

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tsetolosaani/tasobaktaami või tseftasidiimi/avibaktaami või kolistiin pluss meropeneemi või fosfomütsiiniga
Taotluse number	1130

Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Infektsioonhaiguste Selts ning Eesti Anestesioloogide Selts taotlevad uue teenuse lülitamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu: Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tsetolosaani/tasobaktaami või tseftasidiimi/avibaktaami või kolistiin pluss meropeneemi või fosfomütsiiniga patsientidele, kellel on kinnitatud või tõenäolise resistentse Gram-negatiivse bakteri põhjustatud infektsiooni korral, raviarsti ja infektsioonikontrolli teenistuse arsti konsiiliumi otsuse alusel.

Taotleja on leidnud, et antud taotluse kontekstis pole oluline mitte konkreetne haiguse diagnoos, vaid tavapärasele ravile eeldatavalt mitte alluva multiresistentse tekitaja olemasolu

Ravimiteenusena on patsientidele hetkel kättesaadav teenus 484R (Sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimaine päevane raviannus), mille komplekshinda on arvetatud järgmiste ravimid: imipeneem, meropeneem, ertapeneem, piperatsilliin/tasobaktaam, tsefepiim ja vankomütsiin. Patsientidel, kelle bakteriaalne infektsioon ei ole käsitletav sepsisena, rakendatakse nakkushaiguste voodipäeva hinda (kood 2007, kui on tegemist bakteriaalse meningiidiga, teistel juhtudel kood 2006).

Tsetolosaan/tasobaktaam on müügiloa järgi näidustatud kõhuõõne tüsistunud infektsioonide, ägeda püelonefriidi, kuseteede tüsistunud infektsioonide puhul.

Tseftasidiim/avibaktaamil pole veel müügiluba välja antud. Euroopa ravimiamet on andnud positiivse hinnangu järgmisteks näidustusteks: kõhuõõne tüsistunud infektsioonid, äge püelonefriit, kuseteede tüsistunud infektsioonid, haiglatekkene- ja ventilaatorpneumoonia. Lisaks neile on tseftasidiim/avibaktaam näidustatud teiste Gram-negatiivsete aeroobsete mikroobide poolt põhjustatud infektsioonide raviks haigetel, kelle antibakteriaalse ravi võimalused on piiratud.

Kolistiinil i.v. ei ole Eestis müügiluba.

Meropeneem i.v. on näidustatud järgmiste infektsioonide raviks täiskasvanutel ja üle 3 kuu vanustel lastel:

- pneumoonia, kaasa arvatud olmetekkene ja haiglatekkene pneumoonia;
- bronhopulmonaalsed infektsioonid tsüstilise fibroosi korral;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid; - kõhuõõne tüsistunud infektsioonid;
- sünnitusaegsed ja -järgsed infektsioonid;
- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid;
- äge bakteriaalne meningiit. Meropeneemi võib kasutada neutropeeniaga patsientide raviks arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist tingitud palaviku korral.

Fosfomütsiinil i.v. ei ole Eestis müügiluba.

Taotluse aluseks on taotleja esitanud ESBL esinemissageduse hospitaliseerimiste ning vereringeinfektsioonide (sepsise) juhtude kohta viimase 10 aasta jooksul Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ning Tartu Ülikooli Kliinikumis.

Tseftolosaani/tasobaktaami kohta on taotleja esitanud ülevaateartikli, mis kirjeldab tseftolosaani farmakokineetikat, ning II faasi kliiniliste uuringute tulemusi, kus tseftolosaan/tasobaktaam on näidanud sarnaseid mikrobioloogilisi ja kliinilisi tulemusi võrreldes tseftasidiimiga komplitseeritud urotrakti infektsioonide ning komplitseeritud kõhuõõneinfektsioonide korral. Publikatsioonis nähakse tseftolosaan/tasobaktaamile potentsiaalset rolli empiirilises ravis, kuid ei ole toodud välja selgeid eeliseid teiste tsefalosporiinide ees. Lisaks on taotleja viidanud *in vitro* uuringule, kus leiti, et minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC₉₀) on tseftolosaan/tasobaktaami puhul 32 korda madalam kui tseftasidiimi puhul.

Tseftasidiim/avibaktaami osas toetub taotleja *in vitro* tundlikkustestidele külvidest intensiivraviosakonna patsientidelt ning ventilatsioonipneumoonia patsientidelt, naha ja pehmete kudede infektsiooni, vereringeinfektsiooni, urotrakti infektsiooni, kõhuõõneinfektsiooni, ning teiste infektsioonidega patsientidelt ning pimendatud randomiseeritud uuringule, kus näidati, et tseftasidiim/avibaktaami efektiivsus ja ohutus komplitseeritud urotrakti infektsioonide puhul on sarnane imipenem/tsilastatiin raviga.

