

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi ehinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini, vorikonasooli või <u>isavukonasooliga</u> , ühe päeva raviannus
Taotluse number	1281
Kuupäev	juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 338R „Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi ehinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini või vorikonasooliga, ühe päeva raviannus“ raames kasutatavate ravivalikute laiendamist preparaadiga isavukonasool. Eksisteerib vajadus uute tõhusate ja paremini talutavate ravivõimaluste kasutuselevõtuks harvaesinevate eluohtlike infektsioonide - invasiivse aspergilloosi (IA, RHK-10 järgi B44) ja mukormükoosi (MM, RHK-10 järgi B46) - raviks Eestis. Seenevastaste ravimite kasutamist piiravad mitmed tõsised kõrvaltoimed, mis võivad endaga kaasa tuua ravi katkestamise vajaduse. Tihti on seenevastase preparaadi kasutamist piiravaks faktoriks asjaolu, et raskes seisundis patsiendid juba tarvitavad erinevaid ravimeid, mis omavad ebasoovitavaid koostoimeid soovitud raviga või on raskes seisundis patsiendil väljakujunenud neerupuudulikkus, mis omakorda kitsendab ravivalikut. Seetõttu on oluline erinevate ravivõimaluste olemasolu konkreetse patsiendi seisundist ning kaasuvast ravist lähtuvalt. Isavukonasooli näol on tegemist elupäästva raviga, mille kättesaadavaks tegemine looks uue võimaluse MM raviks ning täiendava võimaluse IA raviks patsientidele, kellele ei sobi ravi praegu raviteenus sisalduvate ravimitega.

1.2. Taotletav teenus

Isavukonasool (Cresemba) on näidustatud täiskasvanutel invasiivse aspergilloosi ning mukormükoosi raviks patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi.

Isavukonasooli ohtust ja efektiivsust IA patsientide raviks hinnati topeltpimedas võrdlusravimiga (vorikonasool) III faasi kliinilises uuringus SECURE, mis hõlmas 516 patsienti (ITT-populatsioon), kel esines tüve Aspergillus või muu filamentoosse seene põhjustatud invasiivne seenhaigus. Populatsiooni myITT (tõendatud või kahtlustatava IA diagnoosiga patsiendid; 123 pt isavukonasooli rühmas ja 108 pt vorikonasooli rühms) üldist ravivastust ravi lõppedes hindas pimemetoodil sõltumatu andmete ülevaatuskomitee. Selle populatsiooni üldine ravivastus oli isavukonasooli puhul 35% ja vorikonasooli puhul 39% (korrigeeritud ravierinevus 4,0; 95% CI -7,9; 15,9). 42. päeval oli üldine suremus selles populatsioonis isavukonasooli puhul 18,7% ja vorikonasooli puhul 22,2% (korrigeeritud ravierinevus -2,7%; 95% CI: -12,9; 7,5). SECURE uuringus näitas isavukonasool mõnevõrra paremat talutavust võrreldes vorikonasooliga. Otsesed võrdlusuuringud teiste seenevastaste ravimitega puuduvad.

Kliinilised andmed isavukonasooli kasutamise kohta MM raviks on piiratud. Saadaval on andmed ühest kontrollrühmata prospektiivsest kliinilisest uuringust (VITAL), mille käigus said 37

tõestatud või tõenäolise MM patsiendi isavukonasooli põhiravina või muude seenevastaste ravimite (peamiselt amfoteritsiin B) sobimatuse tõttu. Sõltumatu andmete ülevaatuskomitee poolt määratletud üldine suremus patsientide üldpopulatsioonis 42. päeval oli 38%, 84. päeval 43%. VITAL uuringu ülevaatuskomitee hinnangul oli üldine ravilõpu edukusmäär 31%. Patsientidel, kes ei allunud või ei talunud eelnevat seenevastast ravi oli üldine suremus mõlemal ajahetkel 44% ning üldine ravivastuse määr 31%. Need tulemused on Šotimaa ekspertide hinnangul⁴ sarnased amfoteritsiin B ja posakonasooli tulemustega teistes uuringutes.

1.3. Alternatiiv

Seni on IA standardravim olnud vorikonasool, võrreldes isavukonasooliga on toksilisuse profiil sarnane, kuid osasid kõrval- ja koostoimeid on vorikonasoolil rohkem. Alternatiivina kasutatakse liposomaalset amfoteritsiin B-d, teatud juhtudel veel itrakonasooli, posakonasooli ja ehinokandiine ning vajalik võib olla nakatunud kolde kirurgiline resektsioon.

