

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi ehhinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini, vorikonasooli või isavukonasooliga, ühe päeva raviannus
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1281
Kuupäev	15.06.2018

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletav näidustus „Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi ehhinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini, vorikonasooli või isavukonasooliga, ühe päeva ravi annus“ on põhjendatud, vastab ravimi omaduste kokkuvõttele ning on kooskõlas vastava tervishoiuteenusega.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Taotleja on kirjeldanud näidustusena toodud invasiivset aspergilloosi ja mukormükoooside etioloogiat, esinemissagedust ja kliinilist pilti toetudes kaasaegsetele allikatele ning piisava põhjalikkusega.

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

Taotluses on toodud viited ja selgitused kahe uuringu kohta – Maertens JA *et al* (2016) ja Marty FM *et al* (2016), mis on käesolevalt ka ainukesed suuremad publitseeritud uuringud isavukonasooli kohta ning millel on baseerunud ravinäidustuste lisamine FDA ja EMA poolt.

Esimese uuringu puhul on tegemist rahvusvahelise, mitmekeskuselise, randomiseeritud, topelt-pimedaga aktiivse kontrollrühmaga uuringuga. Teise puhul on tegemist rahvusvahelise, ühe haruga, avatud, mitmekeskuselise uuringuga. Uuritud on asjakohaseid patsiente – vastavalt invasiivne aspergilloos või muu filamentne seeninfektsioon ning harvaesinevate seente põhjustatud invasiivne seenhaigus sh mukormükooos. Võrdlusravimina on kasutatud asjakohaseid toimeaineid – esimesel juhul vorikonasool vs isavukonasool; avatud üheharulises uuringus oli isavukonasooli võrdlusrühmaks amfoteritsiin B põhinev ravi. Taotluses toodud andmed ja tulemused on korrektsed ja tulemused statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Maertens JA *et al* (2016)

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>III faasi randomiseeritud topelt-pimendatud rahvusvaheline multikeskuseline mittehalev uuring isavukonasool versus vorikonasool invasiivse hallitusseenhaiguse raviks.</p> <p>Randomiseeriti 527 täiskasvanut (>18a) suhtes 1:1, stratifitseerituna geograafilise piirkonna, allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise ning aktiivses faasis maliigse haiguse alusel uuringu alul; mõlemas rühmas said ravimit 258 patsienti. Keskmise vanus uuringurühmades 51,1a vs 51,2a; naiste osakaal 44% vs 37%; peamine põhihaigus äge müeloidne leukeemia 38% vs 49%</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Esimese 2 ööpäeva jooksul küllastusannuses isavukonasooli 200mg iv 3 korda päevas, alates 3. päevast säilitusannuses isavukonasooli 200mg 1 kord päevas, kas iv või po määratud lõpptulemuseni või maksimaalselt kuni 84 päeva</p>
<p>Võrdlusravi</p> <p><i>Uuringu võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Esimesel päeval küllastusannuses vorikonasooli 6mg/kg iv 12h järel, edasi 4mg/kg iv 12h järel, alates 3. päevast säilitusannuses vorikonasooli 4mg/kg iv või 200mg po iga 12h järel määratud lõpptulemuseni või maksimaalselt kuni 84 päeva</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>07.03.2007 – 28.03.2013, ravipäevi maksimaalselt 84</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Üldsuremus 42. ravipäeval patsientide seas, kes said vähemalt 1 doosi uuringuravimimit</p>
<p>Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Üldsuremus 42. ravipäeval oli isavukonasooli saanute rühmas 19% (48 patsienti) ja vorikonasooli rühmas 20% (52 patsienti), kohandatud erinevus -1,0% (95% CI -7,8-5,7), kuna 95% CI ülempiir (5,7%) ei ületanud 10% näidati mittehalevust</p>
<p>Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Üldine ravivastus mITT populatsioonis; üldsuremus uuringuravimi esimesest annusest 84. päevani; kliiniline, mikrobioloogiline ja radioloogiline vastus; ohutus, talutavus</p>
<p>Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Tulemused isavukonasool vs vorikonasool</p> <p>Üldine ravivastus oli sarnane – 35% (50/142) vs 36% (47/129) 1,6% (95% CI -9,3 – 12,6);</p> <p>Üldsuremus esimesest annusest 84. päevani oli sarnane - -1,1% (95% CI -8,9 – 6,7);</p> <p>Kliiniline, mikrobioloogiline ja radioloogiline vastus olid sarnased mITT populatsioonis;</p> <p>Ohutuse ja talutavuse osas ei olnud erinevust. Ravimitest tingitud kõrvaltoimeid oli 96% isavukonasooli saanutest ja 98% vorikonasooli</p>