Kolistiini+meropeneemi osas toetub taotleja retrospektiivsele ilma võrdlusgrupita kolistiini uuringule, mis vaatles kolistiini efektiivsust ja ohutust MDR Gram-negatiivsete bakteriaalsete infektsioonide ravis, ning kolistiini kohort-uuringule, milles järeldati, et kolistiini on sama efektiivne ja ohutu *Acinetobacter* ja *Pseudomonas* infektsioonide ravis kriitilises seisus intensiivraviosakonna haigetel, võrreldes teiste antimikroobsete ainetega sepsise ravis. Meropeneemi kasutamise soovi taotletaval näidustustel pole kirjanduse toel põhjendatud. Meditsiinilise tõhususe hinnangu koostaja on leidnud, et *kolistiini optimaalsed doosid pole veel lõplikult kindlaks tehtud. Seega nii kaua kui täpne doseering on selgitamisel on alati oht nii ala- kui üledoseerimiseks.*

Fosfomütsiini osas toetub taotleja ülevaateartiklile, mis võtab üldiselt kokku, fosfomütsiini omadused, toimemehhanismi, farmakokineetika ja –dünaamika, antimikroobsed omadused, kliinilise kasutamise kogemuse maailmapraktikas jm, kuid leiab, et rohkem randomiseeritud kontrollitud katseid on tarvis hindamaks intravenoosse fosfomütsiini efektiivsust MDR patogeeni põhjustatud infektsioonide ravis.

Meditsiinilise tõhususe hinnagus on hindaja tõdenud, et taotletavat teenust *ei peaks kasutama kõigi Gram-negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsioonide raviks, vaid ennekõike juhtudel kui on tõestatud või on põhjendatud kahtlus, et tegemist on infektsiooniga, mis on tekitatud alternatiivsetele antibiootikumidele resistentsete organismide poolt. Enamus ESBL tüvesid on tundlikud alternatiivsetele antibiootikumidele (karbapeneemid, 4pk tsefaolsporiniid, kinoloonid, tigetsükliin). Samuti peaks kasutus piirduma ennekõike haigetega, kellel on tegemist raske infektsiooniga.*

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus.

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest, koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest.

Taotleja on koostanud taotletavate raviskeemide eeldatavate osakaalude põhjal teenuse hinnamudeli, mis pärast ravimite müügilohoidjate poolt täpsustatud hinnainfot kujundab taotletava teenuse komplekshinnaks 515,07 € Taotleja pole selgitanud, mille põhjal on tuletatud eeldatavad taotletud raviskeemide osakaalud ning miks peaks 80% teenusest

olema kaetud taotletavatest alternatiividest oluliselt kallima tsefalosporiini+ β -laktamaasi inhibiitori kombinatsiooniga, mille hulgas 20% teenusest moodustab tseftolosaani/tasobaktaami annustamisskeem, mida pole kehtivale müügiloale kantud (6mg tseftolosaani+3mg tasobaktaami iga 8 tunni järel nosokomiaalse pnemumoonia puhul) ning mille kliiniline uuring taotleja andmetel alles käib.

Taotleja on hinnanud teenust vajavate patsientide arvuks 100 patsienti (tõusutrendiga lähiaastatel), kuid pole täpsemalt selgitatud prognoosi aluseid. Taotleja hindab keskmiseks ravi pikkuseks 10 päeva, (7-14), mis kujundab ühe patsiendi ravi keskmiseks maksumuseks 5150,7 € ning 100 patsiendi raviks (aastane lisakulu) vastavalt 515 070 €

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.

2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.

Taotleja hinnangul hetkel teenusele alternatiivi ei ole, kuna kinnitatud või tõenäolise Gram-negatiivse bakteri põhjustatud infektsiooni puhul pole teisi ravivõimalusi peale taotletava.

Taotluses on välja toodud, et kolistiini ning meropeneemi on kasutatud haigla voodipäeva hinna sees ning sepsise raviteenuse raames. Olgugi, et taotleja ei loe sepsise raviteenust (kood 484R) taotletava teenuse alternatiiviks, on siiski paljud antibiootikumide uuringud, millele taotlus toetub, uurinud just kasutatud toimeainete efektiivsust ja ohutust vereringeinfektsioonide puhul.

