

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Täiskasvanud patsientide <i>Clostridioides difficile</i> infektsiooni retsidiivide ravi ja ennetamine
<b>Taotluse number</b>	1508
<b>Kuupäev</b>	22.04.2022

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Infektsioonhaiguste Selts taotleb uue teenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu täiskasvanud patsientidele *Clostridioides difficile* infektsiooni (RHK-järgi A04.7, edaspidi CDI) retsidiivide raviks ja ennetamiseks järgmiselt:

- **1. retsidiivi ravi:** p.o. fidaksomitsiin;
- **2. ja järgnevate retsidiivide ravi:** p.o. vankomütsiin kombinatsioonis i.v. bezlotoksumabiga.

*C. difficile* on spore ehk eosid moodustav anaeroobne bakter, mis tekitab nakkuse saanud isikul infektsiooni. Patsientidel esinev kliiniline pilt varieerub alates kergest vesisest diarröast kuni septilise šokini, seetõttu eristatakse CDI kulu raskusest kergest, rasket ja komplitseeritud e fulminantset vormi. Haigustekitaja levib saastunud käte ja pindade kaudu (nakkusallikaks on infektsiooni või kolonisatsiooniga inimene), juhud võivad olla sporaadilised või puhangulised. Hinnanguliselt on ca 75% CDI juhtudest haiglatekkese etioloogiaga ning 25% antibiootikumi foonil tekkinud infektsioonid (nn pseudomembranoosne koliit). Esmase nakkusepisoodi raviks kasutatakse Eestis suukaudset metronidasooli või vankomütsiini, kuid ca 15-25% tekib esmaravi järel haiguse retsidiiv 8 nädala jooksul pärast ravi lõppu (edaspidi *rCDI*). Enim on ohustatud riskirühmad (vanemaealised, kaasuvate haigustega patsiendid, varasema raske kuluga CDI jne). Nakkuse esmaravis kasutatakse Eestis vankomütsiini, retsidiivi korral pikendatud raviskeemina. Taotleja kirjelduse järgi pole kõigil patsientidel vajadust viibida vankomütsiini pikendatud ravi kestuse ajal statsionaarsel ravil, kuid samas pole kõik jaeapteegid nõus ambulatoorselt manustatavat suukaudset vankomütsiini ektemporaalselt valmistama, st esineb kättesaadavuse probleem. Seetõttu taotletakse alternatiivsete p.o. võimaluste kasutamist tervishoiuteenuse loetelu kaudu.

Fidaksomitsiini (ravim Difclir)<sup>1</sup> sisaldavad tabletid omavad küll müügiluba, kuid seda preparaati turustatakse Eestis alates 2018. aastast müügiloata pakendis (ravimiameti poolt A04.7 näidustusel kasutamiseks lubatud infektsioonhaiguste seltsi esitatud taotluse alusel). Ravim on näidustatud *C. difficile* põhjustatud kõhulahtisuse raviks täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 12,5 kg<sup>2</sup>. Samuti pole vankomütsiini suukaudsetel kapslitel<sup>3</sup> müügiluba, kasutamiseks lubatud samal näidustustel ravimiameti otsuse alusel. Ravim Zinplava (bezlotoksumab) on müügiloaga ravim, mis on näidustatud<sup>4</sup> CDI retsidiivide ennetamiseks täiskasvanutel, kellel on suur risk CDI kordumiseks (manustatakse antibakteriaalse ravikuuri ajal ühekordse infusioonina).

