes

	atsikloviiriga. Letermoviiril oli kõige parem ohutuse P skoor (81%) võrreldes teiste preparaatidega.
--	---

Süstemaatilises ülevaates ja meta-analüüsis, kuhu kaasati 15 randomiseeritud kontrollitud uuringut ja hinnati 7 antiviraalset preparaati CMV profülaktikaks allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt (atsikloviir, gantsikloviir, maribaviir, brintsidofoviir, letermoviir, valatsikloviir, vaktsiin), vähendas profülaktika statistiliselt oluliselt CMV infektsiooni ja haiguse teket. Gantsikloviir oli kõige efektiivsem CMV haiguse ning letermoviir infektsiooni tekke vältimisel. Tõsiste kõrvaltoimete aspektist oli letermoviir ohutum preparaat võrreldes gantsikloviiriga.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud ohutuse kohta letermoviiri 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuringu tabel, kus on võrreldud letermoviiri- ja platseebogrupi kõrvaltoimeid. Uuringusse kaasatud patsiente jälgiti kõikide kõrvaltoimete suhtes kuni 16. transplantatsioonijärgse nädalani. Edasi kuni 48. nädalani jälgiti patsiente vaid tõsiste kõrvaltoimete osas. Kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste oli kahe grupi vahel sarnane. Kummaski grupis ei esinenud ravimiga seotud surmajuhte. Võrreldes platseebogrupidiga esines letermoviiri kasutamisel rohkem järgmisi olulisemaid kõrvaltoimeid: oksendamine (18,5%), turse (14,5%), düspnoe (8%), müalgia (5,1%), kodade virvendus või laperdus (4,6%),alaniin aminotransferaasi väärtuse suurenemine (3,5%). Letermoviirigrupis oli vähem ägedat neerukahjustust võrreldes platseebogrupidiga (vastavalt 9,7% ja 13%). Ükski kõrvaltoimete erinevus võrreldes platseebogrupidiga ei olnud statistiliselt oluline. Kahe grupi vahel ei olnud ka erinevust vereloome tüvirakkude pesastumise ajas, transplantaat-peremees vastase haiguse ja hematoloogilise haiguse retsidiivi tekkes.⁵

Kuna letermoviir ei toimi teistesse herpes-grupi viirustesse, siis on vajalik samaaegne atsikloviiri manustamine profülaktikaks. Nendel ravimitel ei ole omavahelisi koostoimeid.

Letermoviirile võib tekkida ravimresistentsus, mis on seotud mutatsioonidega geenides *UL56*, harvem *UL51* ja *UL89*.¹ Kolmanda faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus tekkis ühel letermoviirigrupis osalejal resistentsus letermoviirile.⁵ Letermoviiril puudub ristresistentsus (val)gantsikloviiri ja foskarnetiga.¹

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta on avaldatud kliinilistes uuringutes, mistõttu taotleja ei ole esitanud andmeid ravimi kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiiv profülaktikale puudub, taotlus on korrektne. Eestis kasutatakse CMV DNA kvantitatiivset määramist veres ja seda tehakse kord nädalas vähemalt 3 esimese siirdamisjärgse kuu jooksul. Vajadusel alustatakse ennetavat ravi või juba haiguse ravi.

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). Antud juhendis on letermoviir saanud A1 tugevusega soovitus profülaktikaks.⁹ Taotlus on korrektne.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) juhend. Antud juhendis on letermoviir saanud A2 tugevusega soovitus profülaktikaks.¹⁰ Taotlus on korrektne.

ECIL 7 ravijuhendi A1 soovitus tähendab: **tugev soovitus kasutada**, tõendus põhineb tugineb vähemalt ühele randomiseeritud kontrollitud uuringule. NCCN juhendis A2 soovitus tähendab: madalama taseme tõendus põhineb tuginevalt on NCCN **konsensus, et sekkumine on asjakohane** (*Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate*).

Lisan *National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tervisetehnoloogia hindamise dokumendi (technology appraisal guidance)* soovitus kasutada letermoviiri CMV profülaktika võimalust pärast allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist.¹¹

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Ravimvorm on nii suukaudseks kui veenisiseseks manustamiseks, taotluses esitatud lause on korrektne.

Letermoviiri raviskeem: 240 mg või 480 mg üks kord ööpäevas 100 päeva pärast transplantatsiooni. Tsüklosporiiniga koostarvitamisel tuleb kasutada annust 240 mg ööpäevas. Taotluse esitaja andmetel saavad kõik allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega patsiendid Eestis immuunsupressiooniks tsüklosporiini, mistõttu on vajalik väiksem letermoviiri annus.

Profülaktikat võib alustada transplantatsiooni päeval, kuid mitte hiljem kui 28 päeva pärast transplantatsiooni. Ravimiametis kinnitatud 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.