	<p>saanutest (p=0,122), 5 tavalisemat kõrvaltoimet olid iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, püreeksia ja hüpokaleemia. Organsüsteemide poolsetest kõrvaltoimetest oli erinevus maksa- ja sapiteede osas – 9% vs 16% (p=0,016), silm 15% vs 27% (p=0,002) ja nahk ja nahaaluskude 33% vs 42% (p=0,037). Patsientide poolt teavitatud kõrvaltoimeid (uurija poolt hinnatud ravimiga seotuks) 42% vs 60% (p<0,001)</p>
--	---

Marty FM *et al* (2016)

<p>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></p>	<p>Ühe haruga mitmekeskuseline avatud uuring invasiivse aspergilloosiga neerukahjustusega ja neerukahjustuse sõltumata harvaesineva invasiivse seenhaigusega (neerukahjustusest sõltumata) patsientidel. Kaasati täiskasvanud (>18a). Kokku 149 patsienti, kellest 146 sai vähemalt ühe doosi isavukonasooli. 46 juhul diagnoositi mukormükoos, nendest 37-l oli mukormükoos ainus diagnoositud seeninfektsioon. Mukormükoosi primaarse ravi kriteeriumiks oli <4 päeva eelnenud süsteemne seenevastane ravi, kaasati ka, kui ei talunud eelnevat ravi või ei saavutatud ravitulemus. Keskmine vanus 50a, mehi 81%,</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>200 mg isavukonasooli (kas intravenoosselt või suukaudse vees lahustuva eelravimi, isavukonasoonium-sulfaadina) kolm korda päevas, kuus annust, millele järgnes 200 mg päevas kuni invasiivse seenhaiguse lahenemiseni, ebaõnnestumiseni või 180p või kauem</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Mukormükoosi juhtudele, kus primaarse ravina kasutati isavukonasooli, leiti <i>FungiScope</i> registrist sobivad võrreldavad kontrolljuhtumid, kus primaarse ravina oli kasutatud amfoteritsiin B-põhist ravi (valiti 33 patsienti) ning analüüsiti üldsuremuse tulemusi päeval 42 (liposomaalse amfoteritsiin B osakaal 67%, 36% kontrollgrupist jätkati suukaudselt posakonasooliga</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>22.04.2008 – 21.06.2013</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Sõltumatu andmete läbivaatuse komitee hinnang üldisele ravivastusele</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>42. ravipäevaks osaline ravivastus 11% (4/37), haiguse stabiliseerumine 43%, progresseerumine 3%, hinnang puudus 8%, surnud 35%</p>

	84. ravipäevaks täielik ravivastus 5%, osaline vastus 14%, stabiilne haigus 30%, progresseerumine, 3%, surnud 41%, hinnang puudu 8% patsientidest
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Üldsuremus 42. ja 84. ravipäeval; üldine, kliiniline, mükoloogiline, radioloogiline, ravivastus 42., 84. ravipäeval ja ravi lõpul
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Üldsuremus 42. ravipäeval 38%, 84. ravipäeval 43%; kontrollrühmaga võrdluses 33% vs 39% (p=0,755), kaalult 33% vs 41% (p=0,595), 84. ravipäeval isavukonasooli rühmas 43% Elulemus 84. ravipäeval oli mõlemas rühmas sarnane (57% vs 50%, p=0,653) Kliiniline ravi vastus ravi lõpul 45% (14/31), mükoloogiline 34% (12/35) ja radioloogiline 18% (6/33)

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

Koostoitmete profiili arvestades on oluline märkida, et vastunäidustatud on isavukonasooli samaaegne kasutamine ketokonasooli, rifampitsiini, rifabutiini, karbamasepiini, pikatoimeliste barbituraatide (nt fenobarbitaal), fenütoiini ja naistepunaürdi, efavirensi, naftsilliini ja etraviriiniga.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed on asjakohased

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud andmed on asjakohased

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

Taotluses esitatud andmed on asjakohased. Mukormükooside ravijuhised pärinevad aastast 2013 ning erialakirjanduse andmetel on need lähiaastatel ülevaatamisel ning ilmselt lisatakse soovitusel ka isavukonasooli kohta.

