

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Nahahaiguste ravi fotodünaamilise teraapia (PDT) teel
Taotluse number	1525
Kuupäev	oktoober 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts on esitanud ettepaneku lisada Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu (edaspidi *loetelu*) uus tervishoiuteenus nahahaiguste raviks fotodünaamilise teraapia (ingl. k *photodynamic therapy* ehk PDT) abil. Taotluse alusel on teenuse peamised näidustused järgmised:

- Pahaloomulised nahakasvajad:
 1. basaliom
 2. *in situ* lamerakk-kartsinoom ehk Bowen'i tõbi
 3. ekstramammaarne Pageti tõbi
 4. muud nahakasvajad
- Prekantseroosid:
 1. aktiiniline keratoos
 2. muud prekantseroosid
- Dermatoosid:
 1. viirustüükad ja muud infektsioossed dermatoosid
 2. porokeratoos
 3. aktiiniline heiliit ja muud kiirgusdermatoosid
 4. Hailey-Hailey tõbi
 5. Darieri tõbi ja muud genodermatoosid
 6. akne ja muud põletikulised dermatoosid

Taotluse lisaandmetes on välja toodud, et esmavalikuravi on PDT järgmistel näidustustel: pindmine (sügavus <2mm) basaliom, *in situ* lamerakk-kartsinoom, arvukate aktiiniliste keratoosidega kaetud alad (nn vähiväli) ja piirdunud nahalümfoomid (lümfootsütoom). Pärast muu ravi ebaõnnestumist on PDT näidustatud järgmistel juhtudel: raske akne, HPV infektsioonikolded ja naha leišmaniaas. Taotluse andmetel on PDT-d Eestis dermatoloogilistel näidustustel tehtud alates 2014. aastast, kuid kasutatavad tervishoiuteenuste loetelu koodid ei vasta teenuse tegelikule sisule ja kuludele.

Taotluses on tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel esitatud kolmele näidustusele: basaliom, aktiiniline keratoos ja Bowen'i tõbi. Tervishoiuteenuste loetelu komisjon leidis tõenduse esmase analüüsi järel, et PDT puhul on tegemist hästi uuritud, tugeva tõendusega meetodiga basalioomi, Bowen'i tõve ja aktiinilise keratoosi raviks (sh ravijuhised neil näidustustel soovivad). Tõendatuse tase on

madalam teiste diagnooside korral. Ka meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangus ei ole ekspert täiendavat tõendusmaterjali lisanud ning toob välja, et nt dermatoside ravis soovitatakse PDT-d kasutada vaid alternatiivse ravivõimalusena, kui konventsionaalne ravi pole tulemusi andnud. **Tõendusmaterjali olemasolust lähtuvalt on käesolev hinnang kitsendatud kolmele näidustusele: basaliom, aktiiniline keratoos ja Bowen'i tõbi.** Taotleja esitatud informatsiooni alusel katavad nimetatud näidustused ca 98% teenuse prognoositavast mahust.

1.2. Taotletav teenus

PDT põhineb fotoaktiveeritava aine (nt 5-aminolevuliinhappe (ALA-PDT) või metüülaminolevuliinaadi (MAL-PDT)) viimises naha pindmisesse kihtidesse (sügavus kuni 2mm) ning selle aktivatsiooni spetsiaalse seadme abil oranži valgusega keskmise lainepikkusega 585 nm. Protseduuril tekkivad aktiivsed radikaalid omavad põletiku- ja kasvavastast toimet. Protseduurile eelnevalt peab diagnoos olema histoloogiliselt ja/või dermatoskoopiliselt kinnitatud. Protseduuri viivad läbi arst ja õde. Protseduur algab ravitava piirkonna ettevalmistamisest, milleks piirkond puhastatakse antiseptilise vahendiga ja teostatakse kerge küreataž kasutades steriilset küretti. Seejärel kantakse ravitavasse piirkonda 20% 5-aminolevuliinhappe või metüülaminolevuliinaadi kreemi. Kreemitatud ala kaetakse kileplaastriga, et soodustada kreemi imendumist. See omakorda kaetakse fooliumiga, et kaitsta kreemi valguse lammutava toime eest, ja plaastriga, et tagada kreemi, kileplaastriga ja fooliumi liikumatus. Ettevalmistuseks kulub keskmiselt 20 min. Sellele järgneb 4-tunnine inkubatsiooniperiood, mille jooksul kreem imendub ravitavasse nahapiirkonda. Patsiendil tuleb sel ajal viibida siseruumides, et vältida temperatuuri kõikumist ja valgusest tulenevat kreemi toime vähenemist. Pärast inkubatsiooniperioodi plaastrid eemaldatakse ja nahk puhastatakse kreemist. Seejärel toimub ravitava piirkonna valgustamine spetsiaalse aparaadiga. Valgustamise järgselt kantakse ravitavasse piirkonda nahka rahustava toimega tsinksalvi ja vajadusel (valgusele avatud piirkonnad) kaetakse piirkond plaastriga. Protseduuri tuleb aktiivse keratoosi puhul läbi viia üks kord ning basaliomi ja Bowen'i tõve korral 1-3-nädalase vahega kaks korda.

