

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Fotodünaamiline ravi
Taotluse number	1525
Kuupäev	16.05.2023

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts on esitanud ettepaneku lisada tervishoiuteenuste loetellu uus tervishoiuteenus „Nahahaiguste ravi fotodünaamilise teraapiaga“. Seda meetodit on kasutatud nahahaiguste raviks varem ja kasutatakse seniajani, kuid kasutatud/kasutatavad koodid ei vasta teenuse tegelikule sisule ja kuludele.

1.2. Taotletav teenus

Fotodünaamiline ravi (ingl k *photodynamic therapy* ehk PDT) on laialt kasutatav ravimeetod väga erinevate nahahaiguste raviks. Fotoaktiveeritav aine (nt 5-aminolevulinaad ehk AL või metüülaminolevulinaad ehk MAL) aktiveerub oranži valgusega (keskmise lainepikkus 585 nm) naha pindmistes kihtides, mille tekkivad aktiivsed radikaalid omavad põletiku- ja kasvjavastast toimet. Seetõttu saab seda meetodit kasutada nii erinevate naha pindmiste uudismoodustiste kui ka erinevate dermatooside raviks.

PDT kasutatakse pahaloomulised nahakasvajate nagu basalioomi (RHK-10 kood C44), aktiinilised keratoosi (L57), Bowenitõve (D04), nahalümfoomide (C84, D36), dermatiioside nagu akne (L70), HPV erinevate tüvede infektsioonid (B07, A63.0), naha leišmaniaas (B55.1) ja prekantserooside raviks. (Nasr 2021, Peris 2019, Eisen 2021, Heppt 2020, Steeb 2021, Morton 201) Lisaks on TTL-komisjon välja toonud, et meetod on kasutusel ka näiteks söögitoru ja kõrivähi ravis, aga antud taotlus neid paikmeid ei hõlma.

Mitmed ravijuhendid annavad soovitusel kasutada fotodünaamilist ravi pindmise basaarakulise kartsinoomi ravis (Wong 2018, Peris 2019). Samuti on ravijuhendites kirjeldatud PDT efektiivsust aktiinilise keratoosi ja naha skvamoose kartsinoomi ravis (Heppt 2020) ning Bowenitõves ravis (Morton 2014). Naha pindmiste pahaloomuliste kasvujate ravijuhendites on PDT toodud välja toodud tugeva ravisoovituseks. Muude

dermatooside ravis soovitatakse PDT-d kasutada alternatiivse ravivõimalusena, kui konventsionaalne ravi pole tulemusi andnud.

Protseduuri sagedasemateks kõrvaltoimeteks ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) on ebamugavustunne ja/või valu ning fototoksilisusest põhjustatud põletik (Ibbotson *et al.* 2019).

Protseduurile eelnevalt peab diagnoos olema histoloogiliselt ja/või dermatoskoopiliselt kinnitatud. Ravi viib läbi arst koos õega. Protseduur algab ravitava piirkonna ettevalmistamisest. Selleks puhastatakse piirkond antiseptilise vahendiga ja teostatakse kerge küretaaž. Küretaažiks kasutatakse steriilset küretti. Seejärel kantakse ravitavasse piirkonda 20% 5-aminolevuliinhappe (AL-PDT) või metüülaminolevulinaadi (MAL-PDT) kreemi. Kreemitatud ala kaetakse kileplaastri, et soodustada kreemi imendumist. See omakorda kaetakse fooliumiga, et kaitsta kreemi valguse lammutava toime eest, ja plaastri, et tagada kreemi, kileplaastri ja fooliumi liikumatus.

Sellele järgneb 4-tunnine inkubatsiooniperiood, mille jooksul kreem imendub ravitavasse nahapiirkonda. Patsiendil tuleb see periood viibida siseruumides, et vältida temperatuuri kõikumisest ja valgusest tulenevat kreemi toime vähenemist.

Pärast inkubatsiooniperioodi plaastrid eemaldatakse ja nahk puhastatakse kreemist. Seejärel toimub ravitava piirkonna valgustamine spetsiaalse aparaadiga. Valgustamine kestab keskmiselt 20 minutit. Valgustamise järgselt kantakse ravitavasse piirkonda nahka rahustava toimega tsinksalvi ja vajadusel (valgusele avatud piirkonnad) kaetakse piirkond plaastri. Protseduuri tuleb aktiivse keratoosi puhul läbi viia üks kord ning basalioomi ja Bowen'i tõve korral 1-3-nädalase vahega kaks korda.

