

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Tsütomegaloviirus- ja adenoviirusinfektsiooni ennetav ravi ja ravi tsidofoviiriga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1560
Kuupäev	

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotletakse adenoviirusinfektsiooni (AdV) ja refraktaarse tsütomegaloviirusinfektsiooni (CMV) ennetavat ravi ja ravi tsidofoviiriga allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisjärgsetel patsientidel.

Tsidofoviiril on ametlik näidustustus CMV retiniidi raviks omandatud immuunpuudulikkuse sündroomiga (AIDS) täiskasvanutel, kellel pole neerutalitluse häireid, kuid *off-label* kasutatakse seda mitmete viirusinfektsioonide (sh AdV, CMV, resistentsed HSV jne) raviks, kas ainukese või teise/kolmanda rea valikuna.

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused ja taustainfo on Eesti oludes õiged ja põhjendatud, kuigi konspektiivselt esitatud. Taotleja poolt on lisaandmetes välja toodud teised CMV raviks kasutatavad ravimid – valgantsikloviiri ja gantsikloviiri, foskarnet kui ka maribaviir. Viimase kasutusvõimaluse tekkimine võiks oluliselt vähendada tsidofoviiri kasutamist CMV infektsioonide ravimisel.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist kasutatakse mitmete maliigsete ja mittemaliigsete haiguste raviks. Antud ravimeetodi kasutamine põhjustab retsipientidel olulise immuunpuudulikkuse tekke, millest taastumine võtab aega mitmeid kuid või mõnikord ka aastaid. Erinevate tekitajate poolt põhjustatud infektsioonid on üheks olulisemaks siirdamisjärgse suremuse põhjuseks, umbes kolmandik siirdamisjärgsetest infektsioonidest on põhjustatud CMV, EBV, AdV või BKV poolt.

CMV infektsioon ja selle poolt põhjustatud haigus on olulised vereloome tüvirakkude ja elundite siirdamisjärgsed komplikatsioonid olles ka oluliseks suremuse põhjustajaks. Optimaalne ennetamine ja ravi annavad kokkuvõttes parima ravitulemuse. Kliiniline pilt varieerub asümptomaatilisest CMV vireemiast CMV sündroomini, mis avaldub palaviku, üldise halva enesetunde, leukopeenia, trombotsütopeenia ja hepatiidina või ägeda haigusena (nt koliit, retiniit, pneumoniit jne). CMV reaktivatsiooni ennetavaks raviks ja CMV haiguse raviks on kasutatavad (val)gantsikloviir ja foskarnet, kuid resistentsuse tekkel on ravivõimalused piiratud, resistentsel juhudel kasutatakse raviks tsidofoviiri.

AdV infektsioone esineb sagedamini allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgsetl (allogeenne 8,5% - 30% vs autoloogne 2-12%), rohkem lastel võrreldes täiskasvanutega (20-47% vs 6%-13,6%). Retrospektiivsete uuringute alusel tekib infektsioon siirdamisjärgse esimese

100p jooksul (mediaan 36-90p). Infektsioon võib olla primaarne või või latentse infektsiooni reaktiveerumine. Haiguse spekter on laialdane ulatudes konjunktiviidist, seedetrakti haaratusest kuni pneumoonia või dissemineerunud haiguseni. Infektsiooni tekkimine on seotud siirdamisjärgses perioodis väga kõrge suremusega (kõikidest sümptomaatilistest patsientidest 26%, pneumoonia korral 50% ja dissemineerunud haiguse korral 80%). AdV ravi põhiolemus on immuunsupressiooni vähendamine. Antiviraalse ravi võimalused on väga piiratud, ainus efektiivne ravim on tsidovofiir, millel on olulised kõrvaltoimed nagu nefrotoksilisus ja müelosupressioon. Kuigi arenduses on ka tsidovofiiri liposomaalne vorm brintsidovofiir, siis ei ole see veel laialdaselt kättesaadav.

Taotluses toodud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

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

Prospektiivseid randomiseeritud kontrollgrupiga uuringuid tsidovofiiri efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks ei ole taotleja poolt esitatud ning teadaolevalt pole neid vereloome tüviraku siirdamisega patsientidel siiani läbi viidud või nende tulemusi publitseeritud.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotleja poolt on välja toodud põhilise kõrvaltoimena nefrotoksilisus, mis vastab kirjanduse ja SPC-s toodud infole (vereloome tüviraku siirdamise järgsetel täiskasvanutel tekib ca 25% ravitustest). Nefrotoksilisuse vähendamiseks vajab patsient suukaudse probenetsiidi manustamist ja adekvaatne intravenooset prehydratsiooni naatriumkloriidi lahusega iga tsidovofiiri annuse saamise ajal.