Taotluse alusel on protseduuri peamiseks kõrvaltoimeks ebamugavustunne ja/või valu, mida saab leevendada protseduuri eelselt manustatava valuvaigistiga ning protseduuri ajal kasutatavate külma- ja veeaplikatsioonidega. Valu aitab vähendada ka valgustamise teostamine lühikeste vahepausidega tsükliliselt. Teine kõrvaltoime võib olla fototoksilisusest põhjustatud protseduurijärgne põletik, kuid selle tõenäosust saab vähendada, kui kaitsta nahka pärast protseduuri 48 tunni jooksul valguse eest. Tekkinud põletikku leevendab niisutav kreem ja kortikosteroidkreem.

1.3. Alternatiivsed ravimeetodid

Eestis kättesaadavad alternatiivsed ravimeetodid on taotluse andmetel järgmised:

1. Kirurgiline ravi:

- Pindmiste naha ja nahaaluskoe tuumorite eemaldamine (kood 7114) piirhinnaga 75,97 eurot;
- Naha ja nahaaluskoe kasvaja eemaldamine (kood 0Q2101) piirhinnaga 268,98 eurot;
- Pahaloomulise nahakasvaja radikaalne eemaldamine (kood 0Q2103) piirhinnaga 470,83 eurot.

2. Krüoterapia:

Diatermokoagulatsioon või krüoteraapia (protseduur ühele haigele) (kood 7025) piirhinnaga 35,49 eurot.

3. Imikvimood 5% kreem:

Aldara kreem 5% 250 mg N12 piirhinnaga 54,25 eurot (patsiendile kehtib 50% soodusmäär).

Käesolevas hinnangus käsitletakse PDT alternatiividena ainult ülaltoodud Eestis kättesaadavaid alternatiivseid ravimeetodeid.

PDT meditsiinilise efektiivsuse kokkuvõte võrreldes alternatiividega:

Basalioomi Euroopa ravijuhendi¹ (uuendatud 2023. a) alusel on kirurgiline ravi koos sellele järgneva histopatoloogilise hindamisega basalioomi standardravi (soovituse tugevus ja tõendatuse tase A1). Krüoteraapia on kirurgilise ravi alternatiivina näidustatud väikesemõõtmeliste ja madala riskiga basalioomide korral (C2) ja imikvimood 5% kreem pindmiste madala riskiga basalioomide puhul immuunkompetentsetel täiskasvanud patsientidel (B1). PDT on aktsepteeritav mitteagressiivsete, madala riskiga ja pindmiste (kuni 2 mm) basalioomide ravis, kui kirurgiline sekkumine on vastunäidustatud (nt tulenevalt patsiendi vanusest, kaasuvatest haigustest, kasutatavatest ravimitest) või ei ole otstarbekas (B1). Tuuakse välja, et ravijärgne kosmeetiline tulemus on PDT puhul parem kui kirurgilise ravi või krüoteraapia järel. Ravijuhendi järgi ei tohiks PDT-d kasutada, kui tegemist on basalioomi vähemlevinud histopatoloogilise variatsiooniga, basalioom asub kõrge kordumise või sügavale ulatumise riskiga kehapiirkonnas (nt näo H-tsoon).

Collier et al 2018 (15 RCT-d, n=2327) metaanalüüsis² leiti, et krüoteraapiaga võrreldes oli PDT 3 kuu ja 1 aasta efektiivsus (pikaajaline haiguskollete puudumise määr ehk *clearance rate*) võrreldav, kuid 5 aasta efektiivsus oli madalam (RR 0,72, 95% CI 0,55–0,95). Samas protokollijärgsel analüüsil erinevust ei esinenud (PDT 22% vs krüoteraapia 20%). PDT kosmeetiline tulemus oli samaväärne/parem (sõltuvalt hindajast ja jälgimisperiodist). Kirurgilise raviga võrreldes oli PDT samaväärne 3 kuu pärast, kuid vähemefektiivne 1 aasta pärast, samas erinevus ei olnud suur (RR 0,91, 95% CI 0,84–0,97; P = 0,006). Kosmeetiline efekt oli samaväärne/parem (sõltuvalt hindajast ja jälgimisperiodist). Toopilise raviga võrreldes oli PDT pärast 3 kuud samaväärne, kuid pärast 3 aastat vähemefektiivsem kui imikvimood kreem (Aldara). Kosmeetiline tulemus oli samaväärne, kuid PDT talutavus (valu periood) oli protseduurijärgselt imikvimoodist parem. Kokkuvõttes **on PDT basalioomi ravis alternatiividega võrdluses võrreldava efektiivsusega**, v.a kirurgiline eemaldamine, mis on efektiivsem.

Aktiinilise keratoosi Saksamaa ravijuhendi³ alusel on kirurgiline ravi aktsepteeritav üksiku I-III raskusastme (Olseni klassifikatsioon) aktiinilise keratoosi puhul nii immuunkompetentsetel kui ka -supresseeritud patsientidel. Soovitus põhineb ekspertide konsensusel, kuna puuduvad tõendust kinnitavad uuringud, kuid kirurgiline sekkumine on kliinilises praktikas laialt kasutuses. Krüoteraapia on näidustatud üksiku või mitme I-III raskusastme aktiinilise keratoosi raviks (B2). Imikvimood 5% kreem on näidustatud nii üksiku kui mitme (sh vähivälja) I-II raskusastme (kergem raskusaste) aktiinilise keratoosi raviks immuunkompetentsetel patsientidel (B1, B2). PDT on näidustatud nii üksiku kui mitme (sh vähivälja) I-II raskusastme (kergem raskusaste) aktiinilise keratoosi raviks (B1).

