

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

Teenuse nimetus	Tsütomegaloviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi foskarnetiga 6000 mg
Taotluse number	980

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Nimetatud taotlus käsitleb foskarneti kasutamist tsütomegaloviirusinfektsiooni (CMV) ennetava või haiguse ravina juhul kui ravi tümidiini analoogide valgantsükloviiri (vGCV) või gantsükloviiriga (GCV) on ebaõnnestunud viiruse resistentsuse või vastunäidustatud kõrvalnähtude (ennekõike leuko- ja trombotsütopeenia) tekke tõttu.

2. Tõenduspõhisus kliiniliste uuringute ning Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhiste järgi, kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Kuigi asümptoomne CMV infektsioon on väga sage on tema kliiniline tähtsus normaalse immuunsusega inimestel peaaegu olematu (vähemalt praeguste arusaamade alusel). Samas aga on CMV infektsiooni reaktivatsioon immuunsüsteemi puudulikkuse korral sage (e.g. pahaloomulised kasvaja, organite siirdamine, omandatud immuunpuudulikkus, enneaegsed vastsündinud jne). Veelgi enam, ravile allumatu CMV infektsioon võib immuunokomprimeeritud haigetel saatuslikuks osutada ja seda vaatamata adekvaatsele põhihaiguse ravile. Praeguste arusaamade järgi on ainukeseks võimaluseks kas ennetav ravi (*preemptive therapy*) või haigussümptomide ilmnemisel haiguse varajane ravi. Nagu taotleja poolt välja toodud soovib enam ravijuhiseid CMV infektsiooni esmaseks raviks GCV või tema eelravim vGCVi. Soovitatud on ka eelnimetatud ravimite kombinatsioone foskarneti või tsidofovoriga. Nii GCV kui ka vGCV kasutamisel on sagedaseks tüsistuseks leuko- trombotsütopeenia. Kirjeldatud on ka ravimresistentsuse teket (mutatsioonid kas UL₉₇ või UL₅₄ geenis), mistõttu haigus ei ole ravitav GCV-ga ning ravim tuleb vahetada teiste CMV-le toimivate ravimite vastu. Foskarnet, kui pürofosfaadi analoog, on GCV erineva toimemehhanismiga, mistõttu ei esine ristresistentsust ja seega sobib GCV-le resistentsetele viirustele. Foskarnet pole kaugeltki uus ravim, ta oli üks esimestest viirusvastastest ainetest ja teda on turustatud ja kasutatud alates 1985 aastast.

Taotleja on esitanud ülevaate siiani läbi viidud kliinilistest uuringutest foskarneti kasutusest vereloome tüvirakkude kasutamise järgselt. Nende uuringute detailsemal analüüsil hakkab silma suur variaabelsus. Kontrollitud uuringud, kus kontrollgrupis on valdavalt kasutatud GCV, on suhtelised väikesed samas kui kontrollrühmata uuringud on suuremad. Uuritavad, näidustused kui ka lõpptulemid varieeruvad sõltuvalt uuringust. Arvestades asjaolu, et olemasolevate haigete arv ei pruugi olla suur ja et foskarnet on oma patendiaja minetanud pole ka uuringute variaabelsus üllatav. Siiski võib öelda, et foskarnet pole üheski kontrollitud uuringus olnud vähemefektiivne kui kontrollravim. Kontrollimata uuringutes on foskarneti efektiivsus olnud aktsepteeritav antud haigete populatsioonile (valdavalt vereloome pahaloomuliste kasvajatega haiged). Seega on foskarneti kasutamise efektiivsus tõestatud niipalju kui antud olukorras võimalik. Rahvusvahelistes ravijuhendites on hinnatud foskarneti kasutamist CMV infektsiooni korral pahaloomuliste kasvajate ja soliidorganite transplantatsiooniga haigetel AI tasemel soovitusena. Taotluses pole esitatud andmeid foskarneti efektiivsusest soliidorganite siirdamise järgse CMV infektsiooni korral. Soliidorganite siirdamine on praegu küll harvem kui luuüdi siirdamine, kuid ka neil haigetel võib olla ülalnimetatud GCV-ga seotud probleeme.