MM ravi nõuab kohest seenevastast medikamentoosset ravi, agressiivset kirurgilist sekkumist ja põhjuseks oleva(te) riskifaktori(te) korrigeerimist. *Mucorales spp* on oma olemuselt resistentsed kõigi enamkasutatavate seenevastaste ainete suhtes. Esmavaliku ravi on amfoteritsiin B (eelistatavalt liposomaalne vorm, et vähendada nefrotoksilisust, saadaval vaid intravenoossena), teised võimalused on posakonasool või amfoteritsiin B deoksükolaat.

ECIL-6 ravijuhis¹ soovib IA esimese ravivalikuna vorikonasooli või isavukonasooli (IA*), viimane on paremini talutav. Pääseravina (*salvage therapy*) soovitatakse (IIB**) liposomaalset amfoteritsiin B-d, amfoteritsiin B lipiidide kompleksi, kaspofungiini, posakonasooli ja vorikonasooli (viimane, kui 1. reas ei ole kasutatud). MM ravis soovitatakse esmavalikuna liposomaalset amfoteritsiin B-d (IIB**), posakonasooli soovitatakse kasutada amfoteritsiin B formulatsioonide absoluutse vastunäidustuse korral (CIII***).

IDSA 2016 ravijuhises² soovitatakse esmaseks ravivalikuks IA puhul vorikonasooli, alternatiividena tuuakse välja veel liposomaalne amfoteritsiin B ja isavukonasool (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhisisus).

ESCMID-ECMM-ERS ravijuhend (2018)³ soovib kopsu aspergilloosi korral eelistatud esmavaliku ravimina isavukonasooli ja vorikonasooli.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Isavukonasooli soovitatav küllastusannus on 1 vial pärast lahustamist ja lahjendamist või kaks kapslit (vastab 200 mg isavukonasoolile) iga 8 tunni järel esimesed 48 tundi (kokku 6 manustamiskorda). Soovitatav säilitusannus on 1 vial või 2 kapslit üks kord ööpäevas, alustades 12 kuni 24 tundi pärast viimast küllastusannust. Ravi kestus sõltub kliinilisest ravivastusest. Müügiloahoidaja esindaja hinnapakumise kohaselt maksab ravimi 1 vial [REDACTED] eurot. Hinnainfo suukaudse ravimvormi kohta puudub.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

* tõendatusse tase I – tõendus ≥ 1 randomiseeritud kontrollitud uuringust (RCT); soovitus tugevus A – hea tõendatus, mis toetab kasutamist;

** tõendatusse tase II – tõendus ≥ 1 hästi disainitud uuringust (ei ole RCT), soovitus tugevus B – keskmine tõendatus, mis toetab kasutamist;

*** tõendatusse tase III – tõendus põhineb eksperthinnangutel, soovitus tugevus C- vähe tõendatust, mis toetaks kasutamist;

Šotimaa (SMC)⁴: ravimi hüvitamist soovitatakse võttes arvesse müügiloahoidjaga kokku lepitud konfidentsiaalset allahindlust ning asjaolu, et tulenevalt orbravimi staatusest aktsepteeriti suuremat ebakindlust majandusanalüüsis. Kuluminimeerimise analüüsis võrreldi IA näidustusel isavukonasooli kaalutud keskmise seenevastase ravi (vorikonasool 75% ja liposomaalse amfoteritsiin B 25%) maksumusega, MM näidustusel võrreldi isavukonasooli liposomaalse amfoteritsiin B-ga, millele järgnes ravi posakonasooliga. Taotleja baasstsenaariumis (analüüsis kasutati avalikke hindu) oli isavukonasool soodsam mõlemal näidustusel. Tundlikkuse analüüsid mõjutas tulemust IA näidustusel kasutatud ravimite osakaalud (analüüsis vorikonasooli suurema osakaaluga oli ravi isavukonasooliga kallim) ning MM näidustusel võrdlusravimina ainult suukaudse posakonasooli kasutamine tõi samuti kaasa lisakulu isavukonasooliga.

Iirimaa (NCPE)^{5,6}: ravimi hüvitamist IA ja MM näidustusel soovitatakse peale konfidentsiaalseid hinnaläbirääkimisi aprillis 2018.