Steeb et al 2021 (15 RCT-d, n=4252) metanalüüsis⁴ järeldati, et nii ALA-PDT kui MAL-PDT olid krüoteraapia ja 5% imikvimood kreemiga võrreldes samaväärselt efektiivsed sekkumised nii täieliku haiguskollete puudumise määra kui ja taandunud haiguskollete arvu vaates. Samas on oluline märkida, et puudus info sekkumisjärgse kosmeetilise tulemuse ja sekkumise ohutuse kohta. Kokkuvõttes olid **kõik hinnatud sekkumised (nii krüoteraapia, imikvimood kreem kui PDT) aktiivse keratoosi ravis samaväärselt efektiivsed.**

Bowen'i tõve UK ravijuhendi⁵ alusel on kirurgiline sekkumine tavakasutuses ja aktsepteeritav ja seda tuleks kaaluda juhul, kui on ebakindlus haiguskolde sügavuse osas. Krüoteraapiat võib kasutada vaid väikesemõõduliste (<2 cm) kollete ravis. Imikvimood 5% kreemil puudub ametlik näidustus Bowen'i tõve raviks, kuid võib kasutada madala riskiga kollete puhul immunkompetentsetel patsientidel juhul, kui ühtki muud sobivat alternatiivi ei ole. PDT osas on leitud, et tegemist on efektiivse ja hästitalutava meetodiga, mida soovitatakse kasutada mitmik- ja suuremate lesioonide puhul, samuti halvasti paranevate ja kosmeetiliselt tundlike kehapiirkondade korral.

Zhong et al 2020 (12 RCT-d, n=446) metaanalüüsis⁶ hinnati efektiivsuse näitajana haiguskolde taandumist ja retsidiivi teket jälgimisaja jooksul. Lesiooni taandumise shansisuhe PDT puhul võrreldes krüoteraapiaga oli 2,34 (p=0,008). Samas haiguse relapsides erinevust ei leitud. Uuringus leiti publikatsiooninihe, st esindatud olid positiivse tulemuse saanud uuringud. **Võib eeldada, et Bowen'i tõve ravis on PDT krüoteraapiast efektiivsem.** Samas on oluline märkida, et puudus info sekkumisjärgse kosmeetilise tulemuse ja sekkumise ohutuse kohta. Samuti ei olnud võrdlust kirurgilise raviga.

Seega on PDT alternatiividega võrdluses **samaväärse efektiivsusega ja ohutu ravimeetod mitteagressiivsete, madala riskiga ja pindmiste (kuni 2 mm) nahamoodustiste ravis.** Võrreldes alternatiividega on PDT kosmeetiline tulemus vähemalt samaväärne või parem (nt basalioomi korral võrdluses krüoteraapia ja kirurgilise raviga), mistõttu on eelistatud meetodit rakendada piirkondades, mis on kosmeetiliselt olulised. Protseduuri järgne talutavus on PDT puhul mõningatel juhtudel parem kui alternatiivide puhul – nt basalioomi korral võrdluses imikvimoodi kreemiga, mis võib põhjustada mõõdukat kuni tugevat lokaalset erüteemi, kooriku teket, turset, sügelust ja keskmiselt 5% patsientidel gripilaadseid sümptomeid¹. Detailsem efektiivsus sõltub näidustusest ja sellest, millise alternatiiviga PDT-d võrreldakse, sh on oluline välja tuua, et kõigi näidustuste (nt dermatoosid) kohta piisavat tõenduse infot ei ole. PDT-ga on võimalik ravida suuremaid haiguskoldeid kui nt kirurgia ja krüoteraapiaga, mistõttu on see hea ravimeetod ka vähiväljade raviks. Meditsiinilist tõenduspõhisust hinnanud ekspert toob lisaks välja, et PDT sobib enamikule patsientidele sõltumata nende immuunstaatuses, samas kui nt imikvimood on näidustatud ainult immuunkompetentsetele patsientidele. Kuigi Eestis kasutatakse ainult ALA-PDT-d, siis on taotleja kinnitanud, et **ALA-PDT ja MAL-PDT efektiivsuse saab hinnata samaväärseks.**

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Teenuse ressursikirjeldus ja hinnaarvutus tulenevalt taotleja esitatud andmetest on toodud tabelis 1.