1.3. Alternatiivsed ravimeetodid

Kirurgiline ravi

- Pindmiste naha ja nahaaluskoe tuumorite eemaldamine – TTL-kood 7114
- Naha ja nahaaluskoe kasvaja eemaldamine – TTL-kood 0Q2101
- Pahaloomulise nahakasvaja radikaalne eemaldamine – TTL-kood 0Q2103

Basalioomide puhul peetakse esimese valiku raviks kirurgilist ravi ja aktiivset keratooside ning Bowen'i tõve ravis on kirurgiline ravi aktsepteeritav, siis võib sõltuvalt lesiooni tüübist, suurusest, paiknemisest ja kirurgilises ravis vajaminevast

rekonstrueerimise meetodist kirurgiline ravi osutada ebaotstarbekaks või võib kosmeetiline tulemus olla mitte aktsepteeritav. (Peris *et al.* 2019, Heppt *et al.* 2020, Sharma *et al.* 2022). Aktiinilise keratoosi ravijuhendi (Heppt *et al.* 2020) põhjal võib kirurgilist ravi rakendada ainult üksiku teravalt piirdunud aktiinilise keratoosi korral (ekspertide konsensus). Bowen'i tõve puhul võib kirurgilist ravi kasutada sobiva paikmega väikesemõõdulise haiguskolde raviks (Sharma *et al.* 2022).

Krüoteraapia

Diatermokoagulatsioon või krüoteraapia (protseduur ühele haigele) – TTL-kood 7025

Euroopa basaarakulise kartsinoomi konsensuspõhise interdistsiplinaarses ravijuhendis on krüoteraapia näidustatud väikesemõõduliste madala riskiga superfitsiaalsete basaliomide raviks kehatüvel ja jäsemetel (Peris *et al.* 2019).

Aktiinilise keratoosi ravijuhendis (Heppt *et al.* 2020) on välja toodud, et krüoteraapia on näidustatud üksikute aktiiniliste keratooside raviks.

Bowen'i tõve ravis võib krüoteraapiat kasutada väikesemõõduliste (< 2cm) kollete raviks, kui teisi ravimeetodeid ei saa kasutada (Sharma *et al.* 2022).

5% imikvimoodi kreem

Aldara kreem 5% - ATC kood D06BB10

Euroopa basaarakulise kartsinoomi konsensuspõhise interdistsiplinaarses ravijuhendis on imikvimoodi kreem näidustatud superfitsiaalsete basaliomide raviks immuunkompetentsetel patsientidel (Peris *et al.* 2019).

Aktiinilise keratoosi ravijuhendis on välja toodud, et imikvimoodi 5% kreem on näidustatud üksiku või mitme KIN I-II tüüpi aktiinilise keratoosi raviks immuunkompetentsetel patsientidel (Heppt *et al.* 2020).

Kuigi imikvimoodi 5% kreemil puudub ametlik näidustus Bowen'i tõve raviks, võib seda ravijuhise alusel immuunkompetentsetel patsientidel kasutada (Sharma *et al.* 2022).

PDT-ga on võimalik ravida suuremat piirkonda, kui seda saab teha teiste meetoditega, millest tulenevalt on PDT hea ravimeetod vähivälja raviks. Lisaks on PDT meetodid järgselt kosmeetiline tulemus parem, mistõttu on võimalik PDT meetodid rakendada piirkondades, mis on kosmeetiliselt tähtsad. Protseduurist põhjustatud ebamugavustunde periood on PDT puhul lühem kui teiste meetodite korral. PDT järgselt on ravitud piirkond põletikuline paar päeva, seevastu krüoterapia järgselt tekkida võiva haavandumise epiteliseerumine võtab aega vähemalt 2 nädalat ning imikvimoodi kasutamisel on aktiivse keratoosi korral nahk põletikuline vähemalt 4 nädalat ja basaliomi korral 6 nädalat. PDT ei põhjusta raskeid kõrvaltoimeid, seevastu krüoterapia võib põhjustada rasket haavandumist ja armistumist ning imikvimood gripilaadseid sümptomeid. Imikvimood on näidustatud ainult immuunkompetentsetel haigetel, kuid PDT meetod sobib kõikidele patsientidele. (Ahmady *et al.* 2022, Collier *et al.* 2018, Morton *et al.* 2019, Nasr *et al.* 2021, Peris *et al.* 2019, Wong *et al.* 2019)