<sup>1</sup> <https://www.ravimiamet.ee/media/648/download>

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/difclir-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/difclir-epar-product-information_et.pdf)

<sup>3</sup> <https://www.ravimiamet.ee/media/766/download>

<sup>4</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zinplava-epar-product-information_et.pdf)

**ESCMID (2021)<sup>5</sup>** soovib CDI raviks:

- 1. retsidiivi korral (sõltuvalt, mida kasutati esmanakkuse raviks):
  - Kui esmaraviks kasutati metronidasooli/vankomütsiini → siis eelistatav p.o. fidaksomütsiini (*Strong, Low*);
  - Kui esmaraviks kasutati fidaksomütsiini → siis kaaluda bezlotoksumabi lisamist vankomütsiini (*Moderate, Weak*);
  - Kui fidaksomütsiini/bezlotoksumab pole kättesaadav → siis kaaluda vankomütsiini ravi pikenenud skeemi järgi (*Weak, Very Low*).
- Korduv retsidiiv: FMT ehk *faecal microbiota transplant* (*Weak Moderate*) või antibiootikum (SOC)+bezlotoksumab infusioon (*Weak, Low*)

Eestis on hospitaliseeritud patsientidele CDI ravi antibiootikumidega arvestatud voodipäeva hinna sisse (teenus 2065), kuivõrd antibiootikumide kulu haiglale on marginaalne (vankomütsiini suspensiooni tehakse haiglaapteegis vajadusel infusioonilahuse kontsentradi pulbrist). Juhul kui patsiendil esineb sepsis, siis on ravi vankomütsiiniga kaetud tervishoiuteenuse 484R kaudu. Ambulaatoorselt on patsientidele soodustingimustel kättesaadav metronidasool ning ekstemporaalselt valmistatakse suukaudseks kasutamiseks vankomütsiini suspensiooni (tabel 2).

**Tabel 2. Ravimite ja teenuste kasutamise statistika 2021.a (A04.7 näidustusel)**

		Toimeaine	Isikuid	Pakendeid/ teenuskordi	EHK kulu (EUR)
<b>ambulaatoorselt</b>	<b>50% soodusmääraga</b>	metronidasool	77	187	363
	<b>ekstemporaalselt</b> (suspensioonina)	vankomütsiini	12	19	0
	<b>125mg kapslid</b>	vankomütsiini	sissevedu pole teostatud		
<b>statsionaarselt</b>	<b>484R</b> – sepsise antibakteriaalne ravi		28	4622	
	<b>2065*</b> – sisehaiguste voodipäev		52	415	53 570

\* Ravimite (sh antibiootikumide kulu arvestatud voodipäeva hinna sisse)

Fidaksomütsiini efektiivsust on uuritud kahes III-faasi topeltpimedas randomiseeritud kliinilises uuringus (võrdluses vankomütsiiniga) >16 aastaste patsientide hulgas, kellel oli kinnitatud CDI diagnoos (>3 iste eelneva 24 tunni jooksul ja *C. difficile* toksiini leid väljaheitest). Mõlemas uuringus manustati patsientidele suukaudne CDI ravi iga 6 tunni järel (10 päeva jooksul): 200 mg fidaksomütsiini 2 korda päevas (12 tunni järel) vaheldumisi platseeboga või 125 mg vankomütsiini 4 korda päevas vaheldumisi platseeboga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli uuringutes infektsioonist paranemine raviperioodi (10-päeva) lõppedes ning teiseks tulemusnäitajaks retsidiivi esinemine uuringuravi lõpetamise järgselt (esimese 4-nädala jooksul).

**NCT00314951<sup>6</sup>** uuringusse randomiseeriti 629 patsienti, neist 302 fidaksomütsiini gruppi ja 327 vankomütsiini gruppi (ITT analüüsi kaasati 596 patsienti, kellest **17% said CDI 1. retsidiivi ravi**. Uuringuravi järel paranes 1. retsidiiviga patsientidest fidaksomütsiini grupis 87,5% ja vankomütsiini grupis 88,9%, st olulist erinevust gruppide vahel ei leitud. Lisaks puudus gruppidevaheline erinevus ka ravijärgselt kogetud retsidiivide määra osas esimesel 4-nädalal (fidaksomütsiini grupis esines järgnev retsidiiv 21,4% vs vankomütsiini 31,2% p=0,30).

<sup>5</sup> European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(21\)00568-1/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(21)00568-1/fulltext)

<sup>6</sup> Louie, T.J., et al., Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med, 2011. 364(5): p. 422-31.

