

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi ravi tofatsitiniibiga juhul kui ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.
<b>Taotluse number</b>	1363
<b>Kuupäev</b>	05.2019

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Gastroenteroloogide Selts taotleb uue teenuse „Mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi ravi tofatsitiniibiga juhul kui ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Haavandiline koliit on jämesoole krooniline põletik, mille haiguskulgu iseloomustavad ägenemised ja remissioonid. Haiguse peamiseks sümptomiteks on kõhulahtisus, veriroe, kõhuvalu.

Taotletav toimeaine tofatsitiniib on oma toimelt sihtmärgistatud sünteetiline haigust modifitseeriv ravim (tsDMARD), selektiivne JAK perekonna inhibiitor, mis omab sarnast raviefekti bioloogiliste ravimitega. Tofatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Haigekassa rahastab tervishoiuteenuste loetelu kaudu haavandilise koliidi raviks kahte bioloogilise ravi teenust, mis võimaldavad kasutada kõiki vastavat näidust omavaid bioloogilisi preparaate:

- 222R „1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur.“ piirhinnaga 490,5€;
- 225R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ piirhinnaga 1201,1€.

Alates 01.07.2019 rahastab haigekassa bioloogilist haigus modifitseerivat toimeainet adalimumab ravimite loetelu kaudu.

Enne ravi alustamist teenuste loetelu koodiga 225R tähistatud ravimiteenusega peab olema vastava näidustuse olemasolul kasutatud vähemalt kahte 1. valiku bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi. Esimese valiku bioloogilisi haigust modifitseerivaid toimeaineid võib kasutada kas soodusravimina või teenusega 222R.

Euroopa Crohni tõve ja haavandilise koliidi ravijuhend (ECCO)<sup>1</sup> mainib tofatsitiniibi ühe ravivõimalusena, kuid täpsemaid soovitusi ei jaga (ravijuhendi publitseerimise hetkel ei olnud tofatsitiniibil veel Euroopa Liidus kehtivat müügiluba).

Tofatsitiniibi on mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi näidustusel hinnatud kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus<sup>2</sup>: kahes induktsioonravi uuringus (OCTAVE Induction1 ja OCTAVE Induction2) ning ühes säilitusravi uuringus (OCTAVE Sustain). Patsiendid olid nimetatud induktsioonravi uuringutes varasemalt saanud kas konventsionaalset ravi või bioloogilist ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega, viimast oli saanud 53,4% OCTAVE 1 uuringu ja 54,5% OCTAVE 2 uuringu patsientidest. OCTAVE 1 uuringus saavutas remissiooni 8-ndaks nädalaks 18,5% tofatsitiniibi patsientidest ja 8,2% platseebo patsientidest (P=0,007), patsientide grupis, kelle varasem ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega oli ebaõnnestunud, oli see vastavalt 11,1% ja 1,6%. OCTAVE 2 uuringus saavutas remissiooni 8-ndaks nädalaks 16,6% tofatsitiniibi patsientidest ja 3,6% platseebo patsientidest (P<0,001), patsientide grupis, kelle varasem ravi TNF- $\alpha$  inhibiitoritega oli ebaõnnestunud, oli see vastavalt 11,7% ja 0%. Säilitusravi uuringus said patsiendid, kes olid induktsioonravi uuringutes ravivastuse saavutanud, 52 nädalat kas platseebot või tofatsitiniibi erinevates annustes. Remissioon esines 52. nädalal 11,1% platseebot saanud patsientidest, 34,3% tofatsitiniibi annuses 5mg kaks korda päevas saanud patsientidest ning 40,6% tofatsitiniibi annuses 10mg kaks korda päevas saanud patsientidest.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Xeljanz (tofatsitiniib) 5 mg tabletid N56 maksumuseks koos käibemaksuga [REDACTED] eurot. Ravimiomaduste kokkuvõtte andmetel on haavandilise koliidi korral tofatsitiniibi soovitatav alustusannus 10 mg kaks korda ööpäevas 8 nädala jooksul ja soovitatav säilitusannus 5 mg kaks korda ööpäevas. Patsientidel, kes ei saavuta 8. nädalaks piisavat ravivastust, võib pikendada alustusannust 10 mg kaks korda ööpäevas veel 8 nädalaks (kokku 16 nädalat), millele järgneb säilitusannus 5 mg kaks korda ööpäevas. Nimetatud hinnaga on ravi alguses nelja nädalase ravi maksumuseks [REDACTED] eurot ning ravi jätkudes [REDACTED] eurot.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)<sup>3</sup> soovib tofatsitiniibi kasutamist selle ametlikul näidustusel, ühe ravivõimalusena mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu. Soovitus põhineb tingimusel, et ravimfirma tagab kokkulepitud allahindluse. NICE hinnang põhines OCTAVE uuringutel ja ravimfirma poolt esitatud kaudsetel võrdlustel bioloogiliste preparaatidega, mille põhjal loeti ravimit kulutõhusaks. TNF- $\alpha$  naiivsete patsientide korral domineeris tofatsitiniib adalimumabi,

<sup>1</sup> Harbord M et al (2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. Journal of Crohn's and Colitis, Volume 11, Issue 7, pages 769–784.