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tabel 1. Fotodünaamilise raviteenuse ressursid

Ressursi kood	Ressursi nimetus	Käitur	Kogus	Ühikumaksumus (EUR)	Maksumus kokku (EUR)
	Personal				
PER0122	Naha- ja suguhaiguste arst	minut	90	0,8063	72,567
PER0509	Õde	minut	90	0,4269	38,421
PER0201	Hooldustöötaja	minut	30	0,2571	7,713
	Ruumid				0
PIN993301	Vastuvõturuum	minutit	30	0,0311	0,933
PIN993006	Protseduurideruum	minut	60	0,0549	3,294
	Korduvkasutusega meditsiiniseadmed				
	Kaitseprillid	tk	3	4,8	14,4
	Käärid	tk	1	0,271	0,271
	PDT laser	minut	30	0,49	14,7
	Tugiteenused				
OST4415	IT ressursid	tk	4	0,8332	3,3328
OST4413	Patsiendi haldus	tk	0,5	0,9863	0,49315
OST4404	Sterilisatsioon	tk	0,05	21,0511	1,052555

OST4405	Jäätmekäitlus	kilogramm	0,3	1,4595	0,43785
	Ühekordselt kasutatavd meditsiinimaterjalid				
YKM32KO10	Kirurgia riietuskomplekt	tk	2	4,52	9,04
YKM33KO02	Kirurgia baas+katmiskomplekt I	tk	0,8289	24,2	20,05938
	Ravimid				0
RAVIM335002	Operatsiooni ravimikomplekt	euro	83,72	0,2	16,744
				Kokku	203,459

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Jansen ja kaaslased viisid 2020 aastal läbi Hollandis üksikpimedas, prospektiivses, mitmekeskuselises, randomiseeritud kulutõhususe uuringu, kus hinnati, milline raviviis on aktiivse keratoosi (AK) (pea ja kaela piirkond) ravis kõige kulutõhusam. Vaatluse all olid 5-fluorouratsiil (5-FU) 5%, imikvimood (IMQ) 5%, ingenoolmebutaadiga (IM) 0,015% ning fotodünaamiline ravi metüülaminolevulnaatraviga (MAL-PDT).

Valim koosnes 624 patsiendist, kellest 151 patsienti said 5-FU ravi, mida kasutati 2 korda päevas 4 nädala jooksul. 153 patsiendile manustati IMQ-kreemi üks kord päevas 3 korral nädalas neljal järjestikkusel nädalal. 151 patsienti kasutas IM üks kord päevas kolmel järjestikkusel päeval ning 155 patsiendil viidi läbi MAL-PDT raviteenus.

Keskmine ravi- ja ravijärgsed kulud olid 5-FU puhul (433€) oluliselt madalamad kui IMQ (728€), IM (775€) ja MAL-PDT (1621€) ravikulud. Kulutõhususe analüüsist leiti, et kõige kulutõhusam ravi (tõhusam ja odavam) oli 5-FU võrreldes IMQ, IM ja MAL-PDTga.

Tabel 2. Täiendkulu tõhususe määr ehk ICER (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*)

Ravi	Kulud (€)	Efektiivsus	ICER
5-FU	433	0,747	Domineeriv
IMQ	728	0,539	

Erinevus	-295	0,208	
5-FU	433	0,747	Domineeriv
IM	775	0,289	
Erinevus	-342	0,458	
5-FU	433	0,747	Domineeriv
MAL-PDT	1621	0,377	
Erinevus	-1188	0,370	

Uuringu tulemuste põhjal võib järeldada, et 5-FU ravi on võrreldes alternatiivsete raviviisidega aktiivse keratoosi pea ja kaela piirkonnas pärast 12 kuud kulutõhusam (tõhusam ja odavam).

Arits ja kaaslaste (2014) mitmekeskuselises, randomiseeritud, kliinilises kulutõhususe uuringus jõuti sarnastele järeldustele. Uuringu eesmärgiks oli teha kindlaks, kas imikvimood (IMQ) või paikne fluorouratsiil (FU) on basaarakulise kartsinoomi ravis kulutõhusamad võrreldes metüülaminolevulinaadi fotodünaamilise raviga (MAL-PDT).

Uuringusse kaasati 601 patsienti, kellest 200 said MAL-PDT ravi, 192 IMQ-ravi ning 198 FU-ravi. 12-kuulise jälgimisperioodi järel olid MAL-PDT ravi keskmised kulud 680€, IMQ 526€ ning FU kreemi ravi eest tasuti 388€.