**NCT00468728**<sup>7</sup> uuringusse kaasati 509 patsienti, 257 neist sai ravi vankomütsiiniga ja 252 fidaksomitsiiniga (**uurings osalenutest 15% olid CDI 1. retsidiiviga**). Fidaksomitsiini grupis paranes 1. retsidiiviga patsientidest 92,5% ja vankomütsiini grupis 88,9%, st olulist erinevust gruppide vahel ei leitud. Erinevus puudus kahe võrdlusgrupi vahel ka ravijärgse esimese 4-nädala retsidiivide määra osas (fidaksomitsiini grupis esines ravijärgne retsidiiv 21,4% vs vankomütsiin 31,2% p=0,30).

Bezlotoksumabi (Zinplava) efektiivsust on uuritud kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi uuringus (**MODIFY I ja MODIFY II**), kus 810 patsienti randomiseeriti saama bezlotoksumabi ja 803 patsienti platseebot (vanuse mediaan uuringus 65 a.). Uuringus lõpuni osalenud ja täieliku analüüsi valimisse (FAS, *full analysis set*) kaasatud patsientide arv oli uuringuravimi rühmas 781 ja platseeborühmas 773. Patsientidel oli kinnitatud CDI diagnoos, mis defineeriti kui kõhulahtisus (vedela konsistentsiga iste, mis vastab Bristol roojakaardi tüüpidele 5-7, vähemalt 3 korda  $\leq 24$ h jooksul) ja toksigeense *C. difficile* suhtes positiivne rooja analüüs (mitte rohkem kui 7 päeva enne uuringusse kaasamist). Patsiendid said CDI raviks 10-14-päevase kuurina suukaudset SOC antibakteriaalset ravi (metronidasool 48%, vankomütsiin 48% või fidaksomitsiin 4% - vastavalt uurija valikule). Enne antibakteriaalse ravikuuri lõppu manustati ühekordse infusioonina patsientidele bezlotoksumabi või platseebot ning patsiente jälgiti 12 infusioonile järgnenud nädala jooksul (infusioon manustamise aeg oli mediaanselt SOC-i 3. ravipäev). Kokku oli 28%-l kuue kuu jooksul enne ravitavat episoodi esinenud üks või mitu CDI episoodi (18%-l patsientidest oli olnud üks episood, **7%-l oli olnud kaks episoodi** ja vähestel patsientidel 3 või rohkem eelnevat episoodi). Kahe uuringu kõigi andmete analüüsi alusel oli CDI retsidiivide määr bezlotoksumab+SOC rühmas 16,5%, platseeborühmas 26,6% (kohandatud erinevus -10%; 95% UI: -14 kuni -6,0; p<0.0001).

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

- **retsidiivi ravi:** p.o. fidaksomitsiin;

Ravimi Difclir 200mg N20 pakendi hind haiglaapteegile (koos käibemaksu ja hulгимүүги juurdehindlusega) on ca 1985 eurot pakendi kohta, soovitatav annus 200 mg (üks tablett) kaks korda ööpäevas 10 päeva vältel. Ühest ravimikarbist jätkub 10-päevaseks raviks, st 1. retsidiivi ravi fidaksomitsiiniga maksab kokku ca 1985 eurot. Kuna Eestis turustatakse fidaksomitsiini müügiloata ravimipakendis Ravimiameti poolt väljastatud loa alusel, siis võib ravimi hind tarneti varieeruda ning tervishoiuteenuste loetellu lisamisel esineb risk ravimi ala- või ülerahastuseks.

- **2. ja järgnevate retsidiivide ravi:** p.o. vankomütsiin kombinatsioonis i.v. bezlotoksumabiga.

Hulгимүүгilt saadud teabe kohaselt on võimalik Eestisse tarnida müügiloata ravimit Vancocin Matrigel Capsules 125mg N28 (vankomütsiin), mille pakendi hind haiglaapteegile koos käibemaksu ja juurdehindlusega on 198,38 eurot (st 1 kapsel 7,085 eurot). CDI raviks kasutatakse vankomütsiini 125mg neli korda päevas 10-päeva jooksul. Seega vajab patsient kokku 40 kapslit, kulu 283,40 eurot.

