

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi kaspofungiini, liposomaalse amfoteritsiini, anidulafungiini, vorikonasooli või mikafungiiniga, ühe päeva raviannus
<b>Taotluse number</b>	1047

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Infektsioonhaiguste Selts taotleb teenuse 338R „Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi kaspofungiini, liposomaalse amfoteritsiini, anidulafungiini või vorikonasooliga, ühe päeva raviannus“ täiendamist ravimpreparaadi mikafungiin lisamisega teenusesse.

Koodiga 338R tähistatud ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui ravimiteenust rakendatakse esimese valiku ravina aspergilloosi (RHK 10 kood B44) korral ning teise valiku ravina kandidaasi (RHK 10 kood B37) korral, kui on olemas vastav ravijuhis. Ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondliku haigla või keskhaigla hematoloogia, onkoloogia, nakkushaiguste, pulmonoloogia, nefroloogia, üldkirurgia ja intensiivravi osakonnas.

Süsteemsed *Candidast* või *Aspergillusest* põhjustatud seeninfektsioonid progresseeruvad kiiresti ja muutuvad kiiresti eluohtlikuks, mistõttu on oluline nende varajane diagnoosimine ja kohene efektiivne ravi.

#### Taotletav ravim

Mikafungiin on kaspofungiini ja anidulafungiini kõrval ehhinokandiinide rühma kuuluv seeneravim. Ravimi toime seisneb seene eluks ja kasvamiseks vajaliku seene rakuseina komponendi 1,3- $\beta$ -D-glükaani tootmise inhibeerimises. Mikafungiini toimel muutuvad seene rakuseinad puudulikeks või defektseteks, muutes need haprateks ja kasvamisvõimetuteks.

Mikafungiin (Mycamine) on ravimi omaduste kokkuvõtte<sup>1</sup> kohaselt näidustatud järgmiselt:  
Täiskasvanud, lapsed (sh vastsündinud) ja eakad:

- Invasiivse kandidoosi ravi.
- Candida infektsiooni profülaktika patsientidel, kellele tehakse allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, või patsientidel, kellel on oodata neutropeeniat (neutrofiilide absoluutarv < 500 rakku/ $\mu$ l) esinemist 10 või enama päeva vältel.

Täiskasvanud,  $\geq$  16aastased noorukid ja eakad:

- Söögitoru kandidoosi ravi patsientidel, kellel on sobilik kasutada veenisisesest ravi.

Ravimiomaduste kokkuvõttes on toodud hoiatus võimalikule riskile maksakasvajate tekkeks, mistõttu soovitatakse ravimit kasutada ainult siis, kui teised seentevastased preparaadid ei sobi. Ka ESCMID ravijuhendis<sup>2</sup> on hoiatusle maksakasvajate riski osas viidatud, kuid samas tõdetud, et leiu tegelik kliiniline tähendus on siiani ebaselge, sest hoiatus tugineb rottidel mitte inimestel teostatud uuringul ning lisaks puuduvad sarnased uuringud teiste ehhinokandiinidega.

## Alternatiivid

Kliiniliste uuringutega (Pappas et al. 2007<sup>3</sup>, Kuse et al. 2007<sup>4</sup>) on tõestatud, et kandidateemia ja invasiivse kandidoosi ravis ei ole mikafungiin halvem (*non-inferior*) võrreldes kaspofungiini ja liposomaalse amfoteritsiin B-ga. Samuti ei täheldatud mikafungiini ja kaspofungiini vahel erinevust suremuses, infektsioonide taasägenemises või kõrvaltoimetes. Kuigi taotluses on viidatud, et mikafungiiniga esineb võrreldes kaspofungiiniga vähem raviga seonduvaid kõrvaltoimeid (22% vs 23,8%) ning vähem uuringuravimiga seotud ravikatkestamisi (2,5% vs 3,6%), ei ole publitseeritud artiklis välja toodud ning on küsitav, kas kirjeldatud erinevused olid ka statistiliselt olulised. Taotluses on väidetud, et võrreldes liposomaalse amfoteritsiin B-ga esines mikafungiinigrupis vähem raviga seotud kõrvaltoimeid (43,2% vs 50,9%,  $p=0,082$ ), sh tõsiseid (4,2% vs 7,5%,  $p=0,138$ ) või ravi katkestamiseni viivaid (4,9% vs 9,0%,  $p=0,087$ ), kuid tulemused ei olnud statistiliselt olulised. Sarnaselt, neeruga seotud kõrvaltoimeid, mis viisid ravikatkestamiseni, esines küll mikafungiinigrupis vähem kui liposomaalse amfoteritsiin B grupis (1 vs 8, sh 5/8st olid tõsised), kuid ei ole selge, kas erinevus oli statistiliselt oluline.

Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi hinnangul tuleks mikafungiini käsitleda teenuses 338R anidulafungiini alternatiivina ning taotleja on prognoosinud, et mikafungiini osakaal ravikuuris tuleb anidulafungiini saavate patsientide, kellel esineb probleeme kõrvaltoimete ja ravimite koostoimetega, arvelt. Haigekassale teadaolevalt otsesed võrdlusuuringud mikafungiini ja anidulafungiini vahel puuduvad, mistõttu on raske hinnata, milliseid eeliseid omab üks või teine ravim kõrvaltoimete ja koostoimete osas. ESCMID ravijuhend<sup>5</sup> toob välja, et ehhokandiinide klassi eeliseks on madal koostoimete profiil: uuringutes anidulafungiiniga ei ole ravimite koostoimeid täheldatud ja mikafungiini puhul tuleb vaid väga väheseid relevantseid koostoimeid arvesse võtta.

Mikafungiinil ja kaspofungiinil on müügiloajärgne näidustus lastel, mikafungiinil seejuures ka vastsündinutel, anidulafungiinil käesoleval hetkel ametlik näidustus raviks lastel veel puudub.

## **2. Teenuse hinna põhjendatus**

Taotleja toob mikafungiini (100mg) hulгимүүgi ostuhinnaks ■ eurot ehk maksumuseks haiglaapteegis ■ eurot, mis on samaväärne anidulafungiini (100mg) maksumusega teenuse 338R hinnas. Euripid andmebaasi andmetel on mikafungiini (100mg) hulгимүүgi ostuhind Euroopa riikides järgmine: Rumeenias 303 eurot, Tšehhis 309 eurot, Ungaris 313 eurot, Itaalias 366 eurot ja Hispaanias 429 eurot.

## **3. Kulutõhususe analüüs**

Šotimaa eksperdid (SMC)<sup>6</sup> on hinnanud mikafungiini kulutõhusust invasiivse kandidoosi raviks ning leidnud, et mikafungiin on võrreldes kaspofungiini ja liposomaalse amfoteritsiin B-ga kulutõhus. Sellest tulenevalt kiideti heaks mikafungiini hüvitamine raviks täiskasvanutel, vanuritel ja lastel (sh. vastsündinutel). Tulenevalt asjaolust, et taotleja ei esitanud majanduslikku analüüsi näidustuste söögitoru kandidoos ja Candida infektsiooni profülaktika kohta, ei kiidetud heaks ravimi hüvitamist nendel näidustustel.

Taotleja selgituste kohaselt tuleks mikafungiini käsitleda anidulafungiini alternatiivina. Tulenevalt asjaolust, et ravijuhendid käsitlevad ehhokandiine võrreldavalt efektiivsete alternatiividena, on põhjendatud kuluvähendamise analüüsi läbiviimine. Et antud ravimite ravikuuris sisalduva päevaannuse maksumus on sama, siis mikafungiin on sama kulutõhus kui anidulafungiin.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

2013. a osutati teenust 338R 62 patsiendile kokku 1309 ravipäeva, 2014. aastal 84 patsiendile kokku 1369 ravipäeva. Taotleja on prognoosinud teenuse 338R mahuks 80 patsienti aastas kogumahas 1300 ravipäeva, neist raviks mikafungiiniga 5% ehk 4 patsienti aastas.

Taotleja on prognoosinud, et mikafungiini saavate patsientide osakaal tuleb anidulafungiini saavate patsientide osakaalu arvelt. Et ravimite päevaannuse maksumus ravikuuris on sama, siis mikafungiini lisamisega teenusesse lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei teki.

##### Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Tulenevalt erinevate ravimite osakaalude kehtestamisele teenuse hinnas, ei ole tõenäoline, et mikafungiini üle- või alakasutamine omaks majanduslikku mõju ravikindlustuse eelarvele.

##### Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Teenusele 338R kehtivad tingimused ei vaja muutmist.

#### 5. Kokkuvõte

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiirilise ravi kaspofungiini, liposomaalse amfoteritsiini, anidulafungiini, vorikonasooli või <u>mikafungiiniga</u> , ühe päeva raviannus	EIS taotleb mikafungiini lisamist teenuses 338R kasutatavate preparaatide loetellu. Teenuse nimetus põhjendatud.
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Infektsioonhaiguste Selts (EIS)	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	anidulafungiin kaspofungiin liposomaalne amfoteritsiin B	
<b>Kulutõhusus</b>	Mikafungiin on sama kulutõhus kui anidulafungiin.	
<b>Omaosalus</b>	Ei ole asjakohane.	
<b>Vajadus</b>	338R 80 patsienti, neist mikafungiini saavaid 4 patsienti	Taotleja prognoos, mille med. ekspert on hinnanud adekvaatseks. Patsientide arv on 2014.a võrreldes 2013. aastaga tõusnud, seega reaalne patsientide arv võib olla veidi suurem.

<b>Teenuse piirhind</b>	Ei muutu	470,87 eurot
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ei vaja muutmist.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu ei teki.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	EIS taotleb mikafungiini lisamist teenusesse 338R. Kliiniliste uuringutega on tõestatud ravimi sarnane efektiivsus ja ohutus kaspofungiini ja liposomaalse amfoteritsiiniga. Otseseid võrdlusuuringuid anidulafungiiniga läbiviidud ei ole, kuid ravijuhendid käsitlevad ehkandiine võrdsete alternatiividena. Ravimi päevannuse maksumus on sama mis anidulafungiinil ning et mikafungiini lisamine teenusesse 338R tuleb anidulafungiini osakaalu arvelt, siis lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei teki.	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000734/WC500031075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000734/WC500031075.pdf)

<sup>2</sup> Hope WW et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 38–52. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1469-0691.12040/epdf>

<sup>3</sup> Pappas PG et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Inf Dis 2007; 45: 883-93.

<sup>4</sup> Kuse ER et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007; 369: 1519-27.

<sup>5</sup> Cornely OA et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl.7): 19–37. [https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID\\_Library/2Medical\\_Guidelines/ESCMID\\_Guidelines/ESCMID\\_Candida\\_Guidelines\\_CMI\\_Dec2012\\_non-neutropenic\\_adult\\_patients.pdf](https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/ESCMID_Candida_Guidelines_CMI_Dec2012_non-neutropenic_adult_patients.pdf)

<sup>6</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/micafungin\\_\\_Mycamine\\_\\_FINAL\\_August\\_2008\\_Amended\\_020908.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/micafungin__Mycamine__FINAL_August_2008_Amended_020908.doc_for_website.pdf)