Uuringu tulemustena leiti, et nii IMQ kui ka FU olid kulutõhusamad kui MAL-PDT.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Eestis ei ole varasemalt fotodünaamilise ravi kulutõhusust hinnatud. Taotluses on fotodünaamilise ravi alternatiivina kirjeldatud kirurgilist ravi, krüoteraapiat ning 5% imikvimoodi kreemi.

1. Kulutõhususe arvutustel on tuginetud Jansen *et al.* (2020) uuringus leitud aktiinilise keratoosi ravi fotodünaamilise kui ka imikvimood kreemi raviefekti väärtustest. Nad leidsid, et PDT raviefektiivsus on 0,377 ning imikvimood kreemil 0,289. PDT protseduuri kogumaksumuseks on 203,46€ ning 5% imikvimoodi kreem (Aldara kreem 5% 250mg N12) piirhinnaks on 55,52€. Taotluses on kirjeldatud, et aktiinilise keratoosiga viiakse PDT läbi üks kord ning imikvimoodi kreemi koguseks on 250 mg N12. Selle põhjal kujuneb kulutõhususe määr järgmiselt:

$$\text{ICER} = (203,46 - 55,52) / (0,377 - 0,289) = 1681,136 \text{ € efektiivsuse kohta}$$

2. Järgneval kulutõhususe arvutamisel tugineti Arits ja kaaslaste (2014) basaarakulise kartsinoomi ravi uuringu tulemustele, kus PDT raviefektiivsus oli 0,728 ning imikvimoodil 0,831. Taotluses on kirjeldatud, et basaarakulise kartsinoomi raviks kulub imikvimoodi kreemi N30, mis teeb imikvimoodi hinnaks 138,8€. Tuginedes sellele infole kujuneb kulutõhususe määr järgmiselt:

$$\text{ICER} = (203,46 - 138,8) / (0,728 - 0,831) = -627,77 \text{ € efektiivsuse kohta}$$

Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

3.3. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Protseduuri kogukuluks on $203,46 + 79,85 = 283,31$ €, kuhu on arvestatud 1x tervishoiuteenused päevaravis (TTL-kood 3075).

Esimestel aastatel on ravi vajavate patsientide arv 990, mis teeb aastaseks ravikindlustuse kuluks $990 \times 283,31 = 280\,474,65$ €. Teisel aastal on ravi vajavate patsientide arv 1030 ($1030 \times 283,31 = 291\,808,00$ €), kolmandal aastal 1070 ($1070 \times 283,31 = 303\,140,35$ €) ning neljandal aastal 1110 ($1110 \times 283,31 = 314\,472,70$ €).

3.4. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendi poolsed kulutused puuduvad (v.a visiiditasu 5€). Patsiendi omaosalus ei ole põhjendatud kuna reeglina on tegemist kas pahaloomuliste nahamoodustisega või

healoomuliste kuid laialdaste või konventsionaalsele ravile mittealluvate nahapatoloogiatega.

3.5. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Tervishoiu liig- või väärkasutamise tõenäosus on väike kuna teenuse rakendamiseks on vajalik suunamine eriala spetsialisti poolt (dermatoveneroloog, onkoloog/onkokirurg).

3.6. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenusele saab suunata dermatoveneroloog või onkoloog/onkokirurg.

4. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Fotodünaamiline ravi	
Ettepaneku esitaja	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts	
Teenuse alternatiivid	jah	Kirurgiline ravi, krüoteraapia, 5% imikvimoodi kreem
Kulutõhusus	1681,136 € efektiivsuse kohta	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis	5000
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	1.aasta 990, 2.aasta 1030, 3. aasta 1070, 4.aasta 1110
Teenuse piirhind	203,46€	
Kohaldamise tingimused	jah	Teenusele saab suunata dermatoveneroloog või onkoloog/onkokirurg. Teenuse näidustusteks on D04, C44, L57, B07, A63, L70, B55.1, C84, D36.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1. aasta 990 x 283,31= 280 474,65 €.	Protseduuri kogukuluks on 203,46+79,85= 283,31 €, kuhu on arvestatud 1x