Meditiinilise tõhususe hinnangus on välja toodud, et vastavalt taotlusele kasutatakse Gram-negatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsioonide raviks praegu kõige enam karbapeneeme. Samas on taotluses öeldud, et juba praegu jäävad mõned patsiendid adekvaatse ravita, mis viib suremuse tõusuni. EARS andmebaasi alusel karbapeneem-resistentsus Eestis väga sage pole, kuid nimetatud andmebaas ei pruugi kõiki Eesti isolaate sisaldada. Taotlusest selgub ka, et juba praegu kasutatakse osadel juhtudel kombinatsioonravi kolistiin/meropeneem ja fosfomütsiini.

2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad

2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

Taotluses esitatud viidete ning materjalide alusel ei ole võimalik kvantitatiivselt hinnata teenuse rakendamisest saadavat kasu, kuna ükski viidatud allikas ei ole näidanud taotletavaid raviskeeme Eestis kasutatavaist alternatiividest paremana. Kuna täpsemate andmete puudumisel võib ainult kaudselt oletada, et taotletava teenuse kasutuselevõtt hoiab ära mõne sepsisejuhu või muu tüsistuse, ei saa sel teel hinnata võimalikku meditsiinilist kasu ega võimalikku kulude kokkuhoidu.

*Meditiinilise tõhususe hinnangus on märgitud, et Eesti ravijuhiseid lisatud pole. Küll on taotleja lisanud lingi **Hispaania** ravijuhistele. Lisaks on lisatud ka ESBL/MDR mikroorganismide leviku vältimise juhised, millel otsesest seost antud taotlusega pole. Hispaania ravijuhistes tsefalosporiine MDR enterobakterite raskete infektsioonide korral kasutada ei soovitata, kuid mainitakse, et nende kohta käiv tõendus põhjus on ebapiisav (CIII kategooria). Küll mainitakse erandjuhtudel meropeneemi ja kolistiini kombinatsiooni kasutamise võimalust märkides, et siiani pärinevad andmed vaid in vitro uuringutest. Kui tegemist on nimetatud antibiootikumidele tundlike orgasmidega siis peaks ravivastus olema*

hea. Samas peab aga silmas pidama, et mitte alati pole otsest seost hea in vitro tundlikkuse ja kliinilise efekti vahel (nt. doripeneemi vs imipeneem ventilaator pneumoonia korral; Chastre J et al. 2008).

2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.

Tulenevalt selgete alternatiivide puudumisest taotletavale teenusele pole võimalik selle kulutõhusust hinnata.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele.

Taotleja hindab keskmiseks ravi pikkuseks 10 päeva, (7-14 päeva), mis kujundab ühe patsiendi ravi keskmiseks maksumuseks 5150,7 € ning 100 patsiendi raviks (aastane lisakulu) vastavalt 515 070 €

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega.

Teenusega oleksid peamiselt seotud infektsionistid ning intensiivravi eriala. Sõltuvalt infektsiooni paikmest võib teenuse rakendamine mõjutada vastava erineva elundkonnaga tegelevat eriala (pulmonoloogia, uroloogia, nefroloogia, kardioloogia, pediatría, sisehaigused, otorinolarüngoloogia jt).

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.

Antud taotluses planeeritakse taotletavate ravimite kasutamist vastavalt mikrobioloogilisele analüüsile ja pärast konsiiliumi otsust, mis peaks minimeerima väär- ja liigkasutamise võimalused. Meditsiinilise tõhususe hinnangu koostaja on välja toonud, et *antibiootikumide laialdase kasutamise üheks olulisemaks kõrvalnähuks on antibiootikumresistentsuse teke. Ka taotletavate antibiootikumide suhtes on juba ilmunud resistentsed organismid sh. ka Eestis (nt. kolistiinresistentsed enterobakterid). Kuna valdavalt on tegu reservantibiootikumidega, võib nende suhtes resistentsuse tekkimisel puududa võimalus efektiivseks raviks.*

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Taotletava teenuse loomisel tuleb selgelt ja põhjendatult kaaluda erinevate taotletavate raviskeemide prognoositavad kasutusmahud.