Prantsusmaa (HAS)⁷: eksperdid leidsid, et isavukonasool oleks esimese rea ravivalik IA korral ning teise rea valik MM korral, seda just neerupuudulikkusega patsientidel, kuid leiti, et ravimiga ei kaasne kliinilist lisakasu võrreldes alternatiividega.

Lisaks on taotleja viidanud kolmele farmakoökonomilisele analüüsile^{8,9,10}, kus on leitud, et isavukonasooli kasutamine võib vähendada ravi maksumust, seda peamiselt tänu lühemale hospitaliseerimise ajale ja sellega seotud madalamatele haiglaravikuludele ning osalt ka tänu madalamatele ravimikuludele. Oluline on märkida, et kõik analüüsid olid rahastatud ravimi müügiloahoidja esindaja (Astellas või Basilea) poolt, mistõttu tuleb tulemustesse suhtuda reservatsiooniga. Lisaks, MM sihtgruppi käsitlev uuring võrdles isavukonasooli amfoteritsiin B-ga, millele järgnes säilitusravi posakonasooliga, mis ei ole isavukonasooli ametlikku näidustust (patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi) arvestades relevantne sihtgrupp. Väärrib märkimist, et uuringus Horn 2017⁸ leiti, et haiglaravil viibimise kestus ja 30 päeva haiglasse tagasivõtmise määr olid võrreldavad isavukonasooli ja vorikonasooli rühmas. Mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega patsientidel võib haiglas viibimise kestus isavukonasooliga olla lühem, kuid alagrupi analüüsi tulemuste kinnitamiseks on vaja täiendavaid uuringuid.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Otsese võrdlusuuringu andmetel on IA ravis isavukonasool ja vorikonasool võrreldava efektiivsusega ning sarnase hospitaliseerimise kestuse ja sagedusega, MM näidustusel on kaudsel võrdlusel isavukonasooli efektiivsus sarnane posakonasooli tulemustega teistes uuringutes⁴. Eeltoodud arvesse võttes, on haigekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks kuluminimeerimine, IA näidustustel võrdluses vorikonasooliga ning MM näidustusel võrdluses posakonasooliga. MLH ei ole kinnitanud suukaudse ravimvormi maksumust, kuid arvestades preparaadi kõrget biosaadavust (98%) ning asjaolu, et kliinilise vajaduse korral võib alati üle minna intravenoosselt manustamiselt suukaudsele või vastupidi, lähtus haigekassa analüüsis eeldusest, et isavukonasooli suukaudse ravi maksab sama palju kui intravenoosse ravi.

Invasiivsete seeninfektsioonide ravi kestvus võib kõikuda väga suurtes piirides sõltudes patsiendi seisundist, kaasuvatest haigustest jms. IA ravi kestus jääb tõenäoliselt vahemikku 31 päeva (taotleja prognoos, sh 3 päeva veenisiseselt, seejärel suukaudne ravi 28 päeva) kuni 45 päeva (SECURE uuringu ravipikkuse mediaan). Kui eeldada, et nii isavukonasooli kui vorikonasooli esimesed kolmel päeval kasutatakse intravenosset ravimvormi ja seejärel jätkub ravi suukaudse raviga ning ravi kestus isavukonasooliga on 45 päeva ning vorikonasooliga 47 päeva (SECURE

uuringu andmed), siis kujuneb ravi maksumuseks vastavalt [redacted] eurot vs 2 905,68 eurot ehk isavukonasooliga kaasneb [redacted] euro suurune lisakulu.

