

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 1 manustamiskord
Taotluse number	1133

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Gastroenteroloogide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 1 manustamiskord“ lisamist teenuste loetellu. Alates 01.01.2015 on $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonist vedolizumab Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral patsientidele kättesaadav teenusega 343R „Bioloogiline ravi TNF-alfa inhibiitoriga või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“. Teenus 343R võimaldab lisaks vedolizumabile kasutada TNF-alfa inhibiitoreid: infliksimabi ja adalimumabi. Kõik uued Crohni tõve ja haavandilise koliidi patsiendid peavad vastunäidustuste puudumisel bioloogilist ravi alustama biosimilar infliksimabiga, teenusega 391R „Bioloogiline ravi infliksimabiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 1 manustamiskord“.

Käesoleva taotluse eesmärgiks on eraldada vedolizumab kehtiva tervishoiuteenuse 343R raames kasutatavate toimeainete nimekirjast ja omistada sellele eraldi teenuse kood, mis arvestab ühe manustamiskorra hinnaga. Selle põhjenduseks on taotleja toonud järgmised argumendid:

- alates 01.01.2015 kehtiva nõude tõttu, et kõigil bioloogilist ravi alustavatel haigetel tuleb ravi alustada biosimilar infliksimabiga, saab vedolizumabi kasutada üksnes 2. või 3. valiku bioloogilise ravimina. Erinevalt vedolizumabist on kõigi teiste Eestis kasutusel olevate bioloogiliste ravimite puhul ajalooliselt olemas ka patsientide populatsioon, kellel bioloogilise ravi alustamisel hetkel kehtivat piirangut polnud;
- vedolizumab on kõigist teistest hetkel kasutatavatest bioloogilistest ravimitest (TNF alfa inhibiitorid) erineva toimemehhanismiga, mistõttu võiks see olla eelistatud 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 inhibiitori(te)ga on ebaõnnestunud;
- 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.

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 2081,9 eurot. Eeldatakse, et patsiendid saavad 300mg nädalatel 0, 2 ja 6, seejärel jätkatakse tavaliselt iga 8 nädala tagant, kuid vajadusel iga 4 nädala tagant.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel on vedolizumab kättesaadav teenuse 343R „Bioloogiline ravi TNF-alfa inhibiitoriga või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ raames piirhinnaga 1 300,23€. Uued patsiendid, peavad ravi alustama teenusega 391R „Bioloogiline ravi infliksimabiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 1 manustamiskord“ piirhinnaga 1 543,44€.

Tabel 1. Kulu ühe patsiendi aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Ravim	343R	391R	Vedolizumab iga 8 nädala tagant	Vedolizumab iga 4 nädala tagant
Esimese aasta kulu EHK-le (€)	16 903	13 119	■	■ (iga 8 nädala tagant)
Järgnevate aastate kulu EHK-le (€)	16 903	10 032	■	■

Taotleja eeldab, et vedolizumabi sagedasem manustamine algab teisest raviaastast. Vedolizumabi maksumus annustamise korral iga 8 nädala tagant mahub teenuse 343R hinna piiresse, kuid maksumus annustamise korral iga 4 nädala tagant ületab seda.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

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

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Vedolizumabi kasutamist ühe võimalusena haavandilise koliidi puhul on soovitatud ECCO (Euroopa Crohni tõve ja koliidi organisatsioon) ravijuhendis². ECCO Crohni tõve juhend on viimati uuendatud 2009 aastal ning vedolizumabi kasutamist see ei käsitle.

Otseseid võrdlusuuringuid TNF- α inhibiitorite ja $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistide vahel läbi viidud pole. Vedolizumabiga tehtud uuringud on läbi viidud võrdluses platseeboga.

Antud toimeaine efekti haavandilisele koliidile on hinnatud randomiseeritud platseebokontrollitud kaheosalises (induktsioonravi ja säilitusravi) uuringus- GEMINI I³.

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

² Dignass A et al (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. Journal of Crohn's and Colitis 6, 991–1030.

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 II⁴ ja GEMINI III⁵. 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.

Meditšiinilise 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 osas mõõduka ja tõsise aktiivsusega haavandilise koliidi ja Crohni tõve haigetel.

Haigekassa hinnangul ei saa GEMINI uuringute põhjal väita, et vedolizumab on teises ravireas efektiivsem kui TNF- α inhibiitorid, 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 mitte platseebo.

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 soolepetsiifilisest toimemehhanismist tulenevalt vaatamata küllalt suurele kasutamiskogemusele seni kirjeldatud^{2,3}.

³ Feagan BG et al (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 369: 699-710.

⁴ Sandborn WJ et al (2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 369: 711-721.

⁵ 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>

Ühendkuningriik (NICE)- Soovitab vedolizumabi kasutada mõõduka kuni raske Crohni tõvega patsientidele juhul 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. Vedolizumabi kompenseeritakse vaid juhul kui firma tagab kokkulepitud allahindluse. Järeldati, et esimeses reas pole ravim võrreldes TNF alfa infibiitoritega kulutõhus. Haavandilise koliidi näidustusel soovitab NICE vedolizumabi kasutamise selle ametlikul näidustusel, juhul kui firma tagab kokkulepitud allahindluse.