Veenisese manustamise kestus sõltub patsiendi seisundist (nt soole limaskesta kahjustus). Letermoviiri kolmanda faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus vajab 30% patsientidest veenisisest manustamist, ravi kestuse mediaan oli 12 päeva (koos platseebogrupi andmetega). NICE tervisetehnoloogia hindamise dokumendi ekspertide arvamusel vajab kuni 5% patsientidest veenisisest ravi.¹¹

Letermoviir võib mõjutada vorikonasooli plasmakontsentratsiooni. Seetõttu on selle ravimi kasutamisel soovitatav ravimikontsentratsioonide terapeutiline jälgimine. Seda on võimalik teha Eesti laborites.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Kuna allogeense vereloome tüvirakkude siirdamist tehakse Eestis hetkel vaid Tartu Ülikooli Kliinikumis, siis taotluses esitatud tervishoiuteenuse osutajana „piirkondlik haigla“ on asjakohane.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Ravimit saab manustada ambulatoorselt (suukaudne ravimvorm) ja statsionaarselt (suukaudne ja veenisine ravimvorm), taotlus on asjakohane.

9.3. Raviarve eriala

Taotluses esitatud eriala „hematoloogia“ on korrektne, kuna vereloome tüvirakkude siirdamisega ja pärast seda patsientide jälgimisega tegelevad vaid hematoloogid.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole kohaldatav.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Tegemist on veenisiseselt ja suukaudselt manustatava ravimiga, mille annustamine ei vaja spetsiaalseid oskusi, taotlus on asjakohane.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Ravimi manustamiseks on teenuseosutaja valmis.

Ravimresistentsuse kindlaks tegemiseks tuleb määrata vastavate geenimutatsioonide olemasolu. Hetkel seda Eestis ei määrata. Samas ei saa määrata resistentsust ka teistele CMV ravimitele, mida kasutatakse ennetavaks ja haiguse raviks.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Minule teadaolevatel andmetel pole taotletavat ravimit varem 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 15 letermoviiri profülaktikat vajavat patsienti aastas keskmise CMV seropositiivsete retsipientide arvu alusel viimasel 10 aastal. Aastatel 2015-2019 on Tartu Ülikooli Kliinikumis siiratud allogeenseid vereloome tüvirakke kokku 90 täiskasvanud patsiendile. Nendest 10 olid nii doonor kui retsipient CMV negatiivsed. Taotleja prognoos on asjakohane, kuid peab ka arvestama, et see võib aastate lõikes varieeruda sõltuvalt siirdamiste ja CMV seropositiivsete patsientide arvust.

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

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

Alternatiivset raviteenust ei ole, taotlus on korrektne.

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

Profülaktika letermoviiriga vähendab CMV ennetavat ravi gantsikloviiriga, valgantsikloviiriga ja foskarnetiga. Väheneb teenuskoodide 481R, 482R ja 483R kasutamine. Taotlus on korrektne.

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

Kõik juhud on uued ravijuhud, 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.

Teenuse lisandumisel võib osutada vajalikuks ravimresistentsuse määramine, mida hetkel siiski Eestis teha ei saa ning kirjanduse andmetel tekib resistentsust harva.

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

Alternatiivset raviviisi ei ole, taotlus on korrektne.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Profülaktika ei mõjuta töövõimetust, sest see on tingitud eelkõige patsiendi põhihaigusest ning siirdamisjärgsest seisundist.

CMV profülaktika vähendab hospitaliseerimise vajadust CMV infektsiooni (vireemia) ja haiguse ning CMV reaktivatsioonist tingitud transplantaatperemehe vastase haiguse raviks. CMV ravimitel (gantsikloviir, valgantsikloviir ja foskarnet) on olulised kõrvaltoimed. Kui neid ravimeid ei kasutata, siis väheneb ka hospitaliseerimise vajadus kõrvaltoimete raviks.

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

1) Teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul

viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda. Kui profülaktikat ei kasutata, siis jälgitakse patsiendil CMV DNA koopiaste taset vähemalt 100 päeva jooksul pärast siirdamist. Sellel perioodil on vajalik teha vereanalüüsi kord nädalas. Infektsiooni (vireemia) või CMV haiguse tekke korral on vajalik ennetav ravi või haiguse ravi vähemalt 2 nädalat (valgantsikloviiri või sellega ebaõnnestumise/vastunäidustuse korral foskarnetiga. Nimetatud ravimid omavad kliiniliselt olulisi kõrvaltoimeid. Valgantsikloviir ja gantsikloviir põhjustavad müelosupressiooni, mistõttu patsient võib vajada nt verekomponentide ülekandeid. Foskarneti nefrotoksilisusest tingitud neerupuudulikkuse korral võib patsient rasketel juhtudel vajada nt hemodialüüsi.

- 2) Teenus on suunatud eelkõige CMV infektsiooni ja haiguse ennetamisele. Samas on võimalik ka patsiendi elukvaliteedi paranemine (nt. patsiendil väheneb hirm CMV haigestumise ja sellega seotud tüsistuste pärast).
- 3) Kindlustatud isikud ei ole valmis ise teenuse eest tasuma, kuna ravim on kallid.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väärkasutamist ei esine, sest kõikidel patsientidel enne siirdamist testitakse CMV antikehi ning vastavalt sellele määratakse profülaktika vajadus. Hetkel on ravimil näidustus vaid profülaktikaks.