Lisaks on kirjeldatud oluliste kõrvaltoimetena neutropeeniat, peavalu, silma kahjustusi (iriit, uveit, silma hüpotoonia), kuulmise halvenemist, düspnoed, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, juuste väljalangemist, löövet, proteiinuuriat, vere kreatiniinisalduse tõusu.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotleja poolt on esitatud retrospektiivsete uuringute kokkuvõtted (kokku 7) tabelite ja joonistena, milledes on hinnatud tsidovofiiri efektiivsust ja ohutust AdV ja CMV infektsioonide ravimisel vereloome tüvirakkude siirdamise läbinud patsientidel.

Kokkuvõtvalt saab antud uurinutele tuginedes öelda, et AdV infektsioonide korral on tsidovofiir näidanud nii vireemia kontrolli saavutamisel kui elulemuse osas positiivset efekti ning sama ka CMV infektsioonide ja haiguste puhul teise või kolmanda rea valikuna, kui esmavaliku preparaatidega ei ole saavutatud piisavat ravivastust. Valdavalt on tsidovofiiri kasutatud annuses 5 mg/kg ükskord nädalas (esimesed 2 nädalat) iv ning edasi üle nädala, kuid alternatiivina on kasutatud ka 1 mg/kg 3 korda nädalas iv.

Sarnaseid tulemusi on näidanud ka teised publitseeritud uuringud.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotleja poolt esitatud andmetel alternatiivid puuduvad, mis on korrektne AdV infektsioonide ravi. Refraktaarsele või retsidiveerunud CMV vireemiaga patsientidele on esmase ravireaga ebaõnnestumise korral võimalik kasutada maribaviiri (tervishoiuteenuste loetelus alates 01.04.2023).

Taotletav teenus oleks heaks täienduseks olemasolevale praktikale.

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

Taotleja poolt esitatud ravijuhisena *CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies*, milles on tsidofoviir soovitatud kolmanda valikuna refraktaarse CMV haiguse korral.

Täiendavalt on Euroopas aktsepteeritud ravijuhendites toodud järgmised soovitused:

- *Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7)*. Antud juhendis on tsidofoviir soovitatud teise või kolmanda valikuna nii ennetava ravina kui ka ravina CMV haiguse korral.
- *European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011)*. Antud juhendis on tsidofoviir soovitatud nii ennetava ravina kui ka ravina AdV infektsiooni korral.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotleja poolt on esitatud info, et ravimit manustatakse iv 1h pikkuse infusioonina, mis vastab ravimi omaduste kokkuvõttes toodud infole.

Nefrotoksilisuse vähendamiseks vajab patsient suukaudse probenetsiidi manustamist ja adekvaatne intravenooset prehydratsiooni naatriumkloriidi lahusega iga tsidofoviiri annuse saamise ajal.

Kliinilised uuringud tsidofoviiri kliinilise efektiivsuse hindamiseks on tehtud samaaegse probenetsiidi kasutamise foonil. Kaks grammi probenetsiidi tuleb manustada 3 tundi enne tsidofoviiri annust ja üks gramm 2 ning 8 tundi pärast tunniajalise tsidofoviiri infusiooni lõppu (kokku 4 grammi).

Kuna ravimit manustatakse statsionaaris või ambulatoorselt/päevastatsionaaris ravil olevatele patsientidele, siis täiendavat ressursi nt personali näol vaja ei ole.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Asjakohane – allogeense vereloome tüviraku siirdamisi tehakse ja patsiente jälgitakse Tartu Ülikooli Kliinikumis.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Asjakohane – ravimit manustatakse intravenoosselt ja on kasutatav ambulatoorses/päevastatsionaaris kui statsionaarses ravis, kui on tagatud nefrotoksilisuse ennetav ravi.

9.3. Raviarve eriala

Asjakohane – toodud on hematoloogia eriala.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Ei ole kohaldatav.

9.5. Personal (täiendava) väljaõppe vajadus

Asjakohane – tegemist on intravenoosselt manustatava ravimiga, milleks pole vaja tervishoiutöötajatel täiendavaid erioskusi.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Asjakohane – teenuse osutamiseks vajalikud eeldused on olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Taotleja poolt esitatud andmed on tõesed. Lisaks TÜK-le on teadaolevalt tsidofoviiriga ravi saanud muudel näidustusel kui CMV või AdV infektsiooni patsiendid ka SA Põhja-Eesti Regionaalhaiglas.

Tervishoiuteenuste loetelus kodeerimiseks raviarvel kood puudub.