3. Meditsiiniline näidustus ja vajadus teenuse osutamiseks;

Olen taotlejaga nõus, et on olemas nii näidustus (vt. ülal) kui ka vajadus alternatiivse ravimi järele, milleks foskarnet on sobiv kandidaat. Nagu juba mainitud pole CMV infektsioon omane mitte ainult luuüdi siirdamise järgselt vaid võib esineda ka teiste immuunpuudulike seisundite (soliidorganite siirdamine, AIDS, sügav enneaegsus) järgselt. Seega ka neil haigetel võib olla vajadus raviks foskarnetiga.

4. Oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos;

Luuüdi siirdamise järgselt (valdavalt pahaloomuliste hematoloogiliste kasvajate tõttu) on foskarnet-ravi efektiivsus 40-90% sõltuvalt sellest mida on kasutatud primaarse lõpptulemina (tabel taotluse 4.1. alajaotuses). Nagu eeldatud on efektiivsus kõrgem kui lõpptulemiks on antigeneemia kadumine (60-100%) ning madalam kui lõpptulemiks on elulemus pikkusega 6 kuud kuni 1-aasta (umbes 60%) või PCR negatiivsust (30-40%) (Bacigalupo A *et al.* 2012). Sealjuures on uuringud kopsutransplantatsiooni järgselt näidanud, et foskarnetravi oli küll efektiivne GCV-resistentse viiruse eemaldamisel, kuid foskarneti lisamine ei muutnud üldist elulemust (Mincez *et al.* 2014). Seega võib järeldada, et praegusel momendil saadaolevad võimalused pole kaugeltki optimaalsed ja võivad sõltuvalt haigest oluliselt erineda.

Kuigi GCV poolt põhjustatud leuko- ja trombotsütoopenia on nende ravimite sagedased kõrvalnähud on siiski hästi teada fakt, et ravimite lõpetamisel on nimetatud kliinilised nähud taaspöörduvad. Foskarneti kõrvalnähtude hulka need sümptoomid ei kuulu. Viiruse eliminatsiooni % varieerub 40-90% ja on ennekõike seotud uuritava populatsiooniga. Samuti on kliinilist paranemist täheldatud umbes 2/3 haigetel. Seega, oleks foskarnet alternatiiviks CMV infektsiooni ennetavaks ja haiguse raviks immunokompromiteeritud haigetel.

GCV resistentsuse teke on probleemiks ka soliidorganite transplantatsiooniga isikute CMV ravis. Samas on selles populatsioonis uuringute arv oluliselt väiksem kui hematoloogiliste kasvajatega luuüdi siirdamise läbinud haigetel.

5. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Minu teada pole Eestis üldkasutatavat CMV infektsiooni registrit, mistõttu on raske hinnata kas taotleja poolt pakutud 3-4 haiget on optimaalne või mitte. Samuti pole taotluses selgitatud missugustele kaalutlustele nimetatud prognoos põhineb (ilmselt taotlejate kliinilisel kogemusel). Oma kogemusest ning lähtudes kirjandusest võin öelda, et leuko- ja trombotsütoopenia on sage gantsükloviir-ravi kõrvalnäht. Omaette küsimus on, et kõik kõrvalnähtudega haiged ei pruugi foskarnetravi vajada. Taotlejalt võiks küsida millel teenust vajavate patsientide hinnang põhineb.