<sup>7</sup> Comely, O.A., et al., Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2012. 12(4): p. 281-9. 168.

Bezlotoksumabi manustatakse CDI-vastase antibakteriaalse ravikuuri ajal ühekordse infusioonina intravenoosselt 60 minuti jooksul. SPC kohaselt pole ravim läbinud vormikohaseid koostoimete uuringuid teiste ravimpreparaatidega, lisaks on märges, et ravimi koostoimed on ebatõenäolised, sest bezlotoksumabi sihtmärk on eksogeenne toksiin. Vajalik ravimikogus on patsiendi kehakaalust. Üks 40 ml viaal sisaldab 1000 mg bezlotoksumabi (ehk 25 mg/ml). CDI ravis on annuses 10 mg/kg kohta. Seega vajab täiskasvanud patsient (kehaaluga 75kg) 750mg ehk üht viaali. Ravimi müügilahoidja esitatud hinna kohaselt on ühe viaali CIP hinnaks 2950 eurot (kulu haiglaapteegile 3222,47 eurot). Seega maksab 2. või järgneva retsidiivi ravi patsiendi kohta kokku 3505,87 eurot.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

##### Fidaksomitsiin

**Kanada** (CADTH, 2013)<sup>8</sup> – esitatud hinnaga ei soovita, kuna kliiniline efektiivsus on vankomütsiinile samaväärne, kuid hind sellega võrreldes väga kõrge. Esitatud majandusanalüüs väga ebakindel (eelduslikult võidetakse 0,011 QALY).

**Šotimaa** (SMC, 2012)<sup>9</sup> – soovib täiskasvanud patsientide esimese retsidiivi ravis arvestades, et ravim pole vankomütsiinist kehvem, kuid viitab, et CDI järgmise retsidiivi ennetuses pole see vankomütsiiniga võrreldes parem. Fidaksomitsiini eeliseks peetakse madalamat antibakteriaalset aktiivsust, mistõttu on sellel väiksem mõju mittepatoogeensele gastrointestinaalsele mikrofloorale. Hindamisasutusele esitatud majandusanalüüs võrdles fidaksomitsiini vankomütsiiniga esimeses ja teises ravireas, kaasati ka metronidasool mitteraske CDI patsientide populatsioonile. Tootja esitatud analüüsi kohaselt võidetakse fidaksomitsiiniga 1. retsidiivi ravis kasutatuna 0,019 QALY. Kuigi hindajate arvates oli analüüsis palju puudusi, leiti siiski mudeli parameetrite korrigeerimisel vastuvõetav täienduskulutõhususe määr.

**Iirimaa** (NCPE, 2012)<sup>10</sup> – soovib kasutada kooskõlas riikliku ravijuhisega. Tootja esitas kaudse võrdluse alusel Markovi mudelil põhineva majandusanalüüsi (võrdluses metronidasooliga ajahorisondiga 1-aastat), kuid NCPE hinnangul on see ebakindel. Baasstsenaariumi kohaselt võidetakse fidaksomitsiini kasutamisel 0,031 QALY. Analüüsi mõjutasid enim haiglaravi kulud ja analüüsis kasutatud retsidiivide määr. Analüüsi kohaselt esineb 82% tõenäosus, et fidaksomitsiin on CDI ravis kulutõhus maksevalmiduse piirmäär 45 000 €/QALY juures.

##### SOC-ile lisatud bezlotoksumabi ühekordne infusioon

**Austraalia** (PBAC, 2020)<sup>11</sup> – ravimit taotleti kõrge retsidiivi riskiga patsientide populatsioonile. Taotlus lükati tagasi arvestades ebaselget kliinilist vajadust, sellest ravimikombinatsioonist saadavat vähest kasu, ohutusprofiiliga seonduvat riski ning ebakindlat kulutõhusust. Austraalia viitas ravistrateegia muutusele, mille kohaselt kasutatakse CDI korduvuse korral FMT transplantatsiooni ja seetõttu pole enam antibiootikumid SOC ravi, vaid alternatiiv juhul kui FMT pole kasutatav. Tootja esitatud majandusanalüüs võrdluses antibiootikumidega on ebakindel ja ICER kõrgem vastuvõetavast tasemest.