Tabel 1. PDT protseduuri ressursikirjeldus ja hinnaarvutus

Ressursi nimetus	Käitur	Kogus	Ühiku- maksumus (EUR)	Maksumus kokku (EUR)
Personal				
Naha- ja suguhaiguste arst	minut	90	0,894	80,44
Õde	minut	90	0,472	42,48
Hooldustöötaja	minut	30	0,285	8,56
Ruumid				
Vastuvõturuum	minut	30	0,045	1,35
Protseduuriruum	minut	60	0,076	4,54
Korduvkasutusega meditsiiniseadmed				
Kaitseprillid	korda	3	4,880	14,64
Käärid	korda	1	0,275	0,28
PDT seade	minut	30	0,497	14,90
Tugiteenused				
IT ressursid	tk	4	0,930	3,72
Patsiendi haldus	tk	0,5	1,159	0,58
Sterilisatsioon	tk	0,05	24,065	1,20
Jäätmekäitlus	kg	0,3	1,8	0,54
Ühekordselt kasutatavad meditsiinimaterjalid				
Personali riietuskomplekt	tk	2	4,595	9,19
Protseduuri ühekordsed vahendid	tk	0,83	24,603	20,43
Ravimid				
Protseduuri ravimikomplekt	euro	366,92	0,2	73,38
			Kokku	276,23

PDT protseduuri esialgseks hinnaks kujuneb **276,23 eurot**. Protseduurile lisandub dermatoskoopia teenus (kood 7007) piirhinnaga 2,81 eurot ning seoses ravikreemi inkubatsiooniperioodiga, kus patsient peab 4 tunni jooksul viibima raviasutuse siseruumides, kodeeritakse teenusele juurde ka päevaravi teenuskood 3075 maksumusega 90,49 eurot. Seega kujuneb PDT osutamise keskmiseks maksumuseks ilma eriarsti vastuvõttudeta **369,53 eurot**.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

PubMed andmebaasist otsiti viimase 10 aasta jooksul (al 2014. a) avaldatud rahvusvahelisi täistekstina kättesaadavaid kulutõhususe hinnanguid, kus võrreldakse PDT-d selle Eestis kättesaadavate alternatiivsete raviviisidega (kirurgia, imikvimood 5% kreem, krüoteraapia) aktiivse keratoosi, basaliomi ja Bowen'i tõve raviks. Otsingusõnad: „*photodynamic therapy*“+, „*basal cell carcinoma*“+, „*cost effectiveness*“, „*photodynamic therapy*“+, „*actinic keratosis/keratoses*“+, „*cost effectiveness*“, „*photodynamic therapy*“+, „*in situ squamous cell*

carcinoma“+, „cost effectiveness“, „photodynamic therapy“+, „Bowen's disease“+, „cost effectiveness“. Otsingu tulemusel leiti neli hinnangut:

1. Arits et al 2014 Hollandis läbiviidud kulutõhususe uuring⁷, kus võrreldi MAL-PDT kulutõhusust Eestis kättesaadavatest alternatiividest imikvimood 5% (Aldara) kreemiga **basalioomi** korral ravikindlustuse ja ühe aasta perspektiivist. Tervisekasu näitajana kasutati patsientide protsenti, kes olid vähivabad 12-kuu järelkontrollis (*clearance rate*). Kuludena arvestati ravieelseid, ravi- ja ravijärgseid kulusid (ühikukulud Hollandis, 2010). Tervisekasu andmete allikaks oli üks autorite poolt 2013. aastal läbiviidud RCT, kuhu kaasati 601 patsienti, kellest 200 said MAL-PDT ravi ja 192 imikvimoodravi. Leiti, et nimetatud tervisekasu näitaja alusel on imikvimood MAL-PDTst mõnevõrra odavam (526 eurot vs 680 eurot) ja efektiivsem (83,1% vs 72,8%).

Hinnanguga seotud piirangud: Kuigi kulutõhususe hinnangu aluseks olev RCT sisaldas ka punktis 1.3 kirjeldatud Collier et al 2018 metaanalüüsis² ja jõudis PDT ja imikvimoodi võrdluses metaanalüüsiga peamiselt samadele järeldustele 12-kuu *clearance rate* osas, ei saa kulutõhususe hindamisel aluseks võtta ainult üht tervisekasu näitajat. Vaatluse all oleva haiguse ravis on oluline ka sekkumise talutavuse ja kosmeetilise tulemuse hindamine (s.t tuleks leida erinevus QALY-des) ning seda antud kulutõhususe hinnang ei arvestanud. Collier et al 2018 metaanalüüsis selgus näiteks, et PDT kosmeetiline tulemus oli imikvimood kreemiga võrreldes samaväärne, kuid talutavus (valu periood) oli protseduurijärgselt parem.

2. Jansen et al 2020 Hollandis läbiviidud kulutõhususe uuring⁸, kus võrreldi MAL-PDT kulutõhusust Eestis kättesaadavatest alternatiividest imikvimood 5% kreemiga **aktiinilise keratoosi** korral ravikindlustuse ja ühe aasta perspektiivist. Tervisekasu näitajana kasutati patsientide protsenti, kellel esineb lesioonide vähenemine vähemalt 75% ulatuses 12-kuu järelkontrollis. Kuludena arvestati ravieelseid, ravi- ja ravijärgseid kulusid (ühikukulud Hollandis, 2018). Tervisekasu andmete allikaks oli üks autorite poolt 2019. aastal läbiviidud RCT, kuhu kaasati 624 patsienti, kellest 156 said MAL-PDT ravi ja 156 imikvimoodravi. Leiti, et ühe väljavalitud tervisenäitaja alusel on imikvimood MAL-PDTst odavam (728 eurot vs 1621 eurot) ja efektiivsem (53,9% vs 37,7%).