Taotlusest ei selgu missugusele haigete populatsioonile foskarnetti taotletakse (ilmselt luuüdi siirdamise järgselt hematoloogiliste kasvajatega haigetele). Nagu eespool öeldud ja ka haigekassa poolt märgitud võivad ravimit potentsiaalselt vajada ka soliidorganite siirdamise järgsed isikud. Lisaks ka AIDSi haiged, enneaegsed vastsündinud ja teised kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkusega haiged. Kas nimetatud taotlus ka neid haigeid hõlmab pole selge? Taotlusele on küsitud lisaandmeid, mis kajastavad soovitatavaid GCV annused neeru-, maksa ja kopsusiirdamise järgselt. Foskarnet-ravist on juttu vaid kopsusiirdamise korral. Ka taotluse lisast ei selgu kui palju võiks olla soliidorgani siirdamisega haigeid, kes foskarnetti vajavad, puuduvad arvud ka teiste haigete gruppide kohta. Taotleja põhjendab

foskarneti vajadust eriti GCV tingitud leuko- ja trombotsütopeenia tekkega, mis on eriti oluline luuüdi siirdamise järgselt. Selle põhjendusega võib nõus olla, samas aga ei tohiks GCV resistentsuse teke sõltuda haigete populatsioonist ning resistentsuse tekke tõttu võiks ravi vajajaid olla ka teistes ülalnimetatud populatsioonides.

6. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravimit hakatakse kasutama tugeva immuunpuudulikkusega isikutel, kelle põhihaigus võib progresseeruda ka vaatamata CMV infektsiooni edukale ravile. CMV infektsiooni antiviraalne ravi on vaid üks komponent vastava haiguse ravist. Palju olulisemaks komponendiks CMV infektsiooni ravis on organismi rakulise immuunsuse taastumine.

Uuringud on ka näidanud, et immuunokomprimeeritud haigetel on suurem risk GCV resistentsuse tekkeks.

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

Tegemist on intravenoosselt manustatava ravimiga, mille annustamine ei vaja spetsiaalseid oskusi ja on ilmselt teostatav kõigis onkoloogia ja intensiivravi osakondades. Samuti pole spetsiaalseid teste tarvis haigete monitoorimiseks.

Resistentsusmutatsioonide olemasolu ei saa diagnoosida pelgalt kliinilise pildi (mittevastavus ravile) alusel. Selleks tuleb määrata vastatavate mutatsioonide olemasolu (James SH *et al.* 2011). Ma ei ole teadlik, et Eestis seda praegu tehtaks, kuid vastavad meetodid on kirjanduses olemas ning genotüübilise resistentsuse määramise meetodid on võimalik laborites, kes eelnevalt on arendustegevusega tegelnud, sisse viia.

8. Ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Ravimi hästi tuntud ja sagedaseks kõrvaltoimeks on neerupuudulikkus, mis on haigete monitoorimisega diagnoositav. Foskarneti doosi langetamine või ravimi ära jätmine lahendab enamasti ravimist tekkinud neerupuudulikkuse (Bacigalupo A *et al.* 2012).

Foskarnetti tuleb ettevaatlikult manustada haigetele, kelle esineb neerupuudulikkus. Siiski pole viimane GCV kõrvalnähuks.

9. Võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete raviviisidega (ja ravimitega);

CMV infektsiooni raviks on lisaks eelpoolnimetatud foskarnetile, GCV ja vGCV-le registreeritud ka tsidofovir. Kirjanduses on soovitatud ka CMV spetsiifilist immuunoglobuliini. Kasutada on soovitatud ka üldimmuunglobuliini. Võrreldes foskarnetiga, mis juhendites on saanud AI soovitusena tsidofoviri soovitus BII ning viimane on seotud ka olulise nefrotoksilisusega (Bacigalupo A *et al.* 2012). Hüperimmuunse immunoglobuliini kohta on veelgi vähem andmeid kui tsidofoviri kohta ning see pigem sobib lisaraviks kui iseseisvaks raviks.