	2. aastal 1030x283,31=291 808,00 €) 3. aastal 1070x283,31=303 140,35 € 4. aastal 1110x283,31=314 472,70 €	tervishoiuteenused päevaravis (TTL-kood 3075).
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenuse tulemuslikkus on võrreldav alternatiivsete ravimeetoditega (kirurgiline ravi, imikvimood, krüoteraapia). PDT peamiseks kõrvaltoimeteks on protseduuri aegne valu ja võimalik fototoksiline reaktsioon, mis siiski ei kujuta ohtu patsiendi elule ja tervisele. Protseduur sobib enamikule patsientidele sõltumata nende immuunsaatusest. Naha pindmiste pahaloomuliste kasvaja ravijuhendites on PDT toodud välja toodud tugeva ravisoovitusega. Muude dermatooside ravis soovitatakse PDT-d kasutada alternatiivse ravivõimalusena, kui konventsionaalne ravi pole tulemusi andnud.</p>	

5. Kasutatud kirjandus

- Ahmad et al. Risk of invasive cutaneous squamous cell carcinoma after different treatments for actinic keratosis. A secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol* 2022; 158, 634-640.
- Arits, A.H.M.M., Spoorenberg, E., Mosterd, K., Nelemans, P., Kelleners-Smeets, N.W.J., Essers, B.A.B. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma, *British Journal of Dermatology*, Volume 171, Issue 6, 1 December 2014, Pages 1501–1507,
- Cabral FV, Souza THDS, Sellera FP, Fontes A, Ribeiro MS. Towards effective cutaneous leishmaniasis treatment with light-based technologies. A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *J Photochem Photobiol B*. 2021;221:112236.
- Collier et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018; 179, 1277-1296.
- Eisen et al. Guidelines of care for the management of actinic keratosis: Executive summary. *J Am Acad Dermatol* 2021; 85, 945-955.
- Heppt MV et al. S3 guideline for actinic keratosis and cutaneous squamous cell carcinoma - short version, part 1: diagnosis, interventions for actinic keratoses, care structures and quality-of-care indicators. *J Ger Soc Dermatol* 2020; 1610-0379/2020/1803.
- Ibbotson et al. Adverse effects of topical photodynamic therapy: a consensus review and approach to management. *Br J Dermatol* 2019; 180, 715-729.
- Jansen MHE, Kessels JPHM, Merks I, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NWJ, Mosterd K, Essers BAB. A trial-based cost-effectiveness analysis of topical 5-fluorouracil vs. imiquimod vs. ingenol mebutate vs. methyl aminolaevulinate conventional photodynamic

therapy for the treatment of actinic keratosis in the head and neck area performed in the Netherlands. *Br J Dermatol*. 2020 Oct;183(4):738-744. doi: 10.1111/bjd.18884. Epub 2020 Feb 19. PMID: 31961446; PMCID: PMC7586971.

9. Morton et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol* 2014; 170, 245-260.
10. Morton et al. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019. Part 1: treatment delivery and established indications - actinic keratoses, Bowen's disease and basal cell carcinomas. *J Eur Acad Dermatol* 2019; 33, 2225-2238.
11. Morton CA, Szeimies RM, Basset-Séguin N, Calzavara-Pinton PG, Gilaberte Y, Haedersdal M, Hofbauer GFL, Hunger RE, Karrer S, Piaserico S, Ulrich C, Wennberg AM, Braathen LR. European Dermatology Forum guidelines on topical photodynamic therapy 2019 Part 2: emerging indications - field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Jan;34(1):17-29. doi: 10.1111/jdv.16044. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31805604.
12. Nasr et al. British Association of Dermatologists guideline for the management of adults with basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*, 2021; 185, 899–920.
13. Olisova, Yu O.; Anpilogova, E. M.. Successful treatment of cutaneous B-cell pseudolymphoma with photodynamic therapy. *International Journal of Women's Dermatology*: June 2020 - Volume 6 - Issue 3 - p 224-225 doi: 10.1016/j.ijwd.2020.03.011
14. Ozog et al. Photodynamic therapy: a clinical consensus guide. *Dermatol Surg* 2016; 42, 804-827.
15. Peris et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. *European Journal of Cancer*, 2019; 118, 10–34.
16. Shen S, Feng J, Song X, Xiang W. Efficacy of photodynamic therapy for warts induced by human papilloma virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Sep;39:102913. Epub 2022 May 20. PMID: 35605923.
17. Steeb et al. Evaluation of long-term clearance rates of interventions for actinic keratosis. A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2021; 157, 1-13.
18. Wong et al. British Association of Dermatologists and British Photodermatology Group guidelines for topical photodynamic therapy 2018. *Br J Dermatol* 2019; 180, 730-739.