<sup>8</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Dificid\\_December\\_21\\_12.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Dificid_December_21_12.pdf)

<sup>9</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fidaxomicin-dificlir-fullsubmission-79112/>

<sup>10</sup> <https://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2012/03/Fidaxomicin-Dificlir1.pdf>

<sup>11</sup> <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/files/bezlotoxumab-psd-march-2020.pdf>

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

- **1. retsidiivi ravi:** p.o. fidaksomitsiin;

Täpne kulutõhusus Eesti oludes on teadmata. Lihtsustatud analüüsil, kasutades Šoti ja Kanada tervisetehnoloogia hinnanguaruandes raporteeritud tervisekasusid (0,011-0,019 QALY kohta) ning teadaolevat ravimikulu Eestis, on **ICER<sub>QALY</sub>** taotletud patsientide kohordis (esimese retsidiivi ravis) orienteeruvalt vahemikus **104 473-180 454** eurot. USA-s maksja perspektiivist läbi viidud kulutõhususe analüüsis leiti fidaksomitsiini võidetud kasuks 0,017 QALY kohta, mis jääb EHK poolt analüüsis arvesse võetud tervisekasude vahemikku ning kinnitab kaudsel meetodil saadud täiendkulutõhususe määra<sup>12</sup>. Vastuvõetav hinnataseme saavutamiseks peaks ravimi hind langema ca 89% (see tagaks ICER-i väärtuse 20 000 eurot QALY kohta). Haigekassal puudub fidaksomitsiini osas võimalus hinnaläbirääkimiste pidamiseks, kuna turul liigub müügiloata ravim, millele on antud erialaorganisatsiooni taotluse alusel Ravimiameti poolt ühekordne sisseveo- ja turustusluba. Haigekassa hinnangul on sõltuvalt ravimi hinnast selle kulutõhusus taotletavas patsientide kohordis äärmiselt ebasoodne. Ravimi rahastamiseks tuleks leida viis müügiloa hoidja motiveerimiseks müügiloaga pakendi turule toomiseks, mis annaks võimaluse hinnaläbirääkimiseks ja kokkuleppe sõlmiseks ning tagaks ka ravimi tarnekindluse.

- **2. ja järgnevate retsidiivide ravi:** p.o. vankomütsiin kombinatsioonis i.v. bezlotoksumabiga.

Ravimi Zinplava müügiloahoidja (MSD) selgituse kohaselt ei ole tootja võimeline kuluefektiivsuse analüüsi esitama, kuna ravimi kasutuse maht on madal ja kuluefektiivsuse arvutamine on keerukas sõltuvalt asjaolust, et kaasuvate haigustega patsientide ravi saab häiritud, kuid seda ei ole võimalik tootja sõnul majandusmudelisse arvestada. Seetõttu palub tootja kaaluda taotlust menetleda üksnes lisakulust lähtudes. Haigekassa viitab, et 2021.a Ühendkuningriigis NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) poolt avaldatud juhendi „*Clostridioides difficile* infektsioon: antimikroobsete ravimite väljakirjutamine“<sup>13</sup> kohaselt pole CDI retsidiivide raviks bezlotoksumab soovitatav (juhendi punkt 1.1.9), kuna ravim pole kuluefektiivne. NICE hinnangu kohaselt on lävendi 30 000£ juures (QALY kohta) bezlotoksumab ravi 0% tõenäosusega kuluefektiivne. Arvestades eeltoodut ei pea haigekassa bezlotoksumabi infusiooni kuluefektiivseks ka Eesti oludes. Sellele viitab ka asjaolu, et tootja ei soostunud majandusanalüüsi esitama, et tõendada vastupidist. Ravijuhise kohaselt on III raviliinis üheks alternatiivseks ravimeetodiks ka FMT ehk soole mikrofloora transplantatsioon, mis on teistes riikides (nt Austraalia) standardravina CDI ravis korduvatel patsientidel kasutusel. Teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe analüüside kohaselt on see kõige kuluefektiivsem variant korduva infektsiooni ravis<sup>14</sup>. Kuna haigekassale pole esitatud taotlust selle rahastamiseks, siis pole selle kättesaadavuse võimalusi Eesti oludes hinnatud, kuid teadaolevate andmete põhjal oleks mõistlik suunata tervishoiuteenuse pakkujad esitama taotlust ja FMT rCDI ravis kasutusele võtma.