2-3 faasi kliiniliste uuringute on mitmeid uusi ravimikandidaate, mis ennekõike võiks vähendada olemasolevate ravimite kõrvaltoimeid. Kirjanduses on ka üksikjuhtumeid kus

lefluromiidi ja artesunaati on kasutatud GCV resistentses viiruse poolt põhjustatud CMV infektsiooni raviks soliidorganite transplantatsiooniga haigetel.

Nagu ülalmainitud on ravis väga oluline rakulise immuunsuse parandamine. Selle analüüs jääb aga väljapoole antud taotlust ning tõenäoliselt ei sõltu antiviraalsest ravimist.

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

Uuel teenusel on täiendav mõju. Foskarneti soovitakse kasutada alternatiivse ravimina, kuid teatud juhtudel võiks seda kasutada ka esmaraviks (e.g. haiged kes on primaarselt nakatunud GCV resistentses viirusega). Nagu eelnevalt öeldud soovitavad mõned eksperdid kasutada CMV esmaseks raviks GCV ja foskarneti kombinatsiooni.

Soliidorganite siirdamise järgsetel haigetel on ravisoovitused märksa tagasihoidlikumad ja kliinilisi uuringuid vähem kui luuüdi siirdamise järgselt. Ka siin on GCV resistentses CMV ravis soovitatud foskarneti kasutamist, kuid eksperdid hoiatavad sageli tekkiva neerupuudulikkuse eest.

11. Vajadus saada ravi käigus teisi ravimeid ja loetelus sisalduvaid tervishoiuteenuseid;

Nagu eelpoolöeldud on foskarneti kõrvalnähuks neerupuudulikkuse teke, mistõttu neerufunktsiooni monitooring kuulub seda ravimit saavate haigete raviskeemi. Kõrvalnähtude tekkimisel foskarneti annust kas vähendatakse või jäetakse ära. Vajadusel vajab neerupuudulikkus vastavat ravi. Kasutatud on ka foskarnet-ravi kombineerimist teiste ülaltoodud antiviraalsete ravimitega.

Nagu ülalmainitud peab jätkuma haige immuunsüsteemi supressiooni vähendav ravi, mis ei sõltu kasutatavatest antiviraalsetest ravimitest.

Lisaks sellele tuleks olukorras, kus kahtlustatakse GCV resistentsust, määrata võimalike resistentsusmutatsioonide olemasolu. Minule teadaolevalt niisugused uuringud Eesti laborites praegu ei tehta. Ka teistes riikides kuuluvad taolised uuringud pigem referentslaborite teenuste hulka. Siiski ei tohiks genotüübilise testi välja töötamine ja teenuse pakkumine Eesti laboritele, kes niisuguse arendusega tegelnud on, üle jõu käia. Vastavad meetodid on kirjanduses olemas. Seega tuleks ravimiteenusesse lisaks ravimi hinnale kalkuleerida ka resistentsustesti hind. Üsna selgelt on haigeid, kellel kahtlustatakse GCV resistentsus umbes kaks korda suurem kui haigete hulk, kellel resistentsus esineb.

12. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus.

Kui taotluses esinevaid kirjavigu ignoreerida, on taotlus põhjendatud ja foskarnetiga seotud efektid ja kõrvalnähud adekvaatselt kirjeldatud ja kaalutud. Lisatud on tabel läbiviidud kliinilistest uuringutest. Taotleja on lisanud ka rahvusvahelised juhised, millest lähtuvalt foskarnet-ravi on igati näidustatud CMV infektsiooni ennetava või haiguse ravina juhul kui ravi tümidini analoogide GCV või vGCV ebaõnnestub või vastunäidustatud kõrvalnähtude (ennekõike leuko- ja trombotsütopeenia) tekke tõttu.

Taotluses on toodud küll foskarnet-ravi efektiivsus luuüdi siirdamise järgselt, kuid samas pole analüüsitud ravimi efektiivsust teistel immuunpuudulikkusega haigete gruppide (AIDS,

solliidorganite siirdamised, enneaegsed vastsündinud jne), kelle CMV infektsiooni ravi on niisama komplitseeritud nagu luuüdi siirdamise järgselt. Taotluse lisale on lisatud artiklid foskarneti toimest solliidorganite siirdamise korral. Lisatud on la organiste siirdamisega tegelevate ekspertide kogemus CMV infektsiooni ravist.