MM ravi kestus jääb tõenäoliselt vahemikku 60 päeva (taotleja prognoos, sh 5 päeva veenisiseselt, seejärel suukaudne ravi 55 päeva) – 84 päeva (VITAL uuringu ravipikkuse mediaan). 84 ravipäeva isavukonasooliga maksab [redacted] eurot vs posakonasooliga 3 647,96 eurot, st. ravi isavukonasooliga on [redacted] eurot kallim.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on patsientide arvu prognoosis tuginenud EHK 2010-2015. a andmete põhjal tehtud analüüsile, mille kohaselt diagnoositakse Eestis aastas keskmiselt 4,8 IA; 3,2 bronhopulmonaalse aspergilloosi ning 0,6 MM juhtu. Seega maksimaalne isavukonasooli teenuse maht aastas oleks 8,6 patsienti. Lisaks on taotleja eeldanud, et IA ravi esmavalikuna kasutatakse edasi vorikonasooli, kuid pooltel juhtudel oleks vajalik ravi talutavuse eesmärgil kasutada isavukonasooli ehk ravi vajavate patsientide arv oleks 4-5 aastas. Arvestades edasistel aastatel kasvu 10%, oleks neljandal aastal ravil 10 patsienti. Haigekassal puuduvad täiendavad andmed, et prognoosi õigust kontrollida. 5 IA patsiendi raviga kaasneks eelarvele [redacted] euro suurune lisakulu ning 1 MM patsiendiga [redacted] euro suurune lisakulu.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni kohaldamise tingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravimi lisamisel tervishoiuteenuste loetellu ei ole vajalik teenuse 338R rakendustingimuste muutmist, v.a juhul, kui isavukonasooli kättesaadavaks tegemine on põhjendatud vaid kitsalt sihtgrupil (kellele alternatiivsed raviviisid on vastunäidustatud).

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi ehhinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini, vorikonasooli või isavukonasooliga, ühe päeva raviannus	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenuse 338R raames kasutatavad toimeained, posakonasool	
Kulutõhusus	IA näidustusel kaasneb isavukonasooliga võrreldes vorikonasooliga [redacted] euro suurune lisakulu. MM näidustusel kaasneb isavukonasooliga võrreldes posakonasooliga [redacted] euro suurune lisakulu.	
Omaosalus	Ei ole põhjendatud	

Vajadus	IA näidustusel esimesel aastal 4-5pt, neljandal 10 pt MM näidustusel 1 pt	Taotleja prognoos
Teenuse piirhind	338R maksumus	
Kohaldamise tingimused	Vt. punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastast kokku	5 AI ja 1 MM patsiendi ravi kokku toob lisakulu [redacted] eurot	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 338R täiendamist ravimiga isavukonasool. Ravim on näidustatud mukormükooosi (MM) raviks täiskasvanud patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi ning invasiivse aspergilloosi (IA) raviks. Ravim on otsese võrdlusuuringu (SECURE) andmetel sarnase efektiivusega võrreldes vorikonasooliga IA ravis ning kaudse võrdluse andmetel sarnane posakonasooliga MM ravis. SECURE uuringus näitas isavukonasool mõnevõrra paremat talutavust võrreldes vorikonasooliga. Otsesed võrdlusuuringud teiste seenevastaste ravimitega puuduvad. IA näidustusel kaasneb isavukonasooliga võrreldes vorikonasooliga [redacted] euro suurune lisakulu. MM näidustusel kaasneb isavukonasooliga võrreldes posakonasooliga [redacted] euro suurune lisakulu. 6 patsiendi (5 AI ja 1 MM) patsiendi ravi tähendab eelarvele [redacted] euro suurust lisakulu.	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Tissot F. et al. The European Conference on Infections in Leukemia, ECIL-6 Guidelines For The Treatment Of Invasive Candidiasis, Aspergillosis And Mucormycosis In Leukemia And Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Haematologica* March 2017 102: 433-444; Doi:10.3324/haematol.2016.152900
- ² Patterson TF et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2016;63(4):e1–60 DOI: 10.1093/cid/ciw326
- ³ 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
- ⁴ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/caffeine_citrate_Peyona_FINAL_August_2013_Amended_29.08.13_for_website.pdf
- ⁵ <http://www.ncpe.ie/drugs/isavuconazole-cresemba-for-the-treatment-of-invasive-aspergillosis/>
- ⁶ <http://www.ncpe.ie/drugs/isavuconazole-cresemba-for-the-treatment-of-mucormycosis/>
- ⁷ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-10/cresemba_summary_ct14849.pdf
- ⁸ Horn, et al; Hospital Resource Use of Patients Receiving Isavuconazole vs. Voriconazole for Invasive Mold Infections in the SECURE. *J Med Econ.* 2016 Jul;19(7):728-34.doi: 10.3111/13696998.2016.1164175
- ⁹ Harrington R, Lee E, Yang H, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Isavuconazole vs. Voriconazole as First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis. *Advances in Therapy.* 2017;34(1):207-220. doi:10.1007/s12325-016-0443-1
- ¹⁰ Bagshaw E et al. The cost of treating mucormycosis with isavuconazole compared with standard therapy in the UK. *Future Microbiol.* 2017 May;12:515-525. doi: 10.2217/fmb-2016-0231.