Ennetava ravina või infektsioonipuhusel kasutamisel kõrge CMV viiruskoopiaste hulga olemasolul on oht resistentsuse tekkeks ning vastavad näidustused ka hetkel puuduvad.¹

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi põhihaigus võib progresseeruda hoolimata CMV reaktivatsiooni profülaktikast letermoviiriga.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tulenevalt letermoviiri näidustusest (CMV-seropositiivsetel allogeense vereloome tüvirakkude transplantatsiooni retsipientidel profülaktikaks) on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimused. Taotluses toodud tingimus on asjakohane. Võib veel lisada, et ravimi väljakirjutamise õigus on hematoloogil.

17. Kokkuvõte

Taotluse eesmärgiks on uue ravimiteenuse lisamine loetellu, et kasutada letermoviiri CMV infektsiooni profülaktikaks CMV-seropositiivsetel allogeense vereloome tüvirakkude transplantatsiooni retsipientidel.

CMV reaktivatsiooni tagajärjel võib tekkida koliit, pneumoonia, retiniit, hepatiit ja entsefaliit. CMV seostatakse ka transplantaat-peremehe vastase haigusega ning sekundaarsete bakteriaalsete ja seeninfektsioonidega. Allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt tekkivat kliiniliselt olulist CMV infektsiooni

seostatakse suurema suremusega. Kõige suurem risk tüsistusteks on CMV-seropositiivsetel patsientidel.

Ravimuringus oli letermoviiri profülaktika efektiivne vältimaks kliiniliselt olulise CMV infektsiooni teket 100 päeva jooksul pärast siirdamist. Ka suremus oli väiksem letermoviiri saavatel patsientidel. Alternatiivne ravim profülaktikaks puudub. (Val)gantsikloviir, foskarnet ei sobi profülaktikaks oma kõrvaltoimete tõttu (eelkõige müelo- ja nefrotoksilisus, elektrolüütide tasakaaluhäired). Eestis kasutatakse hetkel CMV reaktivatsiooni jälgimistaktikat. See eeldab iganädalaselt vereanalüüsi tegemist vähemalt esimese kolme kuu jooksul pärast siirdamist. (Val)gantsikloviiri, foskarneti kasutatakse CMV ennetavaks ja haiguse raviks, aga nagu juba eelpool mainitud, on see seotud tõsiste kõrvaltoimete riskiga. Letermoviiri kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on oksendamine ja turse, müelo- ja nefrotoksilisust ei tekkinud ravimuringus. Seega eeldatavasti vähendab letermoviir nii hospitaliseerimist CMV ennetavaks ja CMV haiguse kui ka ravimitest tingitud kõrvaltoimete raviks. Letermoviiril puudub unikaalse toimemehhanismi tõttu ristresistentsus teiste CMV-vastaste ravimitega.

Arvestades letermoviiri efektiivsust ja ohutust on taotlus asjakohane.

Rahvusvahelised ravijuhendid (ECIL-7, NCCN) ning NICE tervisetehnoloogia hindamise dokument soovitavad profülaktikat letermoviiriga.

Ravimiteenuse kohaldamise tingimused: letermoviiriga profülaktika määramise õigus on hematoloogil CMV-seropositiivsetele patsientidele allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt.

18. Kasutatud kirjandus

1. El Helou G, Razonable RR. *Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients: an evidence-based review. Infect Drug Resist*, 2019 Jun 4;12:1481-1491
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31239725>
2. Teira P, et al. *Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis. Blood*, 2016 May 19;127(20):2427-38
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884374>
3. Haidar G, et al. *Cytomegalovirus Infection in Solid Organ and Hematopoietic Cell Transplantation: State of the Evidence. J Infect Dis*, 2020 Mar 5;221(Supplement_1):S23-S31
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134486>
4. Green ML, et al. *Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. Lancet Haematol*, 2016 Mar;3(3):e119-27
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947200>

5. Marty FM *et al.* *Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation.* *N Engl J Med*, 2017; Dec 21;377(25):2433-2444.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29211658>
6. Ljungman P *et al.* *A Mortality Analysis of Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus (CMV) in CMV-seropositive Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation.* *Clin Infect Dis*, 2020, Apr;70(8):1525-1533
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31179485>
7. Marty FM *et al.* *Outcomes of patients with detectable CMV DNA at randomization in the phase III trial of letermovir for the prevention of CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation.* *Am J Transplant*, 2019 Dec 28
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31883426>
8. Gagelmann N. *et al.* *Comparative Efficacy and Safety of Different Antiviral Agents for Cytomegalovirus Prophylaxis in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis.* *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018 Oct;24(10):2101-2109
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29777868>
9. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31153807>
10. National Comprehensive Cancer Network. *Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 1.2020)*
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
11. National Institute for Health and Care Excellence. 2019. *Letermovir for preventing cytomegalovirus disease after a stem cell transplant. Technology appraisal guidance [TA591]*
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta591>