<sup>12</sup> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301512042441>

<sup>13</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199>

<sup>14</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5652885/>

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja esitatud patsientide prognoosi kohaselt, mis tugineb kolme haigla (PERH, TÜK ja LTKH) ravijuhtude statistikale, on Eestis CDI esmasjuhte aastas ~288 ning retsidiiv tekib neist 40 patsiendil (vajavad fidaksomitsiini) ja sellele järgnev retsidiiv tekib 8 patsiendil (vajavad bezlotoksumabi). Taotluse prognoosi üldarvu suurenemist pole taotleja hinnangul ette näha. Haigekassa hinnangul võib fidaksomitsiini vajavaid patsiente olla mõnevõrra enam, sest kirjanduse andmeil tekib kuni 25% patsientidest esmaravi järel haiguse retsidiiv. Sellest johtuvalt võib fidaksomitsiini vajavate patsientide arv teises raviliinis olla mh ka 72 ning bezlotoksumabi vajavate patsientide arv kolmandas raviliinis ca 14. Samas, kuna CDI puhul on tegemist nakkushaigusega ja patsientide arv on mõjutatud esinevatest nakkuspuhangutest, pole patsientide prognoos lõpuni ennustatav. Taotletud ravimite rahastamisega seonduv lisakulu haigekassa eelarvele on välja toodud tabelis 2.

**Tabel 2. Lisakulu ravikindlustuse eelarvele**

	<b>I retsidiivi ravi</b> (fidaksomitsiin)*	<b>II retsidiivi ravi</b> (vanko+bezlo)**	<b>järgnevad retsidiivid</b> (vanko+bezlo)
<b>patsientide arv</b>	40-72	8-14	teadmata
<b>lisakulu</b>	<b>79 400-142 920</b>	<b>28 046-49 082</b>	teadmata
<b>LISAKULU KOKKU</b>	<b>107 446-192 002</b>		-
<b>Kulutõhusal hinnal***</b>	<b>8 800-15 840</b>		

\*10 päevane ravikuur

\*\*10-päeva vankomitsiini+ühikordne bezlotoksumabi infusioon

\*\*\*eeldusel, et ravimi hind langeb 89%

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

##### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks. Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Täpsed tingimused kokku leppida erialaorganisatsiooniga.

Ravi fidaksomitsiiniga on näidustatud patsientidele *C. difficile* infektsiooni 1. retsidiivi (defineeritud kui haiguse taasteke 8 nädala jooksul peale esmaravi lõppu) raviks. Patsiendi CDI diagnoos peab olema eelnevalt kinnitatud (>3 iste eelneva 24 tunni jooksul ja *C. difficile* toksiini leid väljaheitest) ning esmaravi lõpp dokumenteeritud.