<sup>2</sup> Sandborn WJ et al (2017). Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2017; 376:1723-1736.

<sup>3</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547/resources/tofacitinib-for-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-pdf-82606966445509>

golimumabi ja infliksimabi ehk siis viimased kolm maksid rohkem ja nendega võideti vähem kvaliteetseid eluaastaid. Võrreldes konventsionaalse raviga oli ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks (ICER) tofatsitiniibiga 8 564£. Võrreldes vedolizumabiga andis tofatsitiniib vähem kvaliteetseid eluaastaid ning maksis ka vähem, mis tagas 615 077£ säästu ühe kaotatud kvaliteetse eluaasta kohta. TNF ravi saanud patsientide korral oli tofatsitiniibiga ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks (ICER) võrreldes konventsionaalse raviga 10 311£. Võrreldes vedolizumabiga andis tofatsitiniib vähem kvaliteetseid eluaastaid ning maksis ka vähem, mis tagas 7 838 381£ säästu ühe kaotatud kvaliteetse eluaasta kohta.

Kanada (CADTH)<sup>4</sup> soovib tofatsitiniibi kasutamist mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu, järgmistel tingimustel:

- Ravi tofatsitiniibiga 10mg kaks korda päevas, ei ületa kõige soodsama TNF- $\alpha$  inhibiitori ravi maksumust;
- Pärast 8 nädalast tofatsitiniibravi (10mg kaks korda päevas) hinnatakse ravivastust ning selle puudumisel ravi lõpetatakse;
- Ravimit võivad määrata ainult gastroenteroloogid.

Hinnang põhines OCTAVE uuringutel ja ravimfirma poolt esitatud kaudsetel võrdlustel bioloogiliste preparaatidega. Tootja oli esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrdles tofatsitiniibi kombinatsiooni konventsionaalse raviga bioloogiliste ravimite kombinatsiooniga konventsionaalse raviga ning ainult konventsionaalse raviga. Nimetatud analüüsiga jäi kulutõhususe näitaja (ICER) kõrgemaks kui Kanada poolt aktsepteeritav 50 000\$.

Šotimaa (SMC)<sup>5</sup> soovib tofatsitiniibi kasutamist mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu. Soovitus võttis arvesse patsientide juurdepääsu skeemi, mis parandas ravimi kulutõhusust. Puudusena toodi välja, et tofatsitiniibiga pole teostatud ühtegi otsest võrdlusuuringut teiste haavandilise koliidi ravimite kasutatavate preparaatidega. Taotleja oli esitanud eluaegse kuluminimeerimise analüüsi, mis võrdles tofatsitiniibi infliksimabi, adalimumabi, golimumabi ja vedolizumabiga, nimetatud analüüsi kohaselt oli tofatsitiniibravi maksumus soodsam ravist kõigi teiste toimeainetega, välja arvatud adalimumabravist.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Kuna puuduvad uuringud, mis tõestaks tofatsitiniibi olulist kliinilist eelist võrreldes haigekassa poolt rahastatud bioloogiliste preparaatidega, eeldab taotleja, et tofatsitiniib on nendega kliiniliselt samaväärne. Arvestades, et patsiendid saavad ravi alguses 8 nädalat 10mg kaks korda päevas ning seejärel 5mg kaks korda päevas, saab taotleja ühe patsiendi aastaseks ravimikuluks tofatsitiniibiga [redacted] eurot ning näljanädalase ravi maksumuseks [redacted] eurot. Arvestades, et teenuse 225R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim Crohni tõve

<sup>4</sup>[https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0572-Xeljanz\\_UC-Mar-1-19.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0572-Xeljanz_UC-Mar-1-19.pdf)

<sup>5</sup><https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4133/tofacitinib-citrate-xeljanz-final-jan-2019-amended-060219-for-website.pdf>

ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ hind on 1201,1 eurot, järeldeb taotleja, et tofatsitiniibi kasutamine on kulusäästev.

Esitatud kuluvõrdluse puudusena võib nimetada asjaolu, et tofatsitiniibiga pole teostatud ühtegi otsest võrdlusuuringut teiste haavandilise koliidi ravimite kasutatavate preparaatidega. Pole teada, kas tofatsitiniib on samaväärne 1. ja 2. valiku bioloogiliste ravimitega.

**Tabel 1.** Neljanädalase ravi maksumus erinevate bioloogiliste preparaatidega ja tofatsitiniibiga

nelja nädalase ravi maksumus	
adalimumab*	251,25
teenus 222R	490,5
teenus 225R	1201,1
tofatsitiniib	

\*adalimumab lisandub soodusravimite loetellu alates 01.07.2019 ning haavandilise koliidi näidustusel on sellega esimese nelja nädala maksumuseks 753,75 eurot ning seejärel 251,25 eurot.

