

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	338R
Taotluse number	1047

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotletav näidustus „Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi kaspofungiini, liposomaalse amfoteritsiini, anidulafungiini, vorikonasooli või mikafungiiniga, ühe päeva raviannus“ on põhjendatud, vastab ravimi omaduste kokkuvõttele ning on kooskõlas vastava teenusega.

2. Tõenduspõhisus

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Taotluses on toodud viited kahele kliinilisele uuringule Pappas *et al* (2007) ja Kuse *et al* (2007).

Mõlema uuringu näol on tegemist rahvusvaheliste, randomiseeritud, topelt-pimedate uuringutega. Uuritud on asjakohaseid patsiente – kandideemia ja invasiivse kandidoosiga patsiendid. Võrdlusravimitena on uuringutes kasutatud asjakohaseid võrdluspreparaate, adekvaatses annuses - esimesel juhul kaspofungiini ning teisel juhul amfoteritsiin B. Mõlemad ravimid on kasutusel ka Eestis.

Uuringute tõenduspõhisus on mõlemal juhul B.

2.2. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Taotluses on peamise oodatava ravi tulemusena hinnatud nii kliinilist kui mükoloogilist ravivastust ravi lõppedes ning raviga kaasnevaid kõrvaltoimeid ja ravikatkestamisi. Need vastavad reaalelus eeldatud ravi tulemustele. Taotluses käsitletud oodatav ravitulemus on esitatud muutusena tervises seisundis – nii kliiniline, kui mükoloogiline ravivastus eeldab muutust tervise seisundis.

Uuringute põhjal on mikafungiini ravitulemusi võrreldud kaspofungiini ning amfoteritsiin B-ga. Võrdlusravimid on asjakohased, esitatud samades näitajates ning korrektelt. Mikafungiini efektiivsus on samaväärne kui amfoteritsiin B-l. Mikafungiin raviga kaasneb vähem kõrvaltoimed ning esineb väiksem ravikatkestamiste arv kui kaspofungiini või amfoteritsiin B ravi foonil.

2.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Hinnang adekvaatne: Mikafungiinil on teadaolevalt soodsam kõrvaltoimete profiil võrreldes amfoteritsiin B või kaspofungiin raviga ning väiksem nefrotoksilisus võrreldes amfoteritsiin B raviga. Mikafungiinil puuduvad teadaolevad ebasoodsad koostoimed teiste ravimitega ning vähem tõsiseid või ravi katkestamiseni viivaid kõrvaltoimeid.

SPC-s ja mikafungiini puudutavas kirjanduses on välja toodud koostoimed siroliimuse, nifedipiini ja itrakonasooliga, mille puhul tuleb jälgida nendega seotud toksilisuse suhtes ning vajadusel annuseid vähendada. Lisaks on SPC-s toodud hoiatus seoses toimega maksale. Publikatsioonides ja ravijuhendites (nt ESCMID - European Society of Clinical Microbiology) on sellele hoiatusele viidatud, kuid tegelik kliiniline tähendus on siiani ebaselge, kuna hoiatus tugineb rottidel mitte inimestel teostatud uuringul ning lisaks puuduvad sarnased uuringud teiste ehhinokandiinidega. Ebapiisava tõestuse puudumise tõttu pole nt FDA poolt vastavat hoiatust lisatud.

2.4. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenuse kohaldamise tingimused jäävad samaks kui olemasoleval teenusel: Koodiga 338R tähistatud tervishoiuteenust rakendatakse esimese valiku ravina aspergilloosi (RHK 10 diagnoosi kood B44) korral ning teise valiku ravina kandidaasi (RHK 10 diagnoosi kood B37) korral juhul, kui on olemas vastav ravijuhis. Tervishoiuteenust rakendatakse piirkondliku haigla või keskhaigla hematoloogia, onkoloogia, nakkushaiguste, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia ja intensiivravi osakonnas .

Ravimi üle- või alakasutamise tõenäosus:

Ravimi meditsiiniline üle- või alakasutus on vähetõenäoline, kuna ravi ordineerimine toimub kitsas spetsialistide ringis ning seda nõuab ka kehtiv tervishoiu teenuste loetelu (§ 62, lg 24 Koodiga 338R tähistatud ravimiteenuste piirhinna alusel võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas on nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seaduse § 23 lõigete 2 ja 3 alusel kehtestatud määruses sätestatud korras loodud nakkushaiguste kontrolli teenistus ja on tagatud infektsioonhaiguste kvalifikatsiooniga haiglanakkustõrje arsti pidev järelevalve).