Hinnanguga seotud piirangud: Kuigi kulutõhususe hinnangu aluseks olev RCT sisaldas ka punktis 1.3 kirjeldatud Steeb et al 2021 metaanalüüsis⁴, siis metaanalüüs järeldas pigem, et PDT ja imikvimood on efektiivsusest samaväärsed täieliku haiguskollete puudumise määra ja taandunud haiguskollete arvu vaates. Samas ei saa sarnaselt eelmise hinnanguga kulutõhususe hindamise aluseks võtta ainult üht tulemusnäitajat. Antud juhul ei hinnatud ei üksikuuringus ega ka metaanalüüsis kosmeetilist tulemust, ohutust, valu jne ning ei ole võimalik väljendada alternatiivide tervisekasu erinevust QALY-des.

3. Rijsingen et al 2016 Hollandis läbiviidud mitmekeskuseline 1-aastane vaatlusuuring⁹, kus võrreldi MAL-PDT efektiivsust ja kulusid Eestis kättesaadavatest alternatiividest imikvimood 5% kreemiga **pea- ja näopiirkonna aktiinilise keratoosi** korral. Tavaravina nimetati ka krüoteraapiat, kuid seda võrdlusesse ei lisatud, sest krüoteraapia ei võimalda vähiväljaravi. 104 patsienti said uuringus MAL-PDT ja 106 patsienti imikvimoodravi. Tervisekasu näitajana kasutati keskmist lesioonidest vabanemise protsenti ja vähenenud lesioonide arvu 3-kuu ja 12-kuu järelkontrollis. Tervisekasu andmete allikaks oli nelja Hollandi haigla tegelikud ravitulemused ja kuludeks tegelikud 1-aasta ühikukulud. Leiti, et MAL-PDT puhul oli 12-kuu keskmine lesioonide vähenemine 81% ja imikvimoodi puhul 82%, samas vähenenud lesioonide arvu poolest oli MAL-PDT parema tulemusega.

Aastased kulud olid vastavalt 1 950 eurot ja 877 eurot. Järeldati, et mõlemad vaadeldavad ravid on efektiivsed, kuid MAL-PDTga seostuvad suuremad kulud. Samas on oluline välja tuua, et MAL-PDT patsientidel oli oluliselt rohkem lesioone (60% rohkem võrreldes imikvimoodi grupiga) ja haigusest laiemalt haaratud piirkonnad, mistõttu nad vajasisid ka kordusprotseduure, samal ajal imikvimoodi patsiendid olid vähima arvu lesioonidega. Patsiente ei randomiseeritud ja nad said ravi arsti soovitusel ise valida. Leiti, et MAL-PDTd peaks siiski eelistama juhtudel, kui tegemist on vähivälja raviga või kui patsient ei ole võimeline läbi tegema iseseisvat kodust ravi.

Hinnanguga seotud piirangud: Ei ole toodud alternatiivide tervisekasu erinevust QALY-des, mis arvestaks ka ravijärgset kosmeetilist tulemust, ohutust, valu jne.

4. Soini et al 2015 Soomes läbiviidud kulukasulikkuse analüüs¹⁰, kus võrreldi erinevate sekkumiste kulutõhusust **aktiinilise keratoosi** ravis (max 25 cm² nahapiirkonnal) rahastaja ja kahe aasta perspektiivist. Eestis kasutatavatest ravidest olid vaatluse all PDT, krüoteraapia ja imikvimood 5% kreem. Efektiivsusnäitajana kasutati täielikku lesioonidest vabanemist (*complete clearance*) ja ajaperioodi selleni, ohutust paiksete nahareaktsioonide tekke ja nende kestuse mõistes, korduvhaigestumist ja elukvaliteedi hinnanguid (aluseks EQ-5D-3L). Kuludena arvestati otseseid tervishoiukululusid vastavalt Soome ravipraktikale ja juhenditele. Efektiivsusnäitajate allikana lesioonidest vabanemise osas kasutati bayesi meetodikal metaanalüüsi, sest otsesed võrdlusandmed erinevate alternatiivide vahel puudusid. Elukvaliteedi näitajad põhinesid ühel 2010. a läbiviidud uuringul.

Järeldati, et MAL-PDT on efektiivsem (0,009 võidetud QALY), kuid kallim (982 eurot vs 781 eurot) kui imikvimood 5% kreem (ICER=21 900 eurot/QALY). Krüoteraapia suhtes on MAL-PDT domineeriv ehk efektiivsem ja odavam sekkumine (0,012 võidetud QALY ja 982 eurot vs 1114 eurot).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Eestis ei ole varasemalt nahahaiguste PDT kulutõhusust hinnatud. Ainuke leitud rahvusvaheline kulutõhususe analüüs, mis kasutas tervisekasu näitajana QALY-sid ja ka pikemat ajaperioodi (2a), oli Soini et al 2015 analüüs¹⁰, mistõttu on see võetud Eesti tingimustes PDT kulutõhususe arvutamisel aluseks. Seega on Eesti tingimustes PDT kulutõhusust võimalik hinnata ainult **aktiinilise keratoosi korral selle Eestis kasutatavate peamiste alternatiividega võrdluses**, sest teiste näidustuste kohta analüüsiks vajalikud alusandmeid puuduvad. Soini et al analüüsis kasutatud QALY-d sekkumiste lõikes on toodud tabelis 2.

