

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitoriga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1007

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Gastroenteroloogide Selts taotleb juba olemasoleva teenuse 343R „Bioloogiline ravi TNF-alfa inhibiitoriga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ tingimuste muutmist nii, et see sisaldaks toimeainena ka $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonisti-vedolizumab.

Hetkel võimaldab teenus 343R kasutada TNF-alfa inhibiitoreid: infliksimab ja adalimumabi järgmistel tingimustel:

- Koodiga 343R tähistatud ravimite korral võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle kuni kolmeteist 4-nädalase ravikuuri eest aastas.
- Ravi koodiga 343R tähistatud ravimitega osutatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas.
- Koodiga 343R tähistatud ravimitega ravi alustamise ning katkestamise otsustab Eesti Gastroenteroloogide Seltsi moodustatud ekspertkomisjon. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.
- Ravi koodiga 343R tähistatud ravimitega osutatakse järgmiste tervises seisundite korral: Crohni tõbi (RHK 10 kood K50) ja haavandiline koliit (RHK 10 kood K51) lõigetes 24–28 sätestatud juhtudel.
- Ravi koodiga 343R tähistatud ravimiga alustatakse Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsiendil järgmiste tingimuste esinemise korral:
 - Crohni tõve või haavandilise koliidi mõõdukal ja raskel ägenemisel juhul, kui immuunsupresseeriv ravi (asatiopriin või 6-merkaptopuriin või metotreksaat) ja/või kortikosteroidravi on toimetu, või juhul, kui selleks on vastunäidustused või kui patsient ei talu kortikosteroid- ja/või immuunsupresseerivat ravi. Patsiendil, kellel alustatakse ravi TNF-alfa inhibiitoriga, peaks jätkama immuunsupresseeriva raviga ja võimaluse korral lõpetama kortikosteroidravi;
 - Crohni tõve fistlitega vormi (enterokutaansed ja/või perianaalsed ja/või enterovaginaalsed ja/või enterovesikaalsed fistlid) raviks juhul, kui antibiootikumid ja/või immuunsupresseeriv ravi (asatiopriin või 6-merkaptopuriin või metotreksaat) on toimetu.
- Ravi TNF-alfa inhibiitori toimeainega lõpetatakse Crohni tõve või haavandilise koliidi korral juhul, kui patsiendil püsib ägenemine 12 nädalat pärast ravi alustamist.
- Ravi TNF-alfa inhibiitoriga lõpetatakse Crohni tõve või haavandilise koliidi korral ebaefektiivsuse tõttu juhul, kui patsiendil püsib ägenemine pärast kahe toimeaine järjestikust kasutamist.

- Koodiga 343R tähistatud ravimi annuse suurendamist kuni kolmel järjestikusel manustamiskorral võib rakendada säilitusravil oleva Crohni tõvega patsiendi puhul, kellel 12 nädalat pärast ravi alustamist saavutati kliiniline paranemine, kuid seejärel kliiniline efekt kadus.
- Kordusravi TNF-alfa inhibiitoriga võib Crohni tõvega patsientidel alustada sümptomite taastekkel juhul, kui eelneva raviga TNF-alfa inhibiitoriga saavutati kliiniline paranemine või Crohni tõve remissioon.

Haavandiline koliit ja Crohni tõbi on kaks kõige levinumat seedetraktis kulgevat põletikulise soolehaiguse vormi. Haavandiline koliit haarab üksnes jämesoolt, Crohni tõbi võib haarata aga igat seedetrakti osa.

Toimeaine vedolizumab on näidustatud mõõduka või raske haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidele, kellel on ebaadekvaatne või kadunud ravivastus, kas konventsionaalse või TNF α antagonistidega ravi suhtes¹.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Taotluse andmetel on toimeaine vedolizumab (300mg) ühe viaali hind koos käibemaksuga ■■■■■ eurot. Eeldatakse, et haiged saavad esimesel raviaastal 8 viaali ja järgnevatel aastatel 6,5 viaali.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel on tervishoiuteenuste loetelus teenus 343R „Bioloogiline ravi TNF-alfa inhibiitoriga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ piirhinnaga 1248,82€, antud teenus võimaldab kasutada toimeainet infliksimab.