Ravimite eelarveline üle- või alakasutus: mikafungiini osakaaluks on taotleja hinnanud 5%, anidulafungiini osakaaluks 25%. Arvestades mõlema ravimi spetsiifikat ning seda, et mikafungiini kasutamise eelis tekib konkreetsete kõrvaltoimetega või spetsiifilise kaasuva raviga patsientidel (mikafungiinil vähem koostoimed kaasuva raviga) - võib hinnata nimetatud eeldust adekvaatseks. Koostoimete esinemise suhtes on spetsiifiliseks grupiks lapsed, sest anidulafungiinil puudub siiani näidustus laste invasiivsete seeninfektsioonide ravimiseks. Sellele on viidatud ESCMID juhendis ning anidulafungiini SPC-s.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotluse punktis 3.5 esitatud alternatiivsed raviviisid on Eesti kontekstis asjakohased ning taotluses on kajastatud kõik Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid.

Taotluses esitatud alternatiivsete teenuste kirjeldus, teenusest saadav tulemus tervisele on asjakohane, tulemus on esitatud samas näitajas, mis hinnatava teenuse tulemus. Kõrvaltoimete/tüsistuste kirjeldus ja esinemissagedus on asjakohased ja õiged, andmed alternatiivsete teenustega kaasnevate teenuste vajaduse, nende kasutuskordade arvude ja kirjelduste kohta ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni on korrektsed.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

Teenuse kasutamiseks Eestis ei ole kohaliku ravijuhise loomine eeldatavalt otstarbekas. Järgitakse Euroopa ravijuhiseid: eelkõige ESCMID omi. Nimetatud juhistele on taotluses viidatud.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta taotluses esitatud näidustusel nii maailmapraktikas kui ka Eestis on korrektsed ja asjakohased.

Mikafungiin on maailmas laialdaselt kasutatud juba aastaid (taotleja andmetel alates 2008. aastast ning on kasutatud enam kui miljoni patsiendil). Eestis on kasutamise kogemus vähene või puudub üldse, kuna ravim ei ole olnud kompenseeritud.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta:

- teenuse osutamiseks vajalik koht;
- patsiendi ettevalmistamisega seotud tegevused ning nende toimumise keskmised ajad;
- ravitoimingu kirjeldus ning erinevate tegevuste keskmised ajad;
- patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni ja ravimite vajadus.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Teenuse mahuks on hinnatud lähiaastatel *ca* 80 patsienti aastas ja ravipäevade arvuks vastavalt 1300 ravipäeva aastas – mis on Eesti patsientide meditsiinilisi vajadusi optimaalselt kattev. Lisatava ravimi - mikafungiini – mahuks on hinnatud 4 patsienti.

Teenuse 338R maht on ajas püsinud enam-vähem samal tasemel, puuduvad hetkel teadaolevad asjaolud, mille põhjal võiks eeldada olulist teenuse mahu muutust. Seega võib mahu hinnangut pidada asjakohaseks.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei ole oodata muutusi võrreldes olemasoleva teenuse kasutamisega.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Ravimit rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondliku haigla või keskhaigla hematoloogia, onkoloogia, nakkushaiguste, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia ja intensiivravi osakonnas.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus puudub, sest kitsendused on juba eelnevalt kehtestatud (vt punkt 2.4).

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Personal täiendavat väljaõpet ei vaja.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole antud kontekstis oluline.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei ole antud kontekstis oluline.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Olemasoleva teenuse 338R ravimite nimekirja lisanduv ravim. Teenuse sisu, piirangud ei muutu.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus on asjakohane ressurside, nende optimaalse kasutusaja, ressurside keskmise kasutusaja ning koguste osas.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiirilise ravi kaspofungiini, liposomaalse amfoteritsiini, anidulafungiini, vorikonasooli või mikafungiiniga, ühe päeva raviannus.	Asjakohane
Ettepaneku esitaja	Eesti Infektsioonhaiguste Selts	Asjakohane
Teenuse tõendus põhises taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	B Tulemusnäitaja: kliiniline ja mükoloogiline ravivastus ravi lõppedes; kõrvaltoimete esinemissagedus, ravikatkestus tase	Asjakohane
Senine praktika Eestis	Teenusele 338R lisanduvat ravimit Eestis siiani kasutatud ei ole.	Asjakohane
Vajadus	80 patsienti, 1300 ravipäeva, s.h. 4 patsienti mikafungiinile	Asjakohane
Muud asjaolud	Puuduvad	
Kohaldamise tingimuste lisamine	Kohaldamise tingimused ei muutu	Asjakohane

13. Kasutatud kirjandus

1. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu

2. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA et al for the Micafungin Invasive Candidiasis Working Group. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007; 369: 1519-27.

3. Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Inf Dis 2007; 45: 883-93
4. Ravimi omaduste kokkuvõtted: Kaspofungiin, anidulafungiin, mikafungiin, amfoteritsiin B