Pakutud hinna juures on tofatsitiniib soodsam teenusest 225R, mille raames kasutatakse enamasti vedolizumabi või golimumabi ning kallim kõigist teistest bioloogilistest preparaatidest. Eeldades, et tofatsitiniib on samaväärne teiste bioloogiliste preparaatidega, pole õigustatud selle esimese valiku bioloogilistest preparaatidest kõrgem maksumus.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Patsientide arvu prognoosi on esitanud ravimitootja, kes on aluseks võtnud statistika, mille kohaselt on haigestumus haavandilisse koliiti Eestis 18 aastaste ja vanemate hulgas 5,2 uut juhtu/100 000 elaniku kohta. Lääne–Euroopas on haigestumus 9,8 uut juhtu/100 000 elaniku kohta. Haiguse diagnoosimisele järgneva esimese aasta jooksul alustab Eestis bioloogilise raviga 10% patsientidest. 2018. aastal oli Statistikaameti andmetel Eestis ca 1 miljon 20 aastast ja vanemat elanikku, seega haigestub praegu haavandilisse koliiti ca 52 patsienti aastas ja bioloogilist ravi alustab esimese aasta jooksul ca 5 patsienti. Kuna tofatsitiniib on suukaudne ravim, paraneks ravisoostumus ravimifirma hinnangul tofatsitiniibi kättesaadavaks muutumisega oluliselt ning seetõttu prognoosib müügiloahoidja, et haiguse diagnoosimisele järgneva esimese aasta jooksul võiks tulevikus alustada Eestis bioloogilise raviga ja/või tofatsitiniibraviga kuni 20% patsientidest ehk siis kuni 10 uut patsienti aastas. Lähtuvalt eelnevast prognoosib firma, et esimesel tofatsitiniibravi hüvitamise aastal alustab sellega 6 uut patsienti, teisel aastal 8 uut patsienti ja kolmandal aastal ning järgnevatel 10 uut patsienti aastas. Lisaks eeldab taotleja, et osad juba bioloogilist ravi saavad patsiendid lülituvad samuti tofatsitiniibile.

**Tabel 2.** Patsientide arvu prognoos ja kulu ravimile

	aasta <i>t</i> * 2019	aasta <i>t</i> +1 2020	aasta <i>t</i> +2 2021
<b>Patsiente</b>	6	8	10
<b>Maht (kordi)</b>	78	104	130
<b>Kulu (€)</b>	■	■	■

Tofatsitiniibi teenuse lisamisega kaasneva kulu suurus sõltub täiendavate ravijuhtude hulgast, mis haiglate lepingutesse planeeritakse.

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

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

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Loetellu lisamise korral hakkaks tofatsitiniibile kehtima analoogsed rakendustingimused, kui on hetkel bioloogilise ravi teenustel 222R ja 225R.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi ravi tofatsitiniibiga juhul kui ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.	Haavandilise koliidi ravi JAK inhibiitoriga, 4-nädalane ravikuur
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Gastroenteroloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Bioloogilised haigust modifitseerivad ravimid, mis on kättesaadavad teenuste 222R ja 225R raames ja ka soodusravim adalimumab	
<b>Kulutõhusus</b>	Pakutud hinna juures on tofatsitiniib soodsam teenusest 225R, mille raames kasutatakse enamasti vedolizumabi või golimumabi ning kallim kõigist teistest bioloogilistest preparaatidest. Pole teostatud ühtegi kliinilist	

	uuringut, mis tõestaks samaväärsust teiste bioloogiliste preparaatidega. Võttes eelnevat arvesse ei saa ravimit võrreldes teenusega 222R kulutõhusaks lugeda	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	Tofatsitiniib ravile lülituvate patsientide arv Eestis sõltub arstide valikust ja müügiloahoidja turundustegevusest.	
	Teenuse osutamise kordade arv aastas maksimaalselt 13 korda patsiendi kohta	
<b>Teenuse piirhind</b>	███ €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Loetellu lisamise korral hakkaks tofatsitiniibile kehtima analoogsed rakendustingimused, kui on hetkel bioloogilise ravi teenustel 222R ja 225R.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Tofatsitiniibi teenuse lisamisega kaasneva kulu suurus sõltub täiendavate ravijuhtude hulgast, mis haiglate lepingutesse planeeritakse.	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse toimeaine tofatsitiniib kompenseerimist haavandilise koliidi näidustusel. Ravimiga on teostatud ainult platseebokontrolliga uuringud, mis näitavad, et ravim on platseebost efektiivsem ning omab mõningast efekti patsientidel, kelle varasem ravi TNF- $\alpha$ inhibiitoritega on ebaõnnestunud. Eeldades samaväärsust teiste bioloogiliste preparaatidega pole õigustatud alternatiividest kõrgem hind.	