7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tsetolosaani/tasobaktaami või tseftasidiimi/avibaktaami või kolistiin pluss meropeneemi või fosfomütsiiniga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Infektsioonhaiguste Selts, Eesti Anestesioloogide Selts.	
Teenuse alternatiivid	Otsene alternatiivne teenus puudub. Antibiootikumravi on arvestatud statsionaarse voodipäeva hinda. Vastavalt rakendustingimustele on teatud juhtudel rakendatav sepsise ravi (kood 484R)	
Kulutõhusus	Puudulikud lähteandmed ning selgete alternatiivide puudumine ei võimalda teenuse kulutõhusust hinnata.	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Taotleja hinnangul hetkel umbes 100 patsienti aastas.	Prognooosi alused ei ole selged
Teenuse piirhind	1 ravipäeva (teenuse ühik) maksumus 515,07 €	
Kohaldamise tingimused	Laboratoorselt kinnitatud või tõenäoliselt teistele antibiootikumidele resistentsete Gram-negatiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide korral.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	100 patsiendi kohta 515 070 € aastas.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Infektsioonhaiguste Selts ja Eesti Anestesioloogide Selts soovivad uue teenuse loomist bakteriaalsete infektsioonide raviks, mis ei allu praegu kasutusel olevatele antibiootikumidele. Taotluses viidatud kirjandusallikad ei näita taotletavate raviskeemide eeliseid läbi viidud katsetes. Osadel taotletud ravimitel pole Eestis müügiluba (kasutatavad erialaselt taotluse alusel) ning üks taotletav raviskeem ei ole kooskõlas kehtiva müügiloaga. Ühe ravimi puhul pole ekspertide hinnangul veel optimaalsed doosid kindlaks tehtud.	

2017. aasta täiendused

Taotleja on taotlusest jättnud välja kõik teised ravimid ning jättnud taotlusesse vaid tseftolosaan/tasobaktaami. Sellest tulenevalt on vähenenud eeldatav ravimaht: Eeldatav patsientide arv järgmisel neljal aastal taotletava teenusega oleks vastavalt 5,8,12, ja 18 ning vastav ravimikogus (viaalides) oleks vastavalt 150, 240, 360 ja 540.

Uut tõendusmaterjali taotleja poolt lisatud ei ole.

Ravimi müügiloahoidja esindaja on kinnitanud ravimi hinnaks haiglale [REDACTED]. Taotleja näeb pooltel patsientidel ravipäeva ravimivajaduseks [REDACTED] viaali (maksumus [REDACTED] €) ning pooltel patsientidel vajaduseks [REDACTED] viaali (maksumus [REDACTED] €). Seega [REDACTED] €.

Müügiloahoidja esindaja on nentunud, et taotletava ravimi kasutamine laial populatsioonil ei ole tõenäoliselt kuluefektiivne, kuid ei pea õigeks käsitleda ravimit ka päris viimase rea võimalusena, kui patsient võib olla juba ravimatu.

Meditsiinilise tõhususe hinnangu andmetel tseftolosaan/tasobaktaami on uuritud haigetel, kellel esinevad komplitseeritud kõhukoopa infektsioonid ja neil, kel esineb komplitseeritud urotrakti infektsioon. Mõlema näidustuse korral oli tsetolosaan/tasobaktaami efektiivsus mitte halvem kui võrdlusantibiootikumil (vastavalt imipeneem ja levofloksatsiin). Sealjuures need uuringud ei hõlmanud pelgalt ESBL ja MDR mikroobidega nakatunud haigeid ja seega tulemused viitavad antibiootikumide efektiivsusele antud (laiemas) populatsioonis ja mitte pelgalt nende efektiivsusele ESBL ja MDR mikroorganismide korral.

Kuigi taotleja on potentsiaalset patsientide ringi arvuliselt kitsendanud, ei ole jätkuvalt üheselt selge, kui paljud neist jäävad praegusel hetkel katmata mistahes toimiva alternatiivita.

2017. aasta kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tseftolosaani/tasobaktaamiga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Infektsioonhaiguste Selts, Eesti Anestesioloogide Selts.	
Teenuse alternatiivid	Otsene alternatiivne teenus puudub. Antibiootikumravi on arvestatud statsionaarse voodipäeva hinda. Vastavalt rakendustingimustele on teatud juhtudel rakendatav sepsise ravi (kood 484R)	
Kulutõhusus	Puudulikud lähteandmed ning selgete alternatiivide puudumine ei võimalda teenuse kulutõhusust hinnata.	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Taotleja hinnangul hetkel umbes 5-18 patsienti aastas.	Prognoosi alused ei ole selged. Eelmise aasta taotluses oli ennustatud vajaduseks 100-115 pts. (20x vahe) samas on võrreldes eelmise aastaga taotlusest eemaldatud ainult 60% ravimimahust.
Teenuse piirhind	1 ravipäeva (taotletav teenuse ühik) maksumus 431,1 €	
Kohaldamise tingimused	Laboratoorselt kinnitatud või tõenäoliselt teistele antibiootikumidele resistentsete Gram-negatiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide korral.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	5-18 patsiendi kohta 14 370 – 51 732 € aastas.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Infektsioonhaiguste Selts ja Eesti Anestesioloogide Selts soovivad uue teenuse loomist bakteriaalsete infektsioonide raviks, mis ei allu praegu kasutusel olevatele antibiootikumidele. Taotluses viidatud kirjandusallikad ei näita taotletava raviskeemi eeliseid läbi viidud katsetes.	