Tabel 2. Soini et al kulukasulikkuse analüüsis kasutatud QALY väärtused Eestis kasutatavate alternatiivide võrdluses

	QALY	PDT QALY erinevus
MAL-PDT	1,526	-
Imikvimood 5% kreem	1,517	0,009
Krüoteraapia	1,514	0,012

Soini et al analüüsis¹⁰ leiti, et suurima mõjuga kulukomponendid olid esmaste tervishoiuteenuste ja ravimite ning alternatiivse ravi kulu, kui esimese rea ravi ebaõnnestus

(*non-complete clearance*). Lokaalsete nahareaktsioonide ravikulu ja efektiivse ravi järel vajadusel kordusravi sama meetodiga olid vaadeldava kahe aasta jooksul ebaolulise mõjuga. Alternatiivse ravimeetodi rakendamise kulu esimese rea ravi ebaõnnestumise korral oli ebaolulise mõjuga krüoteraapia ja PDT puhul, kuid imikvimood 5% kreemi puhul moodustas ca 20% patsiendi kogukuludest (159 eurot/781 eurot). Nimetatud analüüsis tehti eeldus, et kui esimese rea ravi (antud juhul peamiselt imikvimood 5% kreem) ebaõnnestub, siis sama ravi uuesti ei kasutata ja neid patsiente ravitakse PDTga.

Käesolevas hinnangus eeldati, et Eestis vaadeldava kahe aasta perspektiivis alternatiivide vahel arstivisiitides ja muudes kaasnevates teenustes olulist erinevust ei ole, mistõttu arvestati ainult otseseid ravikuluid – ühe PDT protseduuri maksumust (aktiinilise keratoosi korral tehakse üldjuhul üks protseduur) koos päevaraviga, krüoteraapia protseduuride maksumust ja imikvimood 5% kreemi kulu (N12 ja N24). Imikvimood 5% kreemi puhul arvestati lisaks sarnaselt Soini et al analüüsiga¹⁰ ja sellega samas proportsioonis ka alternatiivse ravi kulu PDTga, kuid viimast korrigeeriti proportsionaalselt, sest aluseks olevas uuringus oli PDT protseduuri kulu 418,31 eurot, kuid Eesti tingimustes 366,72 eurot. Käesolevas hinnangus arvesse võetud kulud on toodud tabelis 3.

Tabel 3. Alternatiivsete sekkumiste võrdlus aktiinilise keratoosi korral

	Maksumus (eurodes)	QALY erinevus	Kulude erinevus (eurodes)	ICER (eurodes)
PDT	366,72	-	-	-
sh PDT protseduur, 1x	276,23			
sh päevaravi (kood 3075, 1x)	90,49			
Imikvimood	203,17	0,009	163,55	18 172
sh imikvimood 5% kreem	63,74*			
sh kordusravi PDTga	139,42			
Krüoteraapia (kood 7025, 2x**)	110,72	0,012	256,00	21 333

*Soini et al analüüsis arvestati, et 17,5% patsientidest läbivad 8 nädalase ravi (kreemi kogus N24) ja ülejäänud 4 nädalase ravi (N12), mistõttu on ka Eesti tingimustes ravimi kulu patsiendi kohta arvestatud samas proportsioonis

** Tervisekassa andmebaasi 2022-2023. a andmetel on aktiinilise keratoosi näidustusel ühe patsiendi kohta kodeeritud krüoteraapia teenust keskmiselt 2 korda

PDT annab võrdluses imikvimood 5% kreemiga 0,009 täiendavat QALY lisakuluga 163,55 eurot, mis teeb ICER-i väärtuseks 18 172 eurot võidetud QALY kohta. Krüoteraapiaga võrdluses annab PDT 0,012 täiendavat QALY lisakuluga 256,00 eurot, mis teeb ICER-i väärtuseks 21 333 eurot võidetud QALY kohta. Eestis on krooniliste haiguste ICER-i lävend 20 000 eurot/QALY.

Seega võib antud hinnangu alusel järeldada, et Eesti tingimustes on **PDT protseduur aktiinilise keratoosi näidustusel võrdluses imikvimood 5% kreemiga kulutõhus sekkumine**. Imikvimoodile kehtib Eestis 50% soodusmäär, mis tähendab, et koos retseptitasuga maksab üle poole ravimikulust patsient. Käesoleva hinnangu alusel ületab PDT protseduuri ICER võrdluses krüoteraapiaga mõnevõrra Eestis aktsepteeritavat lävendit, samal ajal kui Soini et al hinnangus¹⁰ oli PDT krüoteraapia suhtes domineeriv (efektiivsem ja odavam) sekkumine. Erinevus tuleb sellest, et Eestis on krüoteraapia protseduur oluliselt madalama maksumusega (35,49 eurot) kui aluseks võetud hinnangus. Seejuures ei ole täit