Taotluse esitamise ajal ei olnud veel publitseeritud „*Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline*“ Ullmann et al (2018), milles on isavukonasool lisatud kopsu aspergilloosi ravipreparaatide loetellu

Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja tõenduspõhisuse tase	Kommentaar
Isavukonasool	A, I (neutropeenia, mitte- allogeenne HSCT), A, II (allogeenne HSCT, neutropeenia ajal; allogeenne HSCT, neutropeeniata	D III, if mould activeazole prophylaxis fewer adverse effects than voriconazole

	või mitteneutropeenilised patsiendid	
Vorikonasool	A, I ja A, II (täpsustused nagu isavukonasooli puhul)	C III for start with oral; D III, if prior mould active azole prophylaxis; TDM
Liposomaalne amfoteritsiin B	B, II	
Vorikonasooli + anidulafungiin	C, I-II	No significant difference compared to voriconazole, in GM-positive (subgroup) better survival; TDM
Kaspo fungiin	C, II	
Itrakonasool	C, II-III	D III for start with oral, TDM D III, if mould active azole prophylaxis
Amfoteritsiin B lipiidkompleks (ABLC)	C, III	
Mikafungiin	C, III	
Amfoteritsiin B kolloidispersioon (ABCD)	D, I-II	
Amfoteritsiin B konventsionaalne	D, I-II	
Muud kombinatsioonid	D, III	Efficacy unproven

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esitatud andmed ja tegevused on asjakohased ja teostatavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Esitatud andmed on adekvaatsed, Eestis isavukonasooli kasutamise kogemus puudub.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed ja selgitused ammendavad. Nõustun taotleja vastusega lisaküsimustele ravikuuride pikkuse osas, sest ravi kestust ennustada on pea võimatu ning ei ole teada teiste keskuste või riikide uuringuvälised ravikuuride pikkused.

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

Arvestades ravikandidaatide kaasuvaid haigusi ja seisundi raskust invasiivse seeninfektsiooni diagnoosimisel on taotleja hinnangud kõikides punktides adekvaatsed.

Olemasoleva teenuse sisu, piirangud ei muutu.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

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

Patsiendid ei ole võimelised ise tasuma ravimi kõrge hinna tõttu.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses toodud põhjendused on adekvaatsed, sest praegune kehtiv piirang nõuab raviotsuse üle vaatamist infektsioonhaiguste arsti poolt ning seda pole plaanitud muuta.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Hetkel kehtivaid kohaldamise tingimusi ei soovita muuta ning põhjendatud ei ole täiendavate lisatingimuste seadmine.

17. Kokkuvõte

Eesti Hematoloogide Selts taotleb tervishoiuteenuse „Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiirilise ravi (kood 338R)“ täiendamist isavukonasooli iv formulatsiooniga invasiivse aspergilloosi ja mukormükooosi (patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi) raviks. Toetudes olemasolevatele kliinilistele ravimuuringutele on isavukonasooli puhul tegemist käesoleval hetkel standardravimitega samaväärse efektiivsuse ja osalt ka parema ohutusprofiiliga preparaadiga. Erinevalt vorikonasoolist ei vaja isavukonasool seerumi taseme monitoorimist.

Rahvusvahelistes ravijuhendites on invasiivse aspergilloosi ravimiseks isavukonasool toodud alternatiivina esmavalikuks vorikonasooli kõrvale. Mukormükoooside ravijuhendites ei ole veel soovitusi, sest preparaat on turule tulnud nende avaldamisest hiljem.

Taotluses esitatud andmed ravi vajavate patsientide arvu osas on adekvaatsed. Võimalik ülekasutus on piiratud teenuseosutajate loetelu, piiratud erialadel kasutusega ning ravi alustamisel eelneva infektsioonhaiguste arstide konsultatsioonivajaduse tõttu.

18. Kasutatud kirjandus

1. Cresemba (isavuconazole) ravimiomaduste kokkuvõte
http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002734/WC500196128.pdf
2. Maertens J A et al; Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial; *Lancet* Volume 387, Issue 10020, 20–26 February 2016, Pages 760-769 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01159-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01159-9)
3. Marty FM et al; Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis; *Lancet infectious diseases* Volume 16, Issue 7, July 2016, Pages 828-837 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00071-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00071-2)
4. Ullmann JA et al; Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline; *Clinical Microbiology and Infection* Volume 24, Supplement 1, 2018, Pages e1-e38
[http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(18\)30051-X/fulltext](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(18)30051-X/fulltext)
5. Tissot F, et al. ECIL-6, *Haematologica* 2017;102(3):433–44
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394968/>
6. Thomas F. Patterson et al. IDSA Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America; *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(4), pages 112 -146
<https://academic.oup.com/cid/article/63/4/e1/2595039>
7. Jenks et al; Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy; *Drug Design, Development and Therapy* 2018;12 1033–1044