Tabel 1. Kulu ühe patsiendi aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Ravim	Infliksimab (Remicade)	vedolizumab
Esimese aasta kulu EHK-le (€)	16 234,66	■■■■■
Teise aasta kulu EHK-le (€)	16 234,66	■■■■■
Keskmine kulu EHK-le (€)	16 234,66	■■■■■

Arvestada tuleb asjaoluga, et turule on tulnud Remicade biosimilar Remsima, mis võib teenuse piirhinna alates 2015. a. veel allapoole viia.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

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

¹Takeda Pharmaceuticals USA, GIDAC (Gastrointestinal Drugs Advisory Committee), DSaRM (Drug Safety and Risk Management Advisory Committee) meeting 9-10 dets 2013.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Vedolizumabi puhul on tegemist nii uudse ravimiga, et ükski ravijuhend selle kasutamist ei kajasta, samuti pole läbi viidud otseseid ega kaudseid võrdlusuuringuid TNF- α inhibiitorite ja $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistide vahel. Vedolizumabiga tehtud uuringud on läbi viidud võrdluses platseeboga.

Antud toimeaine efekti haavandilisele koliidile on hinnatud randomiseeritud platseebo-kontrollitud kaheosalises (induktsioonravi ja säilitusravi) uuringus- GEMINI I². Uuringusse kaasati ka patsiendid (ca 40%), kellel varasem ravi TNF- α infibiitoriga oli ebaõnnestunud, see tähendab need, kellel oli olnud ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või vastuvõetamatud kõrvaltoimed. 6-ndaks ravinädalaks oli vedolizumabiga kliinilise ravivastuse saavutanud 21,7% ja kliinilise remissiooni 11,5% enam patsiente kui platseeboga. Säilitusravi uuringusse kaasati need patsiendid, kellel saavutati ravivastus induktsioonraviga ning lisaks uued patsiendid. Nädalaks 52 oli vedolizumabiga kliinilise remissiooni saavutanud 26,1% ja kestva kliinilise ravivastuse 32,8% enam patsiente kui platseeboga. Suurema raviefekti oli andnud kasutamine iga 4 nädala tagant.

Antud toimeaine efekti Crohni tõvele on hinnatud randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringus- GEMINI II³ ja GEMINI III⁴. GEMINI II uuringusse kaasati ka patsiendid (ca 50%), kellel varasem ravi TNF- α infibiitoriga oli ebaõnnestunud. Kliinilise remissiooni saavutasid 6-ndaks nädalaks vedolizumabiga 7,7% ja CDAI-100 ravivastuse 5,7% (pole statistiliselt oluline) enam patsiente kui platseeboga. Säilitusravi uuringusse kaasati need patsiendid, kellel saavutati ravivastus induktsioonraviga ning lisaks uued patsiendid. Nädalaks 52 oli vedolizumabiga kliinilise remissiooni saavutanud 17,4% ja CDAI-100 ravivastuse 13,4% enam patsiente kui platseeboga. GEMINI III uuringus osalejatest 75% oli ravi TNF- α infibiitoriga ebaõnnestunud. Kliinilise remissiooni saavutasid nendest 75%-st 6-ndaks nädalaks vedolizumabiga 3% (pole statistiliselt oluline) ning 10-ndaks nädalaks 14% (p=0,0012) enam patsiente kui platseeboga.

Meditiinilise eksperdi, kes tugineb GEMINI uuringutele, hinnangul on taotletav ravim efektiivsem võrreldes seni kasutatava raviga ja selle ohutuse profiil on vastuvõetav, kuna taotletavat ravimit on uuritud juhtudel kui igasugune muu ravi k.a. bioloogiline ravi TNF- α inhibiitoriga on nurjunud ja saavutatud statistiliselt oluline efekt nii ravivastuse kui remissiooni saavutamiseks mõõduka ja tõsise aktiivsusega haavandilise koliidi ja Crohni tõve haigetel.

Haigekassa hinnangul ei saa GEMINI uuringute põhjal väita, et vedolizumab on efektiivsem kui TNF- α infibiitorid, kuna tegemist pole otsese võrdlusega. Tõsiasi, et uuringutesse olid kaasatud patsiendid, kellel varasem TNF- α ravi oli ebaõnnestunud ei luba seda samuti väita, kuna võrdluseks on siiski vajalik kontrollrühm aktiivraviga (näiteks infliksimab kordusravi või adalimumab, mis hetkel on rahastatavad) mitte

² Feagan BG et al (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 369: 699-710.

³ Sandborn WJ et al (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 369: 711-721.

⁴ ClinicalTrials.gov. Study of vedolizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease (GEMINI III). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01224171?term=vedolizumab&rank=4>

platseebo. Rangelt võttes ei ole isegi veendumust, kas tegemist on samaväärsel alternatiiviga hetkel haigekassa poolt rahastatavate TNF- α inhibiitoritega.

Vedolizumab on oma toimemehhanismilt sarnane natalizumabile (α 1 β 7 ja α 4 β 7 integriini inhibiitor), mida kasutatakse Eestis sclerosis multiplex'i ravis, USA-s aga ka Chohni tõve ravis. Erinevalt vedolizumabist blokeerib natalizumab lümfotsüütide migratsiooni paljudesse organitesse, sealhulgas kesknärvisüsteemi. Natalizumabi kasutamisel on tõsise kõrvaltoimena kirjeldatud progresseeruvat multifokaalset leukoentsefalopaatiat (PML), mida vedolizumabi kasutamisel ei ole tõenäoliselt soolespetsiifilisest toimemehhanismist tulenevalt vaatamata küllalt suurele kasutamiskogumusele seni kirjeldatud^{2,3}.

Ühendkuningriik (NICE)- Hetkel hindab vedolizumabi haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral. Tähtaeg juuni 2015.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu onulutõhususe hindamine infliksimabiga võrreldes raskendatud. Kui eeldada nende alternatiivide samaväärsust, siis ei tohi vedolizumabi kasutamisega seonduvad kulud ületada infliksimabiga (k.a. biosimilariga) seonduvaid kulusid.

Tabel 2. Kulu ühe patsiendi aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Ravim	Infliksimab (Remicade)	Infliksimabi biosimilar*	vedolizumab
Esimese aasta kulu EHK-le (€)	16 234,66	10 781,2	■
Teise aasta kulu EHK-le (€)	16 234,66	10 781,2	■
Keskmine kulu EHK-le (€)	16 234,66	10 781,2	■

*biosimilari hind on arvatud vastavalt preparaadi Remsima (infliksimab) hankehinnale.

Antud juhul pole vedolizumab kulutõhus alternatiiv.

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

Taotleja prognoosi kohaselt kasutatakse vedolizumabi esimesel aastal kõige enam patsientidel, kellel on kadunud ravivastus infliksimabile ja adalimumabile (kuni 10% teenusega 343R ravi saavatest haigetest). Järgmistel aastatel hakkaksid lisanduma ka haiged, kellel vedolizumabi kasutatakse esmavaliku bioloogilise ravimina.

Vedolizumabi puhul on kliinilistes uuringutes kasutatud annustamise alusel eeldatud, et haiged saavad 8 viaali esimesel aastal ja järgnevatel aastatel 6,5 viaali. Vedolizumabi 1 viaal (300 mg) vastab säilitusravi perioodil 2 ravikuule (annustamine iga 8 nädala tagant), induktsioonravi perioodis umbes 1,15 ravikuule (annustamine nädalal 0, 2 ja 6; edasi iga 8 nädala tagant).

Tabel 3. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	aasta <i>t</i> * 2015	aasta <i>t</i> +1 2016	aasta <i>t</i> +2 2017	aasta <i>t</i> +3 2018
Patsiente	10	15	20	30
Maht	80	110	150	225
Kulu, €	■	■	■	■

**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

Meditsiiniline ekspert peab antud prognoosi realistlikuks.

Vastavalt Haigekassa andmetele oli teenuse 343R kasutajate arv 2012. aastal 68 ning 2013. aastal 75, seega võib antud prognoosi pidada realistlikuks.

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

Teenust osutaksid ka edaspidi ainult gastroenteroloogid statsionaarse või ambulatoorse eriarstiabi raames piirkondlikus ja keskhaiglas. Juhul kui vedolizumabi hakatakse kasutama teenuse 343R raames, siis see ei mõjuta teenuse rahalist mahtu, kuna samavõrra väheneks teiste ravimite kasutamine.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Vedolizumabi kompenseerimise korral peab hetkel kehtivaid teenusel 343R piiranguid kohaldama:

