

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE 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>	Taotluse esitamise kuupäev: 30.11.2018 Ekspertiisi koostamise kuupäev: 17.4.2019

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud kliiniliste uuringute andmed ja analüüsid on asjakohased, kajastades asjakohaseid tulemusnäitajaid ning esitatud tulemused on usaldusväärsed, korrektsed ja nii statistiliselt kui kliiniliselt olulised, arvestades taotluses esitatud näidustusi.

### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta on asjakohased.

### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Antud punkt ei ole asjakohane, seetõttu ei ole seda taotluses käsitletud.

### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi raviks tavapraktikana / standardravina.

Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega on korrektne.

### 7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid (ECCO) – taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

Pärast taotluse esitamist on ilmunud veel NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ravijuhendi lisa tofatsitiniibi kasutamiseks haavandilise koliidi haigetel (Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis – published 28 November 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547>), kus analoogiliselt ECCO

ravijuhendile on rõhutatud, et tofatsitiniibi soovitatakse kasutada mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi raviks täiskasvanuil, kel ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta. Ravimi annustamine on suukaudselt 10 mg tabletina patsiendi kodus patsiendi poolt. Tervishoiuteenuse osutamiseks eritingimusi ei kohaldu ja tofatsitiniibi kasutamine ei eelda personali täiendavat väljaõpet. Taotleja poolt esitatud kuluandmed on usaldatavad.

#### **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Nagu juba taotluses mainitud, peaks taotletav tervishoiuteenus olema piiratud 4 ravitususega (SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, AS Ida-Tallinna Keskhaigla ja AS Lääne-Tallinna Keskhaigla) ning erialaliselt gastroenteroloogia erialaga, nimetatud 4 teenusepakkujat on valmis taotletavat teenust osutama, personali täiendava väljaõppe vajadus puudub, kuna teenus on ambulatoorne (pt. võtab tabletravi kodus ise) – raviotsuse langetab Eesti Gastroenteroloogide Seltsi (EGS) poolt määratud erialakonsiilium. Tofatsitiniibi alustusravi annuses 10 mg kaks korda ööpäevas kestab 8 nädalat – juhul, kui saavutatakse ravivastus, jätkub säilitusravi 5 mg kaks korda nädalas; 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 juhul, kui saavutati ravivastus. Tofatsitiniibi induktsioonravi lõpetatakse kõigil patsientidel, kellel ei ilmne 16. ravinädalaks ravivastust.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud teenuse kasutamise kogemus Eestis puudub, seega ei ole antud küsimus asjakohane.

#### **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Kuna teenuse näidustuseks on haavandilise koliidi haigete ravi mõõduka kuni raske ägenemise korral, siis teenuse täpset mahtu ei saa konkreetselt prognoosida, samuti nagu ei saa prognoosida täpselt ka bioloogilise ravi mahtu samas patsiendigrupis – haavandilise koliidi ägenemine ja ägenemise raskus ei ole täpselt prognoositavad.

#### **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele. Esitatud on kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama. Taotluses on adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta.

12.1. Taotletava teenuse kasutamisel ei lisandu ravijuhule muid tervishoiuteenuseid.

- 12.2. Alternatiivse teenuse kasutamisel (näiteks bioloogilise ravimi i.v. manustamine) lisandub ravijuhule päevaraviteenus.
- 12.3. Uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt (juhul, kui tofatsitiniibravi osutub patsiendil efektiivseks, siis puudub vajadus alustada bioloogilist ravi; kui aga patsient on varem juba bioloogilist ravi saanud ning see ei olnud tõhus või patsient seda ei talunud, siis asendab uus teenus varasemat bioloogilise ravi teenust).
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega – üldjuhul ei ole tegemist mitte uute ravijuhtudega, kuna ravