

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS VAJALIKUD ANDMED

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Gastroenteroloogide Selts
Postiaadress	Puusepa 8, Tartu 51014
Telefoni- ja faksinumber	Tel. [REDACTED]
E-posti aadress	Riina.Salupere@kliinikum.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Riina Salupere, kontaktandmed vt eespoolt

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 1 manustamiskord
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Teenuse 343R kriteeriumitest tulenev $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonist (vedolizumab) kasutamine 2. või 3. valiku bioloogilise ravimina (st haigetel, kellel ravi ühe või mitme TNF inhibiitoriga on ebaõnnestunud).
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3. Tõendus põhjus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks

Crohni tõbi ja haavandiline koliit on kroonilised soolehaigused, mille kohta kasutatakse sageli ka ühendterminit põletikuline soolehaigus. Põletikulise soolehaiguse sümptomiteks on vereeritusega kõhulahtisus, kõhuvalu ja jõuetus (1). Vaatamata sarnastele sümptomitele on kahe antud haiguse korral ka olulisi erinevusi: haavandiline koliit piirdub jämesoolega (kas ühe osa või terve jämesoolega), samas kui Crohni tõbi võib tabada põhimõtteliselt mistahes sooletrakti osa. Haavandilise koliidi korral piirdub põletik limaskestaga, Crohni tõve korral on põletikust haaratud kogu soolesein. Mõlema haiguse tekkepõhjus ei ole selge, aga selles etendavad olulist osa autoimmuunmehhanismid ja pärilikkusfaktorid. Haavandilise koliidi raviks kasutatakse eelkõige mesalasiini, glükokortikoide ja tuumori nekroosifaktori (TNF) alfa inhibiitoreid (1). Crohni tõve raviks kasutatakse glükokortikoide, immunosupressante (asatiopriin, merkaptopuriin, metotreksaat) ja TNF alfa inhibiitoreid (2). Mõlema haiguse raviks on Euroopa Liidus ja Ameerika Ühendriikides 2014. aastast kasutusel ka uus bioloogiline ravim vedolizumab, mis Eestis on lülitatud tervishoiuteenuste loetellu alates 01.01.2015 (tervishoiuteenuse kood 343R). Vedolizumabi kasutamise tingimused on samad kui TNF alfa inhibiitoritel infliksimab, adalimumab ja golimumab.

Alates 01.01.2015 on Haigekasse kehtestanud uue nõude, et kõik bioloogilist ravi alustavad haiged peavad ravi alustama infliksimabiga, teenuse hinnast (tervishoiuteenus 391R) tulenevalt tähendab see ravi alustamist sarnase bioloogilise infliksimabiga (3).

Vedolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis tunneb spetsiifiliselt ära tsirkuleerivate B- ja T-lümfotsüütide pinnal leiduva glükoproteiini $\alpha 4\beta 7$ integriini. Viimane reguleerib koostööd limaskesta adhesioonimolekuliga MAdCAM-1 leukotsüütide migratsiooni põletikusse soolekoosse. Nimetatud molekulaarse mehhanismi vahendusel vähendab vedolizumab soolepõletiku aktiivsust Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral (1, 2). Vedolizumabi eeliseks antud haiguste raviks võrreldes TNF alfa inhibiitoritega võib pidada selle soolespetsiifilist toimet: erinevalt TNF alfa inhibiitoritest puudub vedolizumabil toime süsteemsele põletikule nagu see esineb näiteks reumaatiliste haiguste korral. Vedolizumab on oma toimemehhanismilt mõnevõrra sarnane natalizumabile ($\alpha 1\beta 7$ ja $\alpha 4\beta 7$ integriini inhibiitor), mida kasutatakse eelkõige *sclerosis multiplex*'i raviks (Ameerika Ühendriikides ka Crohni tõve raviks): 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 seni kirjeldatud. Selle põhjuseks on tõenäoliselt vedolizumabi soolespetsiifiline toimemehhanism. Seda toetab juba küllaltki suur vedolizumabi kasutamiskogemus (alates turuletoomisest kogu maailmas hinnanguliselt 11 943 patsiendiaastat, sh Euroopas 3722 patsiendiaastat) (4).

Vedolizumabi kasutamist haavandilise koliidi ja Crohni tõve remissiooni saavutamisel ja säilitusravis on hinnatud identse ülesehitusega integreeritud kliinilistes uuringutes – GEMINI-1 (1) ja GEMINI-2 (2) – ning Crohni tõve korral ka spetsiaalses uuringus patsientidel, kelle varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli ebaõnnestunud (GEMINI-3; 5), mida on lähemalt käsitletud taotluse punktis 3.2.

Käesoleva taotluse eesmärgiks on eraldada vedolizumab kehtiva tervishoiuteenuse 343R raames kasutatavate toimeainete nimekirjast ja omistada sellele eraldi teenuse kood. Selle põhjenduseks on järgmised argumendid:

- alates 01.01.2015 kehtiva nõude tõttu, et kõigil bioloogilist ravi alustavatel haigetel tuleb ravi alustada sarnase bioloogilise infliksimabiga, saab vedolizumabi kasutada üksnes 2. või 3. valiku bioloogilise ravimina (s.t haigetel, kes varem on saanud kas 1 või 2 saadaolevat TNF alfa inhibiitorit). Selle poolest erineb vedolizumab kõigist teistest Eestis kasutusel olevatest bioloogilistest ravimitest, mille puhul on ajalooliselt olemas ka patsientide populatsioon, kellel bioloogilise ravi alustamisel hetkel kehtivat piirangut ei olnud;
- vedolizumab on kõigist teistest hetkel kasutatavatest bioloogilistest ravimitest (TNF alfa inhibiitorid) erineva toimemehhanismiga, mistõttu võiks see olla eelistatav valik haigetel, kelle ravi TNF alfa inhibiitoriga ebaõnnestub või kellel soovitakse vältida süsteemseid toimeid;
- vedolizumab on ainus bioloogiline ravim, mille kohta on olemas kliinilised andmed patsientide kohta, kellel ravi TNF alfa inhibiitor(te)ga on ebaõnnestunud (vt täpsemalt lõike 3.2, 3.5 ja 4.1);
- eelnevast tulenevalt on vedolizumabi kasutamise sihtrühmaks Eestis nõ raskema haigusega patsientide populatsioon, kellel ravi ühe või mitme TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud, ja

kellest mõned võivad säilitusravi faasis suurema tõenäosusega vajada sagedasemat manustamist (iga 4 nädala tagant), mida ei kata hetkel tervishoiuteenuse 343R maksumus (1300,23€/4-nädalane ravikuur).

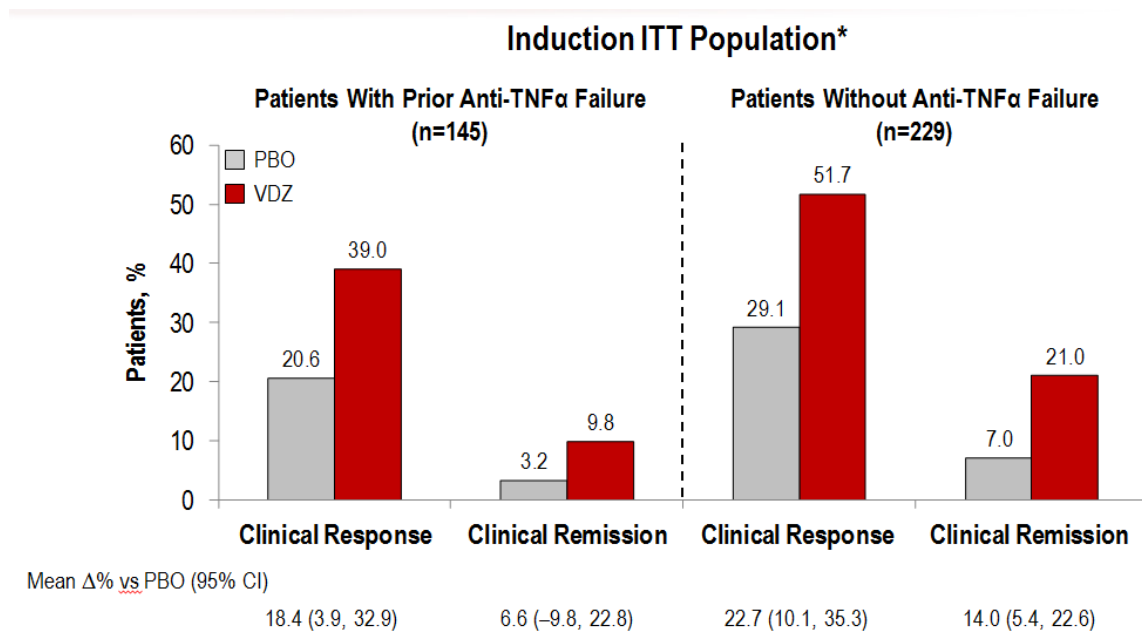
3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes

Alljärgnevalt on esitatud üksnes andmed, mis on asjakohased antud taotluse kontekstis (st andmed vedolizumabi kasutamise kohta patisientidel, kellel varasem ravi ühe või mitme TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud). Vedolizumabi efektiivsust ja ohutust haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientide üldpopulatsioonis on põhjalikult käsitletud 2014. aasta jaanuaris esitatud taotluses (taotlus 1007), mille alusel lisati vedolizumab tervishoiuteenuse 343R raames kasutatavate bioloogiliste ravimite loetellu (leitav Haigekassa kodulehelt; alajaotusest taotlused 2013-2014: <https://www.haigekassa.ee/et/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmise-2015>).

Haavandiline koliit

Vedolizumabi efektiivsust ja ohutust haavandilise koliidi remissiooni saavutamisel induktsioonravis ja säilitusravis on hinnatud kahes integreeritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus GEMINI-1 (1).

Induktsioonravi uuringus said 374 aktiivse haavandilise koliidiga patsienti nädalatel 0, 2 ja 6 intravenoosselt kas 300 mg vedolizumabi (kohort 1) või platseebot. Induktsioonravi efektiivsuse hindamine toimus nädalal 6. Esmane tulemusnäitaja induktsioonravi uuringus oli kliiniline ravivastus (määratletud kui Mayo kliiniku üldskoori vähenemine vähemalt 3 punkti ja langus vähemalt 30% võrreldes algasemega). Teisesteks tulemusnäitajateks olid kliiniline remissioon (määratletud kui Mayo kliiniku üldskoor ≤ 2 ja mitte ükski alamskoor > 1) ja limaskesta paranemine (määratletud kui Mayo kliiniku endoskoopiline alamsoor 0 või 1). Patsientide demograafilised andmed olid uuringurühmades sarnased. GEMINI-1 uuringusse kaasati ka patsiendid, kelle varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli ebaõnnestunud (määratletud kui ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või ravi katkestamist nõudnud kõrvaltoimed): platseeborühmas oli selliseid haigeid 42,3% ja vedolizumabi ühendrühmas (kohort 1 ja kohort 2, vt allpool) 40,8%. Induktsioonravi tulemused kliinilise ravivastuse ja kliinilise remissiooni osas nädalal 6 on varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega ja ebaõnnestumiseta rühmades esitatud alloleval joonisel (6):



ITT, intention-to-treat; PBO, placebo; TNF, tumor necrosis factor; VDZ, vedolizumab

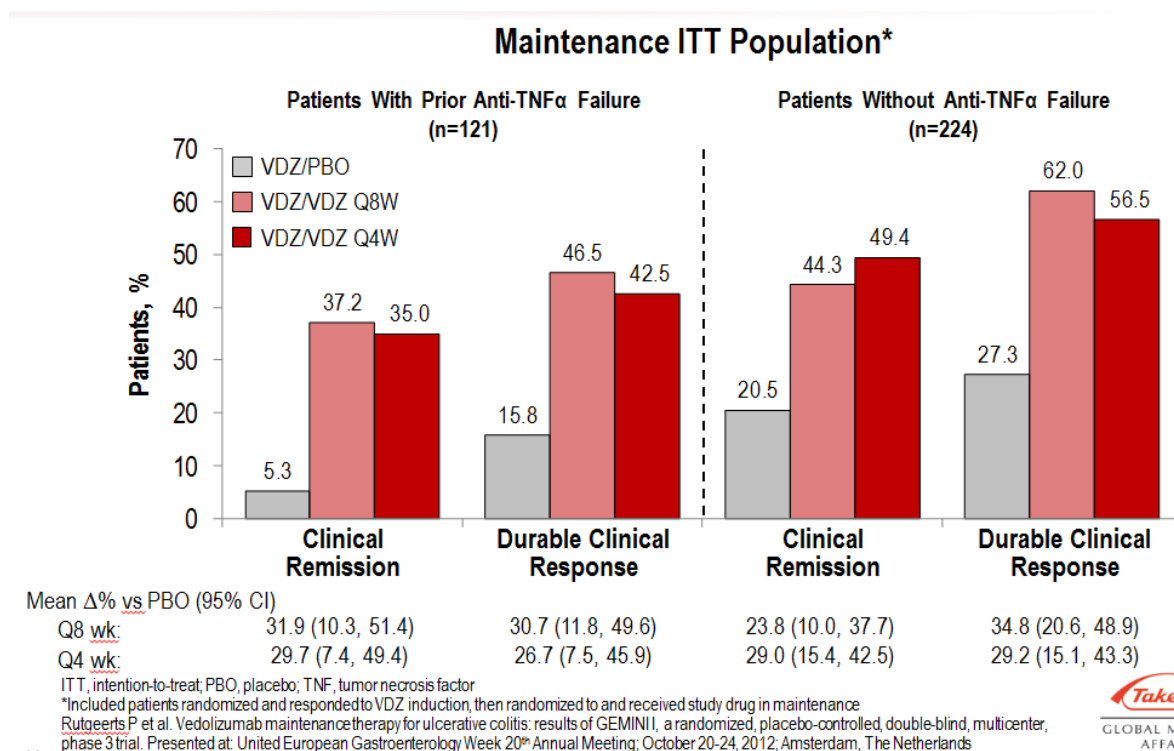
*Included patients in Cohort 1 who were randomized to and received study drug in induction

Rutgeerts P et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI 1, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands



Ettearvatult oli vedolizumab induktsioonravi faasis efektiivsem neil patsientidel, kes ei olnud varem TNF alfa inhibiitoreid saanud: kliiniline ravivastus saavutati vastavalt 51,7% ja 39,0% patsientidest ja kliiniline remissioon 21,0% ja 9,8% patsientidest. Samas olid numbrilised erinevused varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestunute rühmas võrreldes platseeboga +18,4% kliinilise ravivastuse osas ja +6,6% kliinilise remissiooni osas (kuna tegemist oli alarühmade analüüsiga, siis statistilise olulisuse määra väljaarvutamine pole korrektne).

Säilitusravi uuring oli induktsioonravi uuringu jätkuks. Sellesse kaasati induktsioonravi uuringust vedolizumabi rühma patsiendid, kellel saavutati nädalal 6 ravivastus. Lisaks sellele oli uuringus induktsioonravi faasis väljalangevate patsientide asendamiseks avatud uuringu kohort (kohort 2), kes said nädalal 0, 2 ja 6 samuti intravenoosselt 300 mg vedolizumabi. Antud rühmast kaasati säilitusravi uuringusse samuti need patsiendid, kellel täheldati nädalal 6 ravivastust (kohordist 1 ja 2 kokku 373 patsienti). Nimetatud patsiendid randomiseeriti 52 nädalaks saama ravi kas platseeboga või vedolizumabi annusega 300 mg iga 8 nädala või iga 4 nädala tagant. Siinjuures on tulemuste interpreteerimise aspektist oluline rõhutada, et platseeborühma patsiendid olid saanud induktsioonravi faasis (või avatud uuringus) vedolizumabi ja sellele ravile reageerinud, mistõttu pole antud rühmas tegemist nn tõelise platseeboefektiga, sest osa vedolizumabi induktsioonravi ravitoimest on üle kandunud ka säilitusravi perioodi. Esmaseks tulemusnäitajaks säilitusravi uuringus oli kliiniline remissioon nädalal 52. Teised tulemusnäitajad olulisuse järjekorras olid kestav kliiniline ravivastus (määratletud kui ravivastus nädalal 6 ja 52), kestav kliiniline remissioon (määratletud kui remissioon nädalal 6 ja 52), limaskesta paranemine nädalal 52 ja glükokortikoidi-vaba remissioon nädalal 52 (patsientidel, kes olid algtasemel kasutanud glükokortikoide). Säilitusravi tulemused kliinilise remissiooni ja kestva kliinilise ravivastuse osas nädalal 52 varasema TNF ravi ebaõnnestumisega ja ebaõnnestumiseta rühmades on esitatud alloleval joonisel (6):



Ka säilitusravi osas oli vedolizumab numbriliselt mõnevõrra efektiivsem neil patsientidel, kes ei olnud varem TNF alfa inhibiitoreid saanud (erinevus oli suhteliselt väiksem kui induktsioonravi korral, mis näib kinnitavat vedolizumabi mõnevõrra aeglasemat toime algust tulenevalt oma soolespetsiifilisest toimemehhanismist), ent erinevus võrreldes platseeboga oli TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestunute rühmas numbriliselt märkimisväärne: kliiniline remissioon saavutati vedolizumabi manustamisel iga 4 nädala, iga 8 nädala ja platseebo korral vastavalt 35%, 37,2% ja 5,3% patsientidest ning kestav kliiniline ravivastus vastavalt 42,5, 46,5% ja 15,8% patsientidest. Ravi efektiivsuse osas ei olnud vedolizumabi

suurem annus (300 mg iga 4 nädala tagant) antud tulemusnäitajate osas kummaski patsientide alarühmas ühetaoliselt parem kui väiksem annus (300 mg iga 8 nädala tagant).

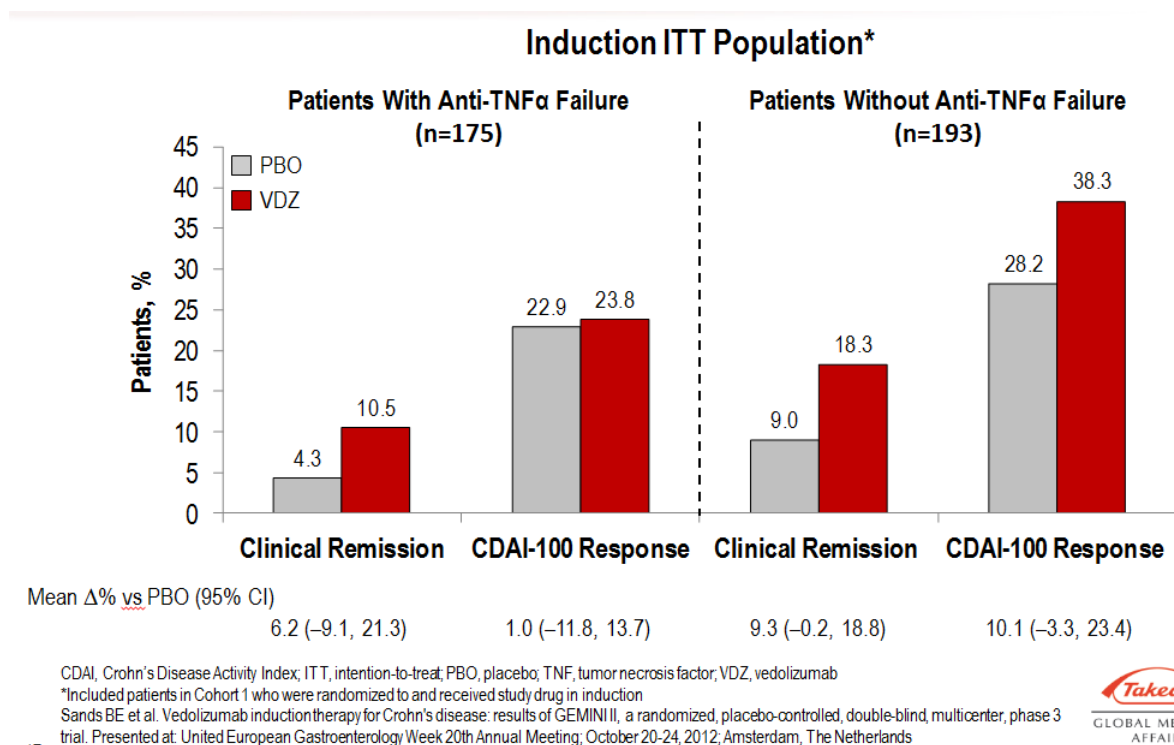
Vedolizumabi ohutust ei ole varasemalt TNF alfa inhibiitoreid saanud ja mittesaanud haavandilise koliidiga patsientidel eraldi hinnatud, aga eeldatavasti on see tulenevalt vedolizumabi TNF alfa inhibiitoritest erinevast soolepetsiifilisest toimemehhanismist sarnane.

Kokkuvõttes on vedolizumab mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga patsientidel, kelle varasem ravi TNF alfa inhibiitoritega on ebaõnnestunud, efektiivne nii induktsioon- kui ka säilitusravis. Optimaalseks annustamisskeemiks võib pidada annustamist iga 8 nädala tagant (induktsioonravis nädalal 0, 2 ja 6); patsientidel, kes ei reageeri sellele annusele, võib kaaluda annustamise sageduse suurendamist (iga 4 nädala tagant).

Crohni tõbi

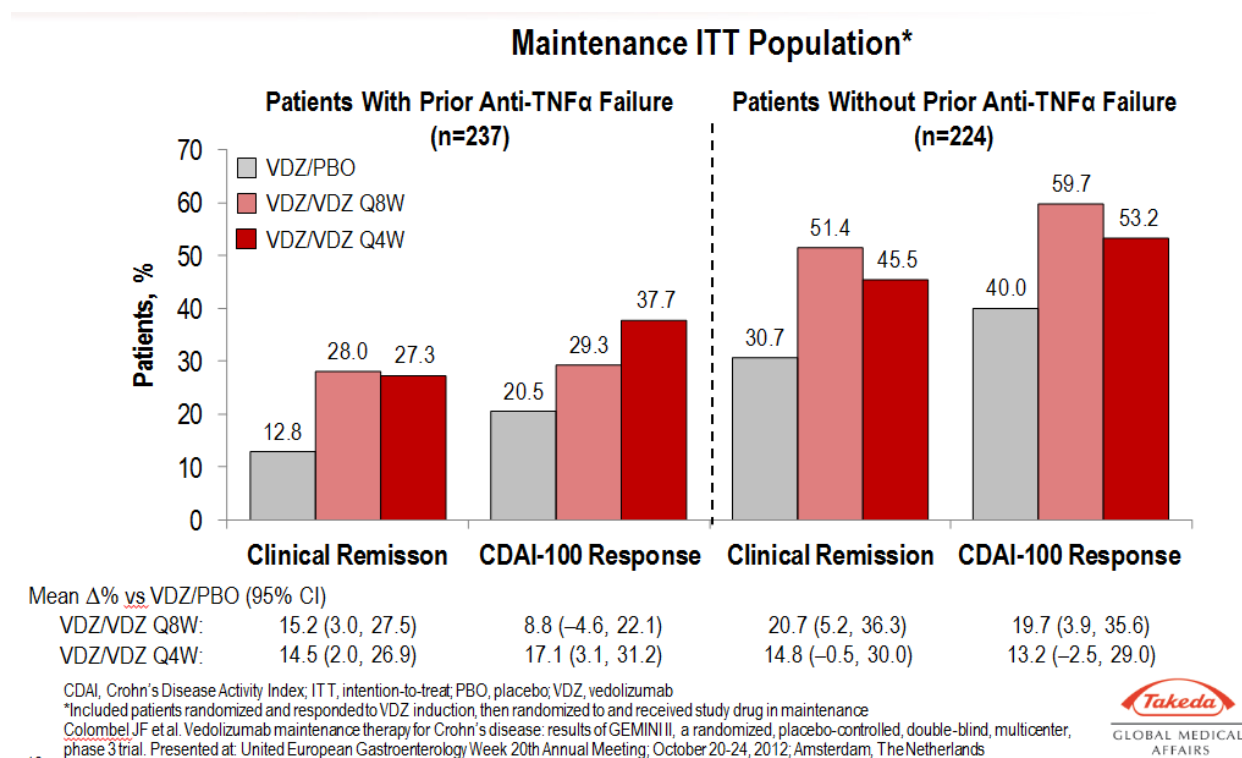
Vedolizumabi efektiivsust ja ohutust Crohni tõve remissiooni saavutamisel (induktsioonravis) ja säilitusravis on hinnatud kahes integreeritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus GEMINI-2 (2).

Induktsioonravi uuringus said 368 aktiivse Crohni tõvega patsienti nädalatel 0, 2 ja 6 intravenoosselt kas 300 mg vedolizumabi (kohort 1) või platseebot. Induktsioonravi efektiivsuse hindamine toimus nädalal 6. Esmased tulemusnäitajad induktsioonravi uuringus oli kliiniline remissioon (määratletud kui CDAI skoor ≤ 150 punkti) ja CDAI-100 ravivastus (määratletud kui CDAI skoori vähenemine ≥ 100 punkti). Teiseseks tulemusnäitajaks oli C-reaktiivse valgu (CRV) sisalduse vähenemine võrreldes lähtetasemega. Patsientide demograafilised andmed olid uuringurühmades sarnased. GEMINI-2 uuringusse kaasati ka patsiendid, kelle varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli ebaõnnestunud (määratletud kui ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või ravi katkestamist nõudnud kõrvaltoimed): platseeborühmas oli selliseid haigeid 47,3% ja vedolizumabi ühendrühmas (kohort 1 ja kohort 2, vt allpool) 59,5%. Sealjuures oli 28% patsientidest platseeborühmas ja tervelt 37% patsientidest vedolizumabi ühendrühmas saanud ravi ≥ 2 TNF alfa inhibiitoriga. Induktsioonravi tulemused nädalal 6 on kliinilise remissiooni ja CDAI-100 ravivastuse osas varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega ja ebaõnnestumiseta rühmades esitatud alloleval joonisel (7):



Sarnaselt haavandilise koliidi osas saadud tulemustele oli vedolizumab ka Crohni tõve korral efektiivsem neil patsientidel, kellel varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga ei olnud ebaõnnestunud: kliiniline remissioon saavutati vastavalt 18,3% ja 10,5% patsientidest ning CDAI-100 ravivastus 38,3%

ja 23,8% patsientidest. Numbrilised erinevused varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestunud rühmas võrreldes platseeboga olid + 6,2% kliinilise ravivastuse osas ja + 1,0% CDAI-100 ravivastuse osas (kuna tegemist oli alarühmade analüüsiga, siis statistilise olulisuse määra väljaarvutamine pole korrektne). On tõenäoline, et Crohni tõve korral vajavad haiged remissiooni saavutamiseks pikemat aega kui 6 nädalat, mida kinnitab ka asjaolu, et säilitusravi osas osutus vedolizumab kliinilise remissiooni saavutamisel oluliselt tõhusmaks kui platseebo (vt allpoolt). Ka GEMINI-3 uuringus (spetsiaalselt kavandatud induktsioonravi uuring varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega Crohni tõvega patsientidel, vt allpoolt) leiti, et kliiniline remissioon saavutati 10. nädalal, aga mitte veel 6. nädalal (5). Säilitusravi uuring oli induktsioonravi uuringu jätkuks. Sellesse kaasati induktsioonravi uuringust vedolizumabi rühma patsiendid, kellel saavutati nädalal 6 ravivastus. Lisaks sellele oli uuringus induktsioonravi faasis väljalangevate patsientide asendamiseks avatud uuringu kohort (kohort 2), kes said nädalal 0, 2 ja 6 samuti intravenoosselt 300 mg vedolizumabi. Antud rühmast kaasati säilitusravi uuringusse samuti need patsiendid, kellel täheldati nädalal 6 ravivastust (kohordist 1 ja 2 kokku 461 patsienti). Nimetatud patsiendid randomiseeriti 52 nädalaks saama ravi kas platseeboga või vedolizumabi annusega 300 mg iga 8 nädala või iga 4 nädala tagant. Siinjuures on tulemuste interpreteerimise aspektist taas oluline rõhutada, et platseeborühma patsiendid olid saanud induktsioonravi faasis (või avatud uuringus) vedolizumabi ja sellele ravile reageerinud, mistõttu pole antud rühmas tegemist nn tõelise platseeboefektiga, sest osa vedolizumabi induktsioonravi ravitoimest on üle kandunud ka säilitusravi perioodi. Esmaseks tulemusnäitajaks säilitusravi uuringus oli kliiniline remissioon nädalal 52. Teised tulemusnäitajad olulisuse järjekorras olid CDAI-100 ravivastus, glükokortikoidi-vaba remissioon nädalal 52 (määratletud kui kliiniline remissioon nädalal 52 ilma glükokortikoidravita) ja kestev kliiniline remissioon (määratletud kui remissioon \geq 80% uuringuviisidest, sh lõppviisidil). Säilitusravi tulemused nädalal 52 kliinilise remissiooni ja CDAI-100 ravivastuse osas varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega ja ebaõnnestumiseta rühmades on esitatud alloleval joonisel (8):



Ka säilitusravi osas vedolizumab numbriliselt efektiivsem neil patsientidel, kes ei olnud varem TNF inhibiitoreid saanud. Erinevus võrreldes platseeboga oli TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestunud rühmas numbriliselt oluliselt parem: kliiniline remissioon saavutati vedolizumabi manustamisel iga 4 nädala, iga 8 nädala ja platseebo korral vastavalt 27,3%, 28,0% ja 12,8% patsientidest ning CDAI-100 ravivastus vastavalt 37,7, 29,3% ja 20,5% patsientidest. Ravi efektiivsuse osas ei olnud vedolizumabi suurem annus (300 mg iga 4 nädala tagant) antud tulemusnäitajate osas kummaski patsientide alarühmas

ühetaoliselt parem kui väiksem annus (300 mg iga 8 nädala tagant).

GEMINI-3 uuring (5) oli spetsiaalselt kavandatud induktsioonravi uuring varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega Crohni tõvega patsientidel. Uuringusse kaasati mõõduka kuni raske Crohni tõvega patsiendid (CDAI skoor vahemikus 220–400 punkti), kes said nädalatel 0, 2 ja 6 intravenoosselt vedolizumabi (300 mg) või platseebot. Esmasesse analüüsi (kliinilise remissiooniga (CDAI \leq 150 punkti) patsientide osakaal nädalal 6) kaasati 315 patsienti, kellel varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli ebaõnnestunud (määratletud kui ebapiisav ravivastus, ravivastuse kadumine või \geq 1 TNF alfa inhibiitori talumatus). Teiseses analüüsis hinnati ravitulemusi nädalatel 6 ja 10 antud populatsioonis ja uuringu üldpopulatsioonis (n = 416, sh 101 varasemalt TNF alfa inhibiitor-ravi mittesaanud patsienti).

Nädalal 6 saavutas patsientidest, kellel varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli ebaõnnestunud, kliinilise remissiooni 15,2% patsientidest vedolizumabi rühmas ja 12,1% platseeborühmas (p = 0,433). Nädalal 10 oli kliinilise remissiooniga patsiente vedolizumabi rühmas 26,6% ja platseeborühmas 12,1% (p = 0,001; suhteline risk 2,2; 95%-line usaldusvahemik 1,3–3,6). Nädalal 6 oli vedolizumabi rühmas platseeborühmaga võrreldes rohkem ka neid patsiente, kellel saavutati CDAI-100 ravivastus (CDAI skoori vähenemine võrreldes algtasemega \geq 100 punkti): 39,2% vs. 22,3%; p = 0,001; suhteline risk 1,8; 95%-line usaldusvahemik 1,2–2,5). Kõrvaltoimete osas vedolizumabi ja platseeborühmade vahel olulisi erinevusi ei täheldatud. Uuring näitab, et varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega patsientidel võib kliinilise remissiooni saavutamine võtta kauem aega kui 6 nädalat.

Vedolizumabi ohutust ei ole varasemalt TNF alfa inhibiitoreid saanud ja mittesaanud Crohni tõvega patsientidel eraldi hinnatud, aga eeldatavasti on see tulenevalt vedolizumabi TNF alfa inhibiitoritest erinevast soolespetsiifilisest toimemehhanismist sarnane.

Kokkuvõttes on vedolizumab mõõduka kuni raske Crohni tõvega patsientidel, kelle varasem ravi TNF alfa inhibiitoritega on ebaõnnestunud, efektiivne nii induktsioon- kui ka säilitusravis. On tõenäoline, et sellised haiged võivad kliinilise remissiooni saavutamiseks vajada pikemat aega (10 nädalat). Optimaalseks annustamisskeemiks võib pidada annustamist iga 8 nädala tagant (induktsioonravis nädalal 0, 2 ja 6); patsientidel, kes ei reageeri sellele annusele, võib kaaluda annustamise sageduse suurendamist (iga 4 nädala tagant).

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Põletikulise soolehaiguse bioloogiline ravi on käesoleval ajal lülitatud Euroopa Crohni tõve ja koliidi organisatsiooni (ECCO) vastavatesse ravijuhistesse:

Haavandiline koliit (2012):

https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Cosensus_Update_2_Current_Management.pdf

Antud juhistes on vedolizumab mainitud uute bioloogilise ravi meetodite alalõigus. Vedolizumabi eelistena mainitakse head talutavust ja TNF alfa inhibiitoritest erinevat toimemehhanismi. Eelpoolkirjeldatud GEMINI-1 uuringu lõplikud tulemused ei olnud antud ravijuhiste heaks kiitmise ajal veel avaldatud.

Crohni tõbi (2009):

https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_current_management.pdf

Kuna antud ravijuhis pärineb aastast 2009, siis selles vedolizumabi ei mainita.

2015. aasta juunis avaldatud hinnangus (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/resources/guidance-vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf>) soovitab Ühendkuningriigi tervisetehnoloogiaid hindav amet (NICE) vedolizumabi kasutamist mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga haigete ravis (seejuures on vedolizumab esimene bioloogiline ravim, mis on saanud NICE'i ametliku heakskiidu mõõduka kuni raske haavandilise koliidi raviks). Hinnangu punktis 4.2 märgitakse muuhulgas, et patsientidel, kelle ravi ühe või enama TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud, on ravivalikud väga piiratud. Enamasti kasutatakse sellisel juhul kas suures annuses glükokortikosteroide, millel on palju negatiivseid toimeid (osteoporoos, neerupeatiste funktsiooni

pärssimine, diabeedi teke) või kirurgilist ravi (jämesoole eemaldamine koos kas ileostoomi või ileoanaalse anastomoosi rajamisega), mis on seotud paljude riskidega ja võivad mõnedel juhtudel olla invaliidistavad. Seetõttu on kirurgiline ravi NICE'i kliiniliste ekspertide arvates haavandilise koliidi nõ viimase valiku raviks. Sellest tulenevalt on vedolizumab oluliseks täiendiks haavandilise koliidi korral kasutatavate ravimite valikusse.

Sarnases NICE'i hinnangus Crohni tõve kohta, mis avaldati 2015. aasta augustis (<http://www.nice.org.uk/guidance/ta352/resources/guidance-vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-prior-therapy-pdf>) soovitatakse vedolizumabi kasutada mõõduka kuni raske Crohni tõvega patsientidel, kui 1) varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud (määratletud kui ebapiisav ravivastus või ravivastuse kadumine) või 2) TNF alfa inhibiitor on vastunäidustatud või seda ei taluta. Sarnaselt haavandilisele koliidile märkis NICE ka Crohni tõve korral olulist katmata meditsiinilist vajadust haigetel, kellel TNF alfa inhibiitoreid ei saa vastunäidtsutsue või talumatuse tõttu kasutada, või kellel ravi TNF alfa inhibiitoritega on ebaõnnestunud, mistõttu on vedolizumabi kasutamine antud sihtrühmas põhjendatud. Veel pidas NICE vajalikuks märkida, et vedolizumabi eelisteks teiste bioloogiliste ravimite ees võib olla väiksem süsteemsete kõrvaltoimete esinemissagedus, seda eriti neil haigetel, kellel ravi TNF alfa inhibiitoritega on vastunäidustatud.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes

Vedolizumabil on müügiluba Ameerika Ühendriikides ja Euroopa Liidus alates 2014. aasta maist, suurematest riikidest ka veel Austraalias (2014) ja Kanadas (2015). Viimase perioodilise ohutusaruande kohaselt (4), mis katab ajavahemiku 20.11.2014-19.05.2015, oli vedolizumabi alates turuletoomisest kogu maailmas kasutatud hinnanguliselt 11943 patsiendi-aastat, sh Euroopas 3722 patsiendi-aastat (patsiendi-aastad on arvatud kliinilistes uuringutes kasutatud ja müüdnud viaalide arvu alusel eeldades manustamist säilitusravi perioodil iga 8 nädala tagant).

Bioloogilisi ravimeid kasutatakse maailmas põletikulise soolehaiguse raviks juba enam kui 10 aastat. Eestis on antud näidustusel kasutusel TNF alfa inhibiitorid infliksimab, adalimumab, golimumab (ainult haavandilise koliidi näidustus) ja vedolizumab (alates 2015). 2014. aastal sai Haigekassa tervishoiuteenuse 343R kasutamise statistika alusel põletikulise soolehaiguse ravi TNF alfa inhibiitoritega 108 patsienti (kokku 1118 tervishoiuteenust ehk 4-nädalast raviperioodi). Vastavad andmed aastate 2013, 2012 ja 2011 kohta on: 75 (867), 66 (700) ja 46 (428,5). Umbes 5-10% haigetest on praeguseks ajaks kadunud ravivastus ühele või mitmele TNF alfa inhibiitorile.

Nagu juba eespool märgitud, on vedolizumab Eestis kasutusel alates 01.01.2015 tervishoiuteenuse 343R raames. Tartu Ülikooli Kliinikumis saab vedolizumabiga hetkel ravi 2 patsienti, Põhja-Eesti Regionaalhaiglas 1 patsient ja Tallinna Lastehaiglas 1 patsient. Tartu Ülikooli Kliinikum, Ida-Tallinna Keskhaigla, Lääne-Tallinna Keskhaigla ja Põhja-Eesti Regionaalhaigla on varem osalenud ja/või osalevad praegu vedolizumabi kliinilistes uuringutes.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm.

Nii Eesti tervishoiusüsteemi kontekstis kui ka rahvusvaheliselt on kõige kohasem vedolizumabi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemine TNF alfa inhibiitoritega. Otseseid võrdlevaid uuringuid nimetatud ravimite klasside vahel läbi viidud ei ole. Ravimite efektiivsuse ja ohutuse kaudse võrdlemise muudab keeruliseks erinev uuringute ülesehitus, erinevad tulemusnäitajad (nt CDAI-70 infliksimabil ja adalimumabil vs. CDAI-100 vedolizumabil) ja eriti erinev patsientide populatsioon uuringutes: vedolizumabi uuringutesse kaasati uuringuprotokolli kohaselt kuni 50% patsientidest, kellel varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli osutunud ebaefektiivseks (vt punkt 3.2). Veelgi enam, GEMINI-2 säilitusravi uuringus oli vedolizumabi rühmades kokku tervelt 36,8% patsiente, kes olid kaotanud ravivastuse kahele või enamale TNF alfa inhibiitorile (2). Selliseid patsiente ei ole arusaadavalt olnud infliksimabiga läbi viidud uuringutes, adalimumabi uuringutesse kaasati küll patsiente, kes olid varem infliksimabi saanud, aga polnud otseselt nõutud, et nende ravi oleks olnud ebaõnnestunud. Varasemates uuringutes TNF alfa inhibiitoritega on näidatud, et patsientide reageerimine teisele TNF alfa inhibiitorile on alati väiksem, kui esimesele TNF alfa inhibiitorile (2). Antud taotluse kontekstis on vedolizumabi erinev toimemehhanism TNF alfa inhibiitoritest oluline sellest aspektist, et eeldatavasti suurendab see

patsiendi tõenäosust ravivastuse ja remissiooni saavutamiseks juhul, kui ravi ühe või mitme TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud.

Ravimifirma Takeda on läbi viinud TNF alfa inhibiitorite (infliksimab, adalimumab ja golimumab) ja vedolizumabi efektiivsuse ja ohutuse kaudse võrdluse nn võrgustik meta-analüüsi abil (*mixed treatment comparison*), mille raportid (eraldi haavandilise koliidi ja Crohni tõve kohta) on lisatud taotlusele. Haavandilise koliidi osas olid andmed varasema TNF inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega populatsioonis olemas vaid vedolizumabi kohta ning TNF inhibiitoreid saanute populatsiooni osas vaid adalimumabi kohta. Sellele erinevusele vaatamata oli vedolizumabi efektiivsus nii induktsioonravi kui ka säilitusravi osas sarnane adalimumabile. Säilitusravi osas olid vedolizumabi mõlemad annused (300 mg iga 8 nädala või 4 nädala tagant) limaskesta paranemise määra osas oluliselt efektiivsemad kui adalimumab 40 mg iga kahe nädala tagant (9). Mis puudutab Crohni tõbe, siis andmed varem TNF inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega populatsioonis on olemas vaid vedolizumabi kohta ning TNF inhibiitoreid saanute populatsiooni osas vaid adalimumabi ja natalizumabi (ei ole Euroopa kontekstis asjakohane) kohta. Induktsioonravis oli vedolizumabi efektiivsus sarnane adalimumabile ja natalizumabile. Kliinilise remissiooni määr pärast 6-nädalast ravi oli adalimumabi korral kõrgem, kui vedolizumabi kasutamisel, erinevust aga ei täheldatud, kui vedolizumabil kasutati 10 nädala andmeid (vt GEMINI-3 uuring). Säilitusravi osas ei olnud adalimumabi ega natalizumabi kohta võrreldavaid andmeid olemas, mistõttu antud võrdlust ei olnud võimalik läbi viia (10).

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga

Käesolev taotlus eraldab olemasoleva teenuse (343R) raames kasutatavate ravimite seast $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonist (vedolizumab), omistades sellele eraldi tervishoiuteenuse koodi, mis sarnaneks teenuse 391R ülesehitusele arvestades kulusid ühe manustamiskorra kohta.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Uut teenust osutaksid ka edaspidi ainult gastroenteroloogid statsionaarse või ambulatoorse eriarstiabi raames.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Vedolizumabi kasutamisest oodatavaid tulemusi on üksikasjalikult kirjeldatud punktis 3.2. Põletikulise soolehaiguse ravis võib eristada kahte eesmärki: 1) remissiooni saavutamine aktiivse haigusega patsientidel ning 2) saavutatud remissiooni säilitamine võimalikult pikaks ajaks. Aktiivne põletikuline soolehaigus mõjutab olulisel määral haigete elukvaliteeti, seega on nende eesmärkide saavutamine elukvaliteedi parandamisel väga oluline. Bioloogilisi ravimeid kasutatakse Eestis põletikulise soolehaiguse raviks nõ viimase valiku ravina (kui jätta kõrvale kirurgiline ravi), kui kõik teised ravimeetodid on ennast ammendanud. Bioloogiliste ravimite kasutamise täpsed tingimused on ära toodud Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus (3); antud taotluse eesmärgiks ei ole nende tingimuste muutmine vaid eraldi koodi omistamine $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistile (vedolizumab), et viia ravi tegelik maksumus vastavusse ravimi hinnaga. Vedolizumabi kasutamise oodatavad tulemused pärast ravi ebaõnnestumist TNF alfa inhibiitoriga on GEMINI-1 ja GEMINI-2 uuringute alusel järgmised*:

- haavandilise koliidi induktsioonravi uuringus (vedolizumab annuses 300 mg nädalal 0, 2 ja 6) saavutati kliiniline ravivastus 39,0% patsientidest ja kliiniline remissioon 9,8% patsientidest;
- haavandilise koliidi säilitusravi uuringus saavutati kliiniline remissioon vedolizumabi manustamisel iga 4 nädala või iga 8 nädala tagant vastavalt 35% ja 37,2% patsientidest ning kestev kliiniline ravivastus vastavalt 42,5 ja 46,5% patsientidest;
- Crohni tõve induktsioonravi uuringus (vedolizumab annuses 300 mg nädalal 0, 2 ja 6) saavutati kliiniline remissioon 10,5% patsientidest ning CDAI-100 ravivastus 23,8% patsientidest;
- Crohni tõve säilitusravi uuringus saavutati kliiniline remissioon vedolizumabi manustamisel

iga 4 nädala või iga 8 nädala tagant vastavalt 27,3% ja 28,0% patsientidest ning CDAI-100 ravivastus vastavalt 37,7% ja 29,3% patsientidest.

*Tegemist oli alarühmade analüüsiga, mistõttu statistilise olulisuse väljaarvutamine võrreldes platseeboga ei ole korrektne. Numbriliselt olid kõik tulemused paremad kui platseeborühmas (vt punkt 3.2).

Kõik eelpoolnimetatud tulemusnäitajad on valideeritud ja kliinilises praktikas üldiselt kasutatavad haiguse ja ravi efektiivsuse hindamise mõõdikud. Raskusi antud näitajate võrdlemisel TNF alfa inhibiitorite kasutamisel täheldatud efektiivsusandmetega on käsitletud punktis 3.5.

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega

Detailne ülevaade vedolizumabi kõrvaltoimetest on esitatud ravimi omaduste kokkuvõttes (11). Vedolizumabi kasutamist on uuritud kolmes platseebo kontrolliga kliinilises uuringus haavandilise koliidiga (GEMINI-1) või Crohni tõvega (GEMINI-2 ja GEMINI-3) patsientidel. Kahes platseebo kontrolliga uuringus (GEMINI-1 ja GEMINI-2) osalenud 1434 patsiendil, kellele manustati 300 mg vedolizumabi 0-nädalal, 2. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel või iga 4 nädala järel kuni 52 nädalani ja 297 patsiendil, kellele manustati platseebot kuni 52 nädalani, esines kõrvaltoimeid 84% vedolizumabiga ravitud patsientidest ja 78% platseeboga ravitud patsientidest. 52 nädala jooksul tekkis tõsisemaid kõrvaltoimeid 19% vedolizumabiga ravitud patsientidest, võrrelduna 13% platseeboga ravitud patsientidest. III faasi kliinilistes uuringutes oli iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel ravi saanud rühmades kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanud patsientide osakaal oli 9% vedolizumabiga ravitud patsientidest ja 10% platseeboga ravitud patsientidest. Kombineeritud uuringutes GEMINI I-1 ja GEMINI-2 > 5% patsientidest esinenud kõrvaltoimed olid iiveldus, nasofarüngiit, ülemiste hingamisteede infektsioon, artralgia, palavik, kurnatus, peavalu, kõha. Infusiooniga seotud kõrvaltoimeid esines 4% vedolizumabiga ravitud patsientidest. Lühemas (10-nädalases) platseebokontrolliga remissiooni saavutamise uuringus GEMINI-3 esines sama tüüpi kõrvaltoimeid kui pikemates, 52-nädalastes uuringutes, kuid väiksema esinemissagedusega.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid))

Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks bioloogiliste ravimite kasutamisel võivad olla rasked infektsioonid. Vedolizumabi toimemehhanism erineb TNF alfa inhibiitorite omast (soolespetsiifiline toime), mistõttu võib eeldada, et vedolizumab on seotud väiksema süsteemsete infektsioonide riskiga kui infliksimab, adalimumab või golimumab. GEMINI-1 ja GEMINI-2 kontrollitud uuringutes oli raskete infektsioonide esinemissageduse määr 0,07 juhtu patsiendi-aasta kohta vedolizumabiga ravitud patsientidel ja 0,06 juhtu patsiendi-aasta kohta platseeboga ravitud patsientidel. Ravi kestuse pikenedes ei kaasnud raskete infektsioonide esinemise määra suurenemist (4). Raskete infektsioonide ravi ei erine teiste bioloogiliste ravimite kasutamisel tekkinud infektsioonide ravist. Seniste ohutusandmete põhjal on peamiseks vedolizumabi kasutamisega seotud riskideks infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülemiste hingamisteede infektsioonid. Ülemiste hingamisteede infektsioonid on seni olnud kerged (4). Infusiooniga seotud reaktsioonide osas on ravimi omaduste kokkuvõttes toodud soovitus, et kõiki patsiente tuleb iga infusiooni ajal pidevalt jälgida. Kahe esimese infusiooni korral tuleb patsiente jälgida pärast infusiooni lõppu ligikaudu kaks tundi ägeda ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Kõikide järgmiste infusioonide korral tuleb patsiente jälgida ligikaudu ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Infusiooniga seotud kerge kuni mõõduka raskusega reaktsiooni tekkimisel võib infusiooni kiirust aeglustada või selle katkestada ja alustada sobivat ravi. Infusiooniga seotud kerge või mõõduka raskusega reaktsiooni leevenemisel võib infusiooni jätkata. Patsientide puhul, kellel on varem tekkinud infusiooniga seotud kerge kuni mõõduka raskusega reaktsioon vedolizumabile, tuleb arstil enne järgmist infusiooni kaaluda eelravi kasutamist (nt antihistamiinide, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooliga), et nende riske võimalikult vähendada (4, 11).

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja

ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega

Vedolizumabi manustatakse statsionaarse või ambulatoorse tervishoiuteenuse (343R) raames sarnaselt infliksimabile (intravenoosne infusioon). Adalimumabi manustab patsient küll kodus ise subkutaanselt, aga ravimi saab haiglast.

Tavaline annustamisskeem on 300 mg nädalal 0, 2 ja 6, seejärel 300 mg iga 8 nädala tagant. Vajadusel võib annustamise intervalli lühendada 4 nädalani.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus

Ravi kitsast näidustusest ja tervishoiuteenuse rangetest kriteeriumitest tulenevalt on ravimi väär-, ala- või liigkasutamine ebatõenäoline. Teenuse osutamine toimuks sarnaselt praegusele teenusele (343R) haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ravi tulemusi bioloogiliste ravimitega mõjutab võimalik ravimivastaste antikehade teke. Platseebokontrolliga uuringutes GEMINI-1 ja GEMINI-2 oli vedolizumabi kasutamisel immunogeensuse esinemissagedus 4% (1434 patsiendist, kes said pidevat ravi vedolizumabiga, oli ravi ajal mingil hetkel 56 patsienti vedolizumabivastaste antikehade suhtes positiivsed). Neist 56 patsiendist 9 olid püsivalt positiivsed (vedolizumabivastaste antikehade suhtes positiivsed kahel või rohkemal uuringuviisil) ja 33 patsiendil tekkisid vedolizumabivastased neutraliseerivad antikehad.

Uuringutes GEMINI-1 ja GEMINI-2 oli vedolizumabivastaste antikehade esinemissagedus patsientidel 16 nädala möödumisel vedolizumabi viimasest annusest (ligikaudu viis poolväärtusaega pärast viimast annust) ligikaudu 10%. Üldiselt ei olnud vedolizumabivastaste antikehade tekkimisel märgatavat seost kliinilise ravivastuse ega kõrvaltoimete tekkimisega. Kuid patsiente, kellel tekkisid vedolizumabivastased antikehad, oli lõpliku hinnangu andmiseks liiga vähe (11).

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t*	Patsientide arv aastal t+1	Patsientide arv aastal t+2	Patsientide arv aastal t+3
RHK-10 diagnoosi koodidega K50 ja K51 bioloogist ravi saavad haiged	140	175	218	272
sh vedolizumabi saavad haiged	7	11	17	23

*t=2015

Patsiente arv aastal t (2015) on arvatud aastate 2013-2014 haigete arvu suurenemise alusel, milleks on 29% (vahemik 14-44%). Edasi (aastatel t+1, t+2 ja t+3) on eeldatud, et haigete arv suureneb 25% aastas.

Gastroenteroloogide hinnangul on selliseid haigeid, kelle ravi ühe või enama TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud, umbes 5-10% kõigist bioloogilist ravi saavatest haigetest. Sellest tulenevalt on vedolizumabi vajavate haigete arv arvatud üldise bioloogilist ravi saavate haigete arvu alusel, eeldades, et aastatel 2015, 2016, 2017 ja 2018 saab ravi vedolizumabiga vastavalt 5%, 6%, 7,5% ja 8,5% kõigist bioloogilist ravi saavatest haigetest.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t*	Teenuse maht aastal t+1	Teenuse maht aastal t+2	Teenuse maht aastal t+3
RHK-10 diagnoosi koodidega K50 ja K51 bioloogist ravi saavad haiged	140	175	218	272
Vedolizumabi viaalide arv aastas	55	87	134	182

*t=2015

Vedolizumabi viaalide arvu väljaarvutamiseks on vaja ühelt poolt otsustada kui palju patsiente saaks seda iga 4 nädala tagant ja kui palju iga 8 nädala tagant; samuti on oluline kas sagedasem manustamine algab kohe 1. raviaastal või hiljem. Senise Eesti ravipraktika kohaselt on sagedasemat manustamist vajanud 20% haigetest (1 haige 5-st), umbes samasugust suhet (80%:20%) on täheldatud ka teistes riikides, kus küll piiranguid vedolizumabi kasutamiseks esimese valiku bioloogilise ravimina ei ole, aga katmata meditsiinilise vajaduse tõttu juhul, kui ravi 1 või mitme TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud, on umbes 70%-80% haigetest olnud seni siiski 2. või 3. valiku bioloogilist ravi saavad haiged (andmed saadud Takeda Eesti esindusest). Lisaks eespoolmainitud suhtele (80%:20%) on arvutamise lihtsustamiseks kõigi haigete puhul eeldatud 2-aastast raviperioodi, ning et sagedasem manustamine algab 2. raviaastal. Seega saaks 80% haigetest keskmiselt 7,25 viaali aastas (8 viaali esimesel aastal ja 6,5 viaali teisel aastal) ja 20% haigetest keskmiselt 10,5 viaali aastas (8 viaali esimesel aastal ja 13 viaali teisel aastal). Sellest tulenevalt oleks täiendav viaalide arv, mis Haigekassal tuleks võrreldes praeguste tingimustega kompenseerida (8 viaali esimesel aastal ja 6,5 viaali teisel aastal), aastatel t+2 ja t+3 (kõige varasem uue teenuse jõustumise aeg on alates 01.01.2017) vastavalt 11 viaali ja 15 viaali, ehk vedolizumabi praegust hinda arvestades (███ €/viaal; hind koos käibemaksuga) oleks sellest tulenev täiendav kulu Haigekassale vastavalt ███ € ja ███ €.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm)

Teenuse osutamine toimub gastroenteroloogiliste haigete päevaraviosakonnas või statsionaarses osakonnas.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu

Vedolizumabi manustamine ei nõua patsiendi eraldi ettevalmistust. Varasema infusiooniga seotud reaktsiooni korral võidakse mõnel patsiendil ennetavalt kasutada nt antihistamiine, hüdrokortisooni, paratsetamooli. Teenuse hinda arvestades on sellel kaasnevatele kuludele väga väike mõju.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes

Vedolizumabi manustatakse sarnaselt infliksimabiga intravenoosse infusiooniga, aga infusiooni kestvus on oluliselt lühem: 0,5 h vedolizumabi korral ja 2 tundi infliksimabi korral. See on kindlasti mugavam haigetele ning aitab samuti haiglatel oma tööd efektiivsemalt ja paindlikumalt korraldada.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm)

Teenuse osutamine toimuks sarnaselt praegusele teenusele (343R) haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus

Vajalik infrastruktuur vedolizumabi manustamiseks on teenust osutavates tervishoiuasutustes olemas.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Vedolizumabi kasutamine ei eelda personali täiendavat väljaõpet.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve bioloogilise ravi maht on Eesti haiglates, kus seda teenust osutatakse, kvaliteetse tervishoiuteenuse tagamiseks piisav.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele

Teenust osutavates raviasutustes on olemas valmisolek haavandilise koliidi ja Crohni tõve bioloogiliste ravimite manustamiseks.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused

Vedolizumabi 300 mg viaali hinnaks koos käibemaksuga on [REDACTED] €. Nimetatud hind mahub tervishoiuteenuse 343R maksumuse (1300,23€/4-nädalane ravikuur) sisse vedolizumabi manustamise korral iga 8 nädala tagant, aga mitte iga 4 nädala tagant, mis võib osutada vajalikuks osadele patsientidele. Kuna alates 01.01.2015 rakendunud tervishoiuteenuse 343R kriteeriumite kohaselt tuleb ravi alustavatel patsientidel kasutada sarnast bioloogilist infliksimabi, saab vedolizumabi kasutada üksnes 2. või 3. valiku bioloogilise ravimina (s.t haigetel, kes varem on saanud kas 1 või 2 saadaolevat TNF alfa inhibiitorit). Vedolizumab on kõigist teistest hetkel kasutatavatest bioloogilistest ravimitest (kõik TNF alfa inhibiitorid) erineva toimemehhanismiga, mistõttu võiks see olla eelistatav valik haigetel, kelle ravi TNF alfa inhibiitoriga ebaõnnestub; veelgi enam vedolizumab on ainus bioloogiline ravim, mille kohta on olemas kliinilised andmed patsientide kohta, kellel ravi TNF alfa inhibiitori(te)ga on ebaõnnestunud (vt punkti 3.2). Eelnevast tulenevalt on vedolizumabi kasutamise sihtrühmaks Eestis nõ raskema haigusega patsientide populatsioon, kellel ravi ühe või mitme TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud, ja kes võivad säilitusravi faasis suurema tõenäosusega vajada sagedasemat manustamist, mistõttu teebki Eesti Gastroenteroloogide Selts ettepaneku omistada vedolizumabile eraldi tervishoiuteenuse kood, et viia ravi tegelik maksumus vastavusse ravimi hinnaga ja manustamise sagedusega. Uue tervishoiuteenuse korral on otstarbekas kasutada kuluühikuna määratlust „1 manustamiskord“ ja võtta aluseks vedolizumabi viaali kehtiv hind Eestis ([REDACTED] €). Samasugune lähenemisviis on juba kasutusel tervishoiuteenuse 391R korral (bioloogiline ravi infliksimabiga; 1543,44€). Eriti sobiv oleks see lähenemisviis vedolizumabi korral, sest manustatav annus on kõikidel patsientidel 300 mg ning ei sõltu patsiendi kaalust ega seisukorrast nagu infliksimabi annustamisel. Kui arvestada, et nimetatud tervishoiuteenust kasutatakse 1. valiku bioloogilises ravis, siis uue teenuse kõrgem hind (umbes 25%, kui eeldada, et 60% patsientidest saab seda säilitusravis iga 4 nädala tagant ja 40% iga 8 nädala tagant), on põhjendatav faktiga, et vedolizumabi kasutatakse 2. või 3. valiku bioloogilise ravimina haigetel, kellel ravi ühe või mitme TNF alfa inhibiitoriga on ebaõnnestunud. Selliste haigete suhtelisel väikese arvu tõttu (maksimaalselt 10% kõigist bioloogilist ravi saavatest haigetest) ei too see hetkel kehtiva olukorraga võrreldes kaasa Haigekassa kulude olulist suurenemist (vt lisakulu arvutusi lõigust 5.2), aga võimaldaks TNF inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega patsientidel vajadusel kasutada vedolizumabi suuremates annustes (iga 4 nädala tagant) ilma, et ravi tegelik kulu haiglale ületaks Haigekassa poolt haiglale kompenseeritavat määra. Ravimi tootja esindaja Eestis (Takeda Pharma AS) on kinnitanud, et vedolizumabi hind Eestis on hetkel kõige odavam nii Euroopas kui kogu ülejäänud maailmas, kus ravim on turul, mistõttu hinna täiendav langetamine ei ole võimalik.

Eelpoolviidatud [taotluse 1007 meditsiinilise tõendus põhise hinnangu](#) 11. punktis on sisuliselt tehtud sama ettepanek kehtestada hind ühele raviannusele, kui praeguses taotluses: „Kuna vedolizumab on kasutatud erineva nii 8 nädalase kui ka mõnel juhul 4 nädalase raviintervalliga säilitusravi puhul ja 2 nädalase intervalliga ravi alguses, siis võiks kaaluda hinna kehtestamist ühele raviannusele. Bioloogilise ravi eelarve on osa tervishoiuteenuse osutaja teenuste mahu kokkuleppesest ning seega on haigekassa kulutused bioloogilisele ravile kontrollitud.“

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni

vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni

Bioloogilise ravi kestus haavandilise koliidi ja Crohni tõve haigetel on väga individuaalne; lihtsam on välja pakkuda kaasuvate teenuste võimalik arv ühe aasta kohta:

Eriarsti korduv vastuvõtt, kood 3004, piirhind 9.52 EUR, arv aastas sõltuvalt ravifaasist (induktsioon või säilitusravi) ja manustamise sagedusest (iga 4 nädala või iga 8 nädala tagant) 8-13.

Bioloogiline ravi võib vähendada vajadust kasutada mõningaid soodusravimeid (nt glükokortikoidid, immunosupressandid). Kaasuvate teenuste/soodusravimite maksumus võrreldes teenuse 343R enda maksumusega on siiski väike.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste leuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega

Ravi vedolizumabiga võib teoreetiliselt vähendada ajutise töövõimetuse hüvitise kulusid ja töövõimetuse kestust.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Ainsaks patsiendi poolt kantavaks kuluks seoses vedolizumabi kasutamisega on transpordikulud, mis on seotud haiglaviisitidega ravimi manustamiseks. Osad neist visiitidest kattuvad Crohni tõve ja haavandilise koliidi haige tavapärase kliinilise käsitlusega. Seetõttu on patsiendi poolt tehtavaid kulutusi väga raske välja arvutada, aga need on tagasihoidlikud võrreldes tervishoiuteenuse rahastaja poolt tehtavate kulutustega.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Eesti Haigekassa poolt kindlustatud patsientidel ei tule selle teenuse osutamise eest tasuda.

10. Esitamise kuupäev	28.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Riina Salupere Eesti Gastroenteroloogide Seltsi juhatuse esimees <i>allkirjastatud digitaalselt</i>

12. Kasutatud kirjandus

- 1) Feagan BG et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2013; 369: 699-710
- 2) Sandborn WJ et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013; 369: 711-721
- 3) Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu: <https://www.riigiteataja.ee/akt/123022013001>
- 4) Vedolizumab Periodic Safety Update Report, November 20, 2014 – May 19, 2015.
- 5) Sands B, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Had Failed. Gastroenterology (2014), doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008
- 6) Rutgeerts P et al. Vedolizumab induction therapy for ulcerative colitis: results of GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands
- 7) Sands BE et al. Vedolizumab induction therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United

European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands

- 8) Colombel JF et al. Vedolizumab maintenance therapy for Crohn's disease: results of GEMINI II, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase 3 trial. Presented at: United European Gastroenterology Week 20th Annual Meeting; October 20-24, 2012; Amsterdam, The Netherlands
- 9) Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis in Ulcerative Colitis (31.01.2014)
- 10) Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis in Crohn's Disease (15.01.2014)
- 11) Entyvio (vedolizumab), ravimi omaduste kokkuvõte