Austraalia (PBAC)- Soovitab vedolizumabi kasutamist esimese rea bioloogilises ravis kuluminiimeerimise põhimõttel, võrreldes infliksimabi ja adalimumabiga Crohni tõve näidustusel ja võrreldes ainult infliksimabiga haavandilise koliidi näidustusel.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu on kulutõhususe hindamine võrreldes teiste bioloogiliste ravimitega raskendatud. Kui eeldada vedolizumabi ja TNF alfa inhibiitorite samaväärsust teises ravireas, siis ei tohi vedolizumabi kasutamisega seonduvad kulud ületada teiste bioloogiliste ravimitega seonduvaid kulusid. Vedolizumab on arvestades mõlemat raviskeemi kallim haigekassa poolt rahastatavast esimese valiku bioloogilise ravi teenusest 391R, arvestades manustamist iga 8 nädala tagant on see soodsam teise valiku bioloogilise ravi teenusest 343R ning arvestades manustamist iga 4 nädala tagant kallim.

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

Taotleja prognoosi kohaselt on kõigi bioloogilist ravi vajavate Crohni tõve ja haavandilise koliidi patsientide arv esimesel kompenseerimise aastal arvatud aastate 2013-2014 haigete arvu suurenemise alusel, milleks on 29%. Edasi 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 5%, 6%, 7,5% ja 8,5% kõigist bioloogilist ravi saavatest haigetest. Taotleja eeldab, et sagedasem manustamine (iga nelja nädala tagant) algab teisest ravivaastast ning tulenevalt Eesti ravipraktikast vajab seda 20% patsientidest.

Tabel 2. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	aasta t^*	aasta $t+1$	aasta $t+2$	aasta $t+3$
Patsiente	7	11	17	23
Maht	60	89	137	184
Kulu, €	■	■	■	■
Lisakulu võrreldes teenusega 343R	■	- ■	- ■	- ■

* t - taotluse menetlemisele järgnev aasta

Vastavalt Haigekassa andmetele oli teenuse 343R kasutajate arv 2015. aastal 110 ning teenuse 391R kasutajate arv 48, kokku 158, sellest 5% on 8, seega võib taotleja prognoosi üsna realistlikuks pidada.

Juhul kui ainult 20% patsientidest vajab manustamist iga 4 nädala tagant, siis esimesel aastal kaasneb vedolizumabiga väike lisakulu kuid järgnevatel aastatel juba sääst, kuna nende patsientide arvelt, kes vajavad ravi iga 8 nädala tagant hoitakse kokku.

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.

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 teenusele kehtestama järgnevad rakendustingimused:

- Ravi korral $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle kuni kolmeteist 4-nädalase ravikuuri eest aastas.
- Ravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga osutatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas.
- Teenusega ravi alustamise ning katkestamise otsustab Eesti Gastroenteroloogide Seltsi moodustatud ekspertkomisjon. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.
- Ravi osutatakse järgmiste terviseseisundite korral: Crohni tõbi (RHK 10 kood K50) ja haavandiline koliit (RHK 10 kood K51).
- Ravi 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 toimeteta, või juhul, kui selleks on vastunäidustused või kui patsient ei talu kortikosteroid- ja/või immuunsupresseerivat ravi. Patsiendil, kellel alustatakse ravi $\alpha 4\beta 7$ 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 toimeteta.

- Ravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga lõpetatakse Crohni tõve või haavandilise koliidi korral juhul, kui patsiendil püsib ägenemine 12 nädalat pärast ravi alustamist.
- Ravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga lõpetatakse Crohni tõve või haavandilise koliidi korral ebaefektiivsuse tõttu juhul, kui patsiendil püsib ägenemine pärast kahe toimeaine järjestikust kasutamist.
- Kordusravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga võib Crohni tõvega patsientidel alustada sümptomite taastekkel juhul, kui eelneva raviga $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga saavutati kliiniline paranemine või Crohni tõve remissioon.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 1 manustamiskord	Taotletakse ravimi eraldamist teenusest 343R
Ettepaneku esitaja	Eesti Gastroenteroloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenused 343R ja 391R.	
Kulutõhusus	Otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu on kulutõhususe hindamine võrreldes teiste bioloogiliste ravimitega raskendatud. Vedolizumabi hind annustades iga 4 nädala tagant on kõrgem teenuse 343R piirhinnast, kuid manustades iga 8 nädala tagant madalam.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Taotleja andmetel vajaksid ravimit vedolizumab 5-10% teenusega 343R ja 391R ravi saavatest haigetest ehk esimesel aastal 7 patsienti.	Need, kelle ravi TNF alfa inhibiitoritega on ebaõnnestunud.
Teenuse piirhind	███€	Vedolizumabi korral raviarve iga 4-8 nädala tagant.
Kohaldamise tingimused	343R kohaldatud tingimused.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Vedolizumabi hind annustades iga 4 nädala tagant on kõrgem teenuse 343R piirhinnast, kuid manustades iga 8 nädala tagant madalam. Arvestades, et vaid 20% vedolizumabi patsientidest vajab ravimit iga 4 nädala tagant, siis on esimesel aastal lisakulu ███€, kuid järgnevatel aastatel säästetakse.	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Uuringu andmete põhjal ei saa hetkel hinnata, kas vedolizumab on teises ravireas vähemalt samaväärne TNF-α inhibiitoritega.</p> <p>Vedolizumabi hind annustades iga 4 nädala tagant on kõrgem teenuse 343R piirhinnast, kuid manustades iga 8 nädala tagant madalam.</p> <p>Kui vaid 20% vedolizumabi patsientidest vajab ravimit iga 4 nädala tagant, siis katab iga 8 nädala tagant ravi vajavate patsientide pealt saadud sääst need kulutused. Seega ei pea haigekassa uue teenuse lisamist vajalikuks.</p>	
--	--	--