kindlust selle osas, kui mitu korda Eestis kasutatavat krüoteraapia teenuskoodi peaks raviarvele märkima, et ravida uuringus vaatluse all olevat 25cm² nahapiirkonda. Taotleja toob seejuures lisaks välja, et Eestis on krüoteraapia ja PDT aktiiniliste keratooside ravis kasutusel paralleelselt erinevate olukordade jaoks. Krüoteraapiat kasutatakse üksikute kollete raviks (taotleja sõnul max 2 cm läbimõõduga lesioonid) ja PDT-d kasutatakse arvukate aktiiniliste keratoosidega kaetud alade ehk „vähivälja“ raviks, kus krüoteraapia oleks ebaotstarbekas ja patsiendile suuremat ebamugavustunnet ja pikemat paranemist põhjustav (punktis 3.1 toodud Rijsingen et al 2016 uuringus⁹ seetõttu näiteks krüoteraapiat ei vaadeldudki, sest see ei võimalda vähivälja ravi). Lisaks on kogu tugevalt päikesekahjustatud ala valgustamine erinevalt krüoteraapiast profülaktilise toimega uute aktiiniliste keratooside tekke osas. Seega hoolimata piiripealsest ICER-i väärtusest, on **PDT tõenäoliselt kulutõhus valik võrdluses krüoteraapiaga arvukate aktiiniliste keratoosidega kaetud alade ehk „vähivälja“ ravis.**

Taotleja on toonud välja, et enamik prognoositavatest patsientidest suunatakse PDT ravile pahaloomuliste pindmiste nahakasvajate tõttu (vt tabel 4). Kuna ravisekkumiste kulutõhususe kohta teiste näidustuste (sh basaliom ja Bowen'i tõbi) korral ei ole võimalik järeldust teha, siis **katab käesolev hinnang aktiinilise keratoosi kulutõhususe kohta ca 22% teenuse prognoositavast kogumahust.**

Tabel 4. PDT protseduuri prognoositav jagunemine näidustuste vahel Eestis

Näidustus	Osakaal patsientidest
Basaliom	38%
<i>In situ</i> lamerakk-kartsinoom ehk Bowen'i tõbi	38%
Arvukate aktiiniliste keratoosidega kaetud alad (vähiväli)	22%
Muud näidustused	2%
Kokku	100%

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Teenuse mahu prognoosi aluseks on taotleja hinnang, et perioodil 2025–2028 osutatakse teenust 500–560 patsiendile. Patsientide prognoosi on vähendatud 2% ulatuses, mis on seotud näidustustega, millel ei ole hetkel piisavat meditsiinilist tõendust (vt tabel 4). Taotleja hinnangul on ravijuhtude arv isiku kohta keskmiselt 1,1 ehk väike osa patsiente vajab sama aasta sees kordusravi. Üks ravijuht vajab taotluse alusel keskmiselt 1,8 PDT protseduuri.

Taotleja toob välja, et PDT on erinevate nahamoodustiste ravis leidnud endale kindla koha ja seetõttu antud teenuse rakendamine ei too olulisi muutusi senistesse nahahaiguste ravi praktikatesse. Seega ei asenda PDT, vähemalt mitte arvestatavas mahus, ühtegi teist teenust, mistõttu ei ole oodata muude teenuste vähenemisest tulenevat kulude kokkuhoidu. Taotleja prognoosib, et uusi ravijuhtusid tuleks praegusega võrreldes juurde ca 10%. Ülejäänud ravijuhtude puhul on tegemist olemasolevate juhtudega, mille korral on seni PDT protseduuri osutades kodeeritud raviarvele teenust „Pindmiste naha ja nahaaluskoe tuumorite eemaldamine“ (kood 7114) piirhinnaga 75,97, päevaravi teenuskoodi 3075 piirhinnaga 90,49 eurot ja dermatoskoopia teenuskoodi 7007 piirhinnaga 2,81 eurot.

PDT-ga seotud lisanduvate teenuste kuluna on seega arvestatud päevaravi teenuse (kood 3075) ja dermatoskoopia (kood 7007) lisandumine ainult uute ravijuhtude ulatuses. Väheneva kuluna on arvestatud seni kodeeritud teenuse (kood 7114) vähenemine seniste ravijuhtude ulatuses. Kuna seni kodeeritud teenuse puhul on tegemist PDT protseduurist odavamama teenusega ja väikeses mahus lisandub ka uusi ravijuhtusid, prognoositakse perioodiks 2025–2028 **lisakulu ca 209 000–234 000 eurot aastas** (vt tabel 5).

Tabel 5. PDT rahastamisega seotud lisakulu perioodil 2025–2028

	2025	2026	2027	2028
Patsientide arv	490	510	529	549
Protseduuride arv	970	1 009	1 048	1 087
PDT maksumus	276,23	276,23	276,23	276,23
PDT kulu	267 998	278 718	289 438	300 158
Lisanduvate teenuste kulu:	8 229	8 558	8 887	9 217
Tervishoiuteenused päevaravis (kood 3075)	7 981	8 300	8 620	8 939
Dermatoskoopia (7007)	248	258	268	278
Vähenev kulu:	67 006	69 686	72 366	75 046
Pindmiste naha ja nahaaluskoe tuumorite eemaldamine (kood 7114)	67 006	69 686	72 366	75 046
Lisakulu kokku	209 222	217 590	225 959	234 328

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendi omaosalus ei ole taotleja hinnangul põhjendatud, sest reeglina on tegemist kas pahaloomuliste nahamoodustistega või healoomuliste, kuid laialdaste nahapatoloogiatega.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse liig- või väärkasutamise tõenäosus on taotleja hinnangul väike, sest teenuse rakendamiseks on vajalik suunamine eriala spetsialisti poolt (dermatoveneroloog, onkoloog, onkokirurg).