## 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Täiskasvanud patsientide <i>Clostridioides difficile</i> infektsiooni retsidiivide ravi ja ennetamine	II ravireas (1. retsidiivi ravi) fidaksoomitsiiniga III ja + raviridada (2. ja + retsidiivi ravi) vankomütsiini ja i.v. bezlotoksumabiga
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Infektsioonhaiguste Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	<u>Stationsaarselt:</u> - antibiootikumravi, mis on arvestatud voodipäeva hinna sisse (metronidasool, vankomütsiin) või teenus 484R sepsise raviks	<u>Ambulatoorselt:</u> - ekstemporaalselt vankomütsiin või 50% soodumääraga metronidasool
<b>Kulutõhusus</b>	<u>II ravirida fidaksoomitsiiniga:</u> täpne kulutõhusus Eesti oludes teadmata, sest Eestis turustatakse ET ravimit (müügiloata). EHK lihtsustatud analüüsil (Šoti ja Kanada tervisetehnoloogia hinnanguaruandes raporteeritud tervisekasudest) on ICER <sub>QALY</sub> 104 473-180 454 eurot (vastuvõetava hinnataseme saavutamiseks peaks ravimi hind langema ca 89%, mis tagaks ICER-i väärtuse 20 000 eurot QALY kohta). Analüüsi tuleb suhtuda mh reservatsiooniga, kuna see on kaudne, kuid annab hinnangulise orientiiri taotluse osas otsustamiseks.	<u>III ravirida (vanko+bezlo)</u> Teadmata, kuna bezlotoksumabi tootja ei esitanud majandusanalüüsi ja palub taotluse lahendada lisakulust lähtudes. NICE ei soovita bezlotoksumabi kasutamist oma antimikroobse ravijuhendi kohaselt, kuna tegemist pole kulutõhusa raviga.
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ II raviliinis: 40-72</li> <li>▪ III raviliinis: 8-14</li> </ul>	Patsientide arvu osas esineb teatav ebakindlus, kuna CDI puhul on tegemist nakkushaigusega, mistõttu on patsientide arv otseselt puhangutest sõltuv.
<b>Teenuse piirhind</b>	Hetkel ei hinnata	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Täpsed kohaldamise tingimused tuleb kokku leppida Eesti Infektsioonhaiguste Seltsiga.	
<b>Lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ II raviliin 79 400-142 920</li> <li>▪ III raviliin 28 046-49 082</li> </ul>	Kulutõhuse hinnaga: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ II raviliin – 8 800-15 840 (hinnalangusel 89%)</li> <li>▪ III raviliin – ei ole kulutõhus</li> </ul>
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Infektsioonhaiguste Selts taotleb uue teenuse lisamist loetellu, mis võimaldab teostada <i>C. difficile</i> nakkusega täiskasvanud patsientidele 1. retsidiivi korral ravi fidaksoomitsiiniga ja 2. ja enama retsidiivi esinemisel vankomütsiini ja bezlotoksumabi kombinatsiooniga.</p> <p><u>I retsidiiv:</u> Esitatud III-faasi uuringute andmetel pole fidaksoomitsiin kehvem CDI retsidiivi ravis vankomütsiinist ja kasu järgmist retsidiivi ärahoidmisel on vankomütsiiniga sarnane. Samas maksab fidaksoomitsiin oluliselt rohkem, II raviliinis soodustatuna on lisakulu patsientide arvu arvestades kuni 142 920 (hetkel rahastatakse antibiootikumravi voodipäeva hinna kaudu, mistõttu otsesed kulud EHK puuduvad). Kuna fidaksoomitsiini turustatakse müügiloata ravimina (ET ravim) pole võimalik haigekassal pidada ravimi hinna osas hinnaläbirääkimisi, kaudse majandusanalüüsi alusel on ravimi kulutõhusus äärmiselt ebasoodne ulatudes kuni 180 454 euroni kvaliteetse eluaasta kohta. Eeltoodust ei toeta haigekassa ravimi rahastamist, sõltuvalt ravimi ebamõistlikult kõrgest hinnast (vajalik hinnalangus 89%).</p> <p><u>II ja enam retsidiiv:</u> Esitatud tõenduspõhiste andmete kohaselt on taotletava kombinatsioonravi kasu CDI näidustusel marginaalne, kuid lisakulu antibiootikumravi ees märkimisväärne (ühikordne infusioon hinnaga 3222 eurot). Ravimitootja ei soostunud kulutõhususe analüüsi esitamast ning palub lahendada taotluse lisakulust. NICE ravijuhis ei soovita bezlotoksumabi kasutamist tulenevalt asjaolust, et tegemist ei ole kulutõhusa ravimiga. Sama on leidnud Austraalia. Eeltoodust ei toeta haigekassa bezlotoksumabi rahastamist.</p>	