

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Gramnegatiivsete multiresistentsete bakterite (sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks viaal tsetolosaani/tasobaktaami
Taotluse number	1130

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Infektsioonhaiguste Selts ning Eesti Anestesioloogide Selts taotlevad uue teenuse lülitamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu: Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks viaal tsetolosaani/tasobaktaamiga 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, meropenem, 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).

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

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.

Meditsiinilise tõhususe hinnangus 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 tsefaolsporiinid, kinoloonid, tigetsükliin). Samuti peaks kasutus piirduma ennekõike haigetega, kellel on tegemist raske infektsiooniga. 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.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus.

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

Ravimi müügiloahoidja esindaja on kinnitanud ravimi hinnaks haiglale [redacted] €/viaal. Taotleja näeb pooltel patsientidel ravipäeva ravimivajaduseks 3 viaali ([redacted] €) ning pooltel patsientidel vajaduseks 6 viaali (maksumus [redacted] €). Seega on ühe ravipäeva keskmine maksumus [redacted] €.

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

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.

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.

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 rakendamise 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 otsest 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 meropenemi ja kolistiini kombinatsiooni kasutamise võimalust märkides, et siiani pärinevad andmed vaid in vitro uuringutest. Kui tegemist on nimetatud antibiootikumidele tundlike organismidega 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 imipenem 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 ravivajaduseks 5-18 patsienti, mis tooks kaasa lisakulu vastavalt 14 370 – 51 732 € aastas. Kuigi taotleja on potentsiaalset patsientide ringi arvuliselt kitsendanud, ei ole jätkuvalt üheselt selge, kui paljud neist jäävad praegusel hetkel katmata mistahes toimiva alternatiivita.

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 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. Üle-eelmisel aastal 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 ██████████	
Kohaldamise tingimused	Laboratoorselt kinnitatud või tõenäoliselt teistele antibiootikumidele resistentsete Gram-negatiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide korral.	Teenuse loomiseks tuleb selgelt määratleda raviskeemi positsioon olemasolevate võimaluste taustal ning tuleks kaaluda antibiootilise ravi komponendi eemaldamist voodipäeva hinnast
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.	

1. Täiendused mai 2019. a

Haiglaravimite komisjon arutas taotlust 02.07.2018. Arutleti tänase ravikorralduse üle, mis puudutab antibiootikumide kasutamist. Täna on rahastatud teenus 484R (Sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimeaine päevane raviannus), mille komplekshinda on arvestatud imipeneem, meropeneem, ertapeneem, piperatsilliin/tasobaktaam, tsefepiim ja vankomütsiin. Patsientidel, kelle bakteriaalne infektsioon ei ole käsitletav sepsisenähtena, rakendatakse nakkushaiguste voodipäeva hinda. Taotleja hinnangul ei ole taotletavate teenuste ravimeid võimalik inkorporeerida tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva sepsise ravipäeva komplekshinda, sest gramnegatiivsete multiresistentsete bakterite (sh ESBL, CRE) poolt põhjustatud infektsiooni raviotsus ei tulene haige seisundi raskusest, vaid tavapärasele ravile mittealluva multiresistentse tekitaja poolt põhjustatud infektsioonist. Paljudel juhtudel ei vasta multiresistentse tekitaja põhjustatud infektsioon sepsise definitsioonile. Arutleti, kas oleks mõistlik muuta voodipäeva hinda, et ka kitsama näidustusega antibiootikumid oleksid kättesaadavad.

Haigekassa on analüüsinud 2016. aastal, kuivõrd tervishoiuteenuste hinnad katavad referentshaiglate tegelikke kulusid. Selle tulemusena leiti, et teenuste hinnad katavad haiglate tegelikke kulusid olles nendest 2% suuremad. Sellest tulenevalt ei ole haigekassa pidanud üldjuhul põhjendatuks tõsta eraldiseisvalt üksikute komponentide maksumusi, mis võivad olla alatasustatud. Voodipäevade hindasid saab muuta, millegi arvelt, mis ilmselt täna on ülemakstud.

Tõenäoliselt kasutatakse taotletud ravimeid juba haiglates tänagi, mida kinnitab Ravimiameti hulgimüügi statistika (nt tigetsükliini tarniti Eestisse 2017 aastal 61 pakendit).

Kokkuvõtlikult on komisjoni hinnangul vajadus reservrea antibiootikumide järele olemas (karbapeneemide järel), aga vajadus ei ole taotluses selgelt kirjeldatud ning tuleb kriteeriumid ja patsientide arv üle täpsustada infektsioonikontrolliteenistuste abiga (kes on need patsiendid, kes juba on ravimeid saanud viimasel kahel aastal). Efektiivsuse osas teame, et ravimid on vähemalt sama efektiivsed kui olemasolevad antibiootikumid, ent kui bakter on resistentne kõigele muule, siis puudub meil otsene alternatiiv, millega võrrelda.

Tseftolosaan/tasobaktaami müügiloahoidja on haigekassat teavitanud, et konverentsiettekandena on avaldatud kolmanda faasi uuringutulemused, milles leiti, et tseftolosaan/tasobaktaamil on ligikaudu samaväärne efektiivsus võrreldes meropeneemiga kriitilises seisus patsientidel, kelle oli diagnoositud Gram-negatiivsete enterobakterite (*E. Coli*, *K. Pneumoniae*, ESBL tootvate bakterite) või *P. aeruginosa* põhjustatud ventilatsioonipneumoonia. Samuti kinnitati teises uuringus Tseftolosaan/tasobaktaami samaväärset efektiivsust meropeneemiga Gram negatiivsete bakterite haiglatekkelise ning ventilatsioonipneumoonia korral. Samad andmed on esitatud Euroopa ravimiametile ning FDA-le ravimi näidustuse laiendamiseks.