- Koodiga 343R tähistatud ravimite korral võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle TNF-alfa inhibiitorite korral kuni kolmeteist 4-nädalase ravikuuri eest aastas ja $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistide korral kuni 6,5 8-nädalase ravikuuri (koefitsiendiga 2) eest aastas.
- Ravi koodiga 343R tähistatud ravimitega osutatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas.
- Koodiga 343R tähistatud ravimitega ravi alustamise ning katkestamise otsustab Eesti Gastroenteroloogide Seltsi moodustatud ekspertkomisjon. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.
- Ravi koodiga 343R tähistatud ravimitega osutatakse järgmiste terviseseisundite korral: Crohni tõbi (RHK 10 kood K50) ja haavandiline koliit (RHK 10 kood K51) lõigetes 24–28 sätestatud juhtudel.
- Ravi koodiga 343R tähistatud ravimiga alustatakse Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsiendil järgmiste tingimuste esinemise korral:
 - Crohni tõve või haavandilise koliidi mõõdukal ja raskel ägenemisel juhul, kui immuunsupresseeriv ravi (asatiopriin või 6-merkaptopuriin või metotreksaat) ja/või kortikosteroidravi on toimeta, või juhul, kui selleks on vastunäidustused

või kui patsient ei talu kortikosteroid- ja/või immuunsupresseerivat ravi. Patsiendil, kellel alustatakse ravi TNF-alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga, peaks jätkama immuunsupresseeriva raviga ja võimaluse korral lõpetama kortikosteroidravi;

- Crohni tõve fistlitega vormi (enterokutaansed ja/või perianaalsed ja/või enterovaginaalsed ja/või enterovesikaalsed fistlid) raviks juhul, kui antibiootikumid ja/või immuunsupresseeriv ravi (asatiopriin või 6-merkaptopuriin või metotreksaat) on toimetu.
- Ravi TNF-alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga lõpetatakse Crohni tõve või haavandilise koliidi korral juhul, kui patsiendil püsib ägenemine 12 nädalat pärast ravi alustamist.
- Ravi TNF-alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga lõpetatakse Crohni tõve või haavandilise koliidi korral ebaefektiivsuse tõttu juhul, kui patsiendil püsib ägenemine pärast kahe toimeaine järjestikust kasutamist.
- Koodiga 343R tähistatud ravimi annuse suurendamist kuni kolmel järjestikusel manustamiskorral võib rakendada säilitusravil oleva Crohni tõvega patsiendi puhul, kellel 12 nädalat pärast ravi alustamist saavutati kliiniline paranemine, kuid seejärel kliiniline efekt kadus.
- Kordusravi TNF-alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga võib Crohni tõvega patsientidel alustada sümptomite taastekkel juhul, kui eelneva raviga TNF-alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga saavutati kliiniline paranemine või Crohni tõve remissioon.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitoriga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur	Võimalik uus nimetus: Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitori ja $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur
Ettepaneku esitaja	Eesti Gastroenteroloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Hetkel teenusega 343R kasutatavad TNF-alfa inhibiitorid: infliksimab (k.a. biosimilar) ja adalimumab	
Kulutõhusus	Kasutades kuluminimeerimist pole vedolizumab TNF-alfa inhibiitorite kulutõhus alternatiiv, kuna biosimilar infliksimabi hind on oluliselt soodsam.	

Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Taotleja andmetel vajaksid ravimit vedolizumab kuni 10% teenusega 343R ravi saavatest haigetest ehk esimesel aastal 10 patsienti.	Need, kellel on kadunud ravivastus adalimumabile ja infliksimabile.
Teenuse piirhind	Hetkel teenusel 343R kehtiv piirhind 1248,82€, mis biosimilari turule tulekuga langeb.	Vedolizumabi korral raviarve iga 8 nädala tagant koefitsiendiga 2
Kohaldamise tingimused	343R kohaldatud tingimused.	Seoses biosimilari turule tulekuga tuleb tingimusi muuta
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Vedolizumabi hind on sarnane hetkel kehtiva piirhinnaga, kuid kui arvestada turule tulnud biosimilar infliksimabi hinnaga, siis on lisakulu esimesel aastal 10 patsiendi raviks [REDACTED]€.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Uuringuandmete põhjal ei saa hetkel hinnata, kas vedolizumab on vähemalt samaväärne hetkel rahastatavate TNF- α inhibiitoritega. Samuti on tema maksumus oluliselt kõrgem biosimilar infliksimabist.	Mitte lisada tervishoiuteenuste loetellu.