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

Taotleja poolt on esitatud eksperthinnangul põhinev arvamus, et prognoositav ravivajajate arv on aastas ca 3 isikut, kes vajavad teenust minimaalselt 12 korral aastas.

Arvestades lisandunud ravivõimalust maribaviiriga võib teenuse vajadus väheneda, sest CMV infektsioonide korral jääks tsidofoviir viimaseks valikuks, kuid täpseid prognoose pole patsientide väikest üldarvu arvestades võimalik anda.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotletavale teenusele ei lisandu teisi tervishoiuteenuseid. Taotlus on korrektne.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Pole hinnatav.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei asenda. Taotlus on korrektne.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Taotleja poolse info kohaselt ravijuhtude arv ei tõuse. Taotluse info korrektne.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotletav teenus ei too kaasa eelnevalt või järgnevalt vajalikke tervishoiuteenuseid. Taotlus on korrektne.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Pole hinnatav

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Patsientide üldist fooni arvestades on sellel ravimil vähene mõju

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

Taotleja poolt pole andmeid esitatud, kuid antud patsientide grupil pole omaosaluse rakendamine põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väär- ja liigkasutamise tõenäosust võib hinnata madalaks, sest ravi määramine põhineb eelnevatel analüüsidel nagu CMV või AdV viiruskoopiate määramine verest või teistest materjalidest.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole teada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses punktis 7 toodud kohaldamise tingimustest erialade või tervishoiuteenuse osutaja kohta piisab.

17. Kokkuvõte

Taotletakse adenoviirusinfektsiooni (AdV) ja refraktaarse tsütomegaloviirusinfektsiooni (CMV) ennetavat ravi ja ravi tsidofoviiriga allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisjärgsetel patsientidel. Siirdamine põhjustab retsipientidel olulise immuunpuudulikkuse tekke, millest taastumine võtab aega mitmeid kuid või mõnikord ka aastaid. Erinevate tekitajate poolt põhjustatud infektsioonid on üheks olulisemaks siirdamisjärgse suremuse põhjuseks, umbes kolmandik siirdamisjärgsetest infektsioonidest on põhjustatud CMV, EBV, AdV või BKV poolt. Tsidofoviiri oluliseim kõrvaltoime on nefrotoksilisus, nt vereloome tüviraku siirdamise järgselt tekib seda ca 25% ravi saanud täiskasvanutel. Nefrotoksilisuse vähendamiseks vajab patsient suukaudse probenetsiidi manustamist ja adekvaatne intravenooset prehydratsiooni.

CMV ravis kasutatavate ravimite – valgantsikloviiri või gantsikloviiri, foskarneti kui ka maribaviiri kõrval on ravi ebaõnnestumisel tsidofoviiril koht 2. või 3. valikuna. AdV ravis on antiviraalsest ravist tsidofoviir ainuke hetkel kättesaadav preparaat.

Taotluses toodud tingimused ravimi kasutamiseks on mõistlikud ning vastavad käesolevale praktikale.

18. Kasutatud kirjandus

1. *Al-Heeti O et al. Adenovirus Infection and Transplantation. Transplantation 2022;106: 920–927, DOI: 10.1097/TP.0000000000003988*
2. *Neofytos et al. Treatment of Adenovirus Disease in Stem Cell Transplant Recipients with Cidofovir. Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:74-81 (2007)*
3. *Lindemans et al. How I treat adenovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients. Blood. 2010 Dec 16; 116(25): 5476–5485.*
4. *Ljungman et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. BLOOD, 15 JANUARY 2001 z VOLUME 97, NUMBER 2*
5. *Ljungman et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation (2003) 31, 481–486*
6. *Ganapathi et al. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. F1000Research 2016, 5:758 Last updated: 16 DEC 2016*

7. Zhao Yin et al. Cidofovir, a choice for salvage treatment of cytomegalovirus infection in patients with haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2022;24:e13776. <https://doi.org/10.1111/tid.13776>
8. Stern A et al. Safety and efficacy of intravenously administered cidofovir in adult haematopoietic cell transplant recipients: a retrospective multicentre cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76: 3020–3028, doi:10.1093/jac/dkab259
9. Jakharia et al. CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Curr Treat Options Infect Dis* (2021) 13:123–140
10. Ljungman P et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*, 2019 Aug;19(8):e260-e272, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
11. Matthes-martin S et al. European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011). *Transpl Infect Dis* 2012; 14: 555–563, <https://doi.org/10.1111/tid.12022>
12. Summary of Product Characteristics.
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/11151/smpc#gref>