Taotluses ei ole analüüsitud CMV ravimresistentsuse määramise vajadust ja võimalust. CMV GCV resistentsust pole võimalik hinnata pelgalt kliinilise pildi alusel (e.g. kliiniline mittevastavus ravile). Edasist selgitust vajaks genotüübilise resistentsuse määramise võimalused ja nende maksumus Eestis.

13. Kokkuvõte

Taotlejad soovivad foskarnetravi võimaluse lisamist juba olemasolevatele ravimitele, mida kasutatakse CMV infektsiooni ennetavas ja kliinilises ravis. Nii taotluse kui ka kirjanduse alusel tundub, et foskarnetravi on igati põhjendatud alternatiiv CMV infektsiooniga haigetel, kellel on tekkinud kas CMV resistentsus või GCV-st tingitud tüsistused. Eriti kehtib see hematoloogiliste kasvajatega haigetel luuüdi siirdamise järgselt. Kuigi foskarnet-ravi efektiivsus nimetatud populatsioonis ei anna 100% kliinilist paranemist, annab see võimaluse haiguse taandumiseks. Foskarnetravi näidustuseks pole pelgalt vaid CMV infektsioon luuüdi siirdamise ja hematoloogiliste kasvajate järgselt vaid analoogset süsteemset CMV infektsiooni põdevad ka teised sügava immuunpuudulikkusega haiged (e.g AIDSi, solliidorganite siirdamise järgsed haigeid ja sügavalt enneaegsed vastsündinud nii kongeniaalse kui ka omandatud CMV infektsiooniga). Nendel haigete rühmadel on andmeid foskarneti efektiivsusest aga märksa vähem ning foskarnet-ravi soovitatakse ennekõike kui on tekkinud GCV resistentsus. CMV ravimresistentsust pole võimalik määrata kliinilise pildi alusel; selleks on vajalik spetsiifiliste genotüübilist resistentsust määravate testide rakendamine vähemalt ühes Eesti laboris. Kõike eelnevat arvesse võttes leian, et nimetatud taotlus igati põhjendatud ning võiks parandada süsteemset CMV infektsiooni põdevate haigete ravitulemusi. Uuringute andmetel on foskarnet-ravi saanud isikute 6-kuu ja 1-aasta elulemus 60% piires.

14. Kasutatud kirjandus

Ariza-Heredia EJ, Nesher L, Chemaly RF. Cytomegalovirus diseases after hematopoietic stem cell transplantation: a mini-review. *Cancer Lett.* 2014 Jan 1;342(1):1-8

Bacigalupo A, Boyd A, Slipper J, Curtis J, Clissold S. Foscarnet in the management of cytomegalovirus infections in hematopoietic stem cell transplant patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Nov;10(11):1249-64

James SH, Prichard MN. The genetic basis of human cytomegalovirus resistance and current trends in antiviral resistance analysis. *Infect Disord Drug Targets.* 2011 Oct;11(5):504-13

Minces LR, Nguyen MH, Mitsani D, Shields RK, Kwak EJ, Silveira FP, Abdel-Massih R, Pilewski JM, Crespo MM, Bermudez C, Bhama JK, Toyoda Y, Clancy CJ. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014 Jan;58(1):128-35

Verkaik NJ, Hoek RA, van Bergeijk H, van Hal PT, Schipper ME, Pas SD, Beersma MF, Boucher CA, Jedema I, Falkenburg F, Hoogsteden HC, van den Blink B, Murk JL. Leflunomide as part of the treatment for multidrug-resistant cytomegalovirus disease after lung transplantation: case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2013 Dec;15(6):E243-9.