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Vajalikud on järgmised rakendamise tingimused:

- Teenus on näidustatud basalioomi, *in situ* lamerakk-kartsinoomi ehk Bowen'i tõve ja arvukate aktiiniliste keratoosidega kaetud alade (nn vähivälja) ravis;
- Teenusele saab suunata dermatoveneroloog, onkoloog või onkokirurg.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Nahahaiguste ravi fotodünaamilise teraapia (PDT) teel	
Ettepaneku esitaja	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts	

Teenuse alternatiivid	Sõltuvalt näidustusest on Eestis kolm peamist alternatiivi: kirurgiline ravi, imikvimood 5% kreem ja krüoteraapia	
Kulutõhusus	On võimalik leida ainult aktiinilise keratoosi puhul võrdluses Eestis selle raviks kasutatavate peamiste alternatiividega. PDT kulutõhusus võrdluses imikvimood 5% kreemiga: ICER = 18 172 eurot/QALY PDT kulutõhusus võrdluses krüoteraapiaga: ICER = 21 333 eurot/QALY	Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik teha järeltõlget sekkumiste kulutõhususe kohta basalioomi ja Bowen'i tõve korral
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Perioodil 2025–2028. a 490–549 patsienti aastas Perioodil 2025–2028. a 970–1 087 teenust aastas	
Teenuse piirhind	276,23 eurot	PDT protseduuri maksumus
Kohaldamise tingimused	jah	Vt hinnangu p 4.4.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Prognoositav lisakulu ca 209 000–234 000 eurot aastas	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Tõendusmaterjali olemasolust lähtuvalt on hinnang kitsendatud kolmele näidustusele: basalioom, aktiiniline keratoos ja Bowen'i tõbi. PDT Eestis kasutatavad alternatiivid on kirurgiline ravi, imikvimood 5% kreem ja krüoteraapia. PDT on Eestis kasutatavate alternatiividega võrdluses samaväärse efektiivsusega ja ohutu ravimeetod mitteagressiivsete, madala riskiga ja pindmiste nahamoodustiste raviks basalioomi, aktiinilise keratoosi ja Bowen'i tõve korral. Võrreldes alternatiividega on PDT kosmeetiline tulemus vähemalt samaväärne või parem, mistõttu on eelistatud meetodit rakendada kosmeetiliselt olulistest piirkondades. Protseduuri-järgne talutavus on PDT puhul mõningatel juhtudel parem kui alternatiivide puhul. PDT-ga on võimalik ravida suuremaid haiguskohti kui nt kirurgia ja krüoteraapiaga, mistõttu on see hea ravimeetod ka vähiväljade raviks. Lisaks sobib PDT enamikule patsientidele sõltumata nende immuunstaatuses. Võib järeldada, et Eesti tingimustes on PDT protseduur aktiinilise keratoosi näidustusel võrdluses imikvimood 5% kreemi ja krüoteraapiaga (selle puhul „vähivälja“ ravis) kulutõhus sekkumine. Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik teha järeltõlget sekkumiste kulutõhususe kohta teiste näidustuste korral. PDT rahastamisega seoses prognoositakse perioodiks 2025–2028 lisakulu ca 209 000–234 000 eurot aastas.	

6. Kasutatud kirjandus

1. Peris et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for diagnosis and treatment of basal cell carcinoma—update 2023. *European Journal of Cancer* 2023 Oct;192:113254. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113254
2. Collier et al. Conventional and combination topical photodynamic therapy for basal cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2018 Dec, 179(6):1277-1296. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113254
3. Heppt 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. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2020 Mar, 18(3): 275-294. DOI: 10.1111/ddg.14048.
4. Steeb et al. Evaluation of Long-term Clearance Rates of Interventions for Actinic Keratosis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2021 Sep 1;157(9):1066-1077. DOI: 10.1001/jamadermatol.2021.2779
5. Sharma et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous squamous cell carcinoma in situ (Bowen disease) 2022. *Br J Dermatol* 2023; 188:186–194. DOI: 10.1093/bjd/ljac042.
6. Zhong et al. Efficacy of photodynamic therapy for the treatment of Bowen's disease: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020 Dec;32:102037. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2020.102037
7. Arits et al. Cost-effectiveness of topical imiquimod and fluorouracil vs. photodynamic therapy for treatment of superficial basal-cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2014 Dec;171(6):1501-7. DOI: 10.1111/bjd.13066
8. Jansen et al. 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. *British Journal of Dermatology* 2020 Oct;183(4):738-744. DOI: 10.1111/bjd.18884
9. Rijsingen et al. Real-life Data on Patient Characteristics, Cost and Effectiveness of Fielddirected Treatment for Actinic Keratoses: An Observational Study. *Acta Derm Venereol* 2016 Mar;96(3):346-50. DOI: 10.2340/00015555-2216.
10. Soini et al. Cost–Utility of First-Line Actinic Keratosis Treatments in Finland. *Adv Ther* 2015; 32(5):455–476. DOI: 10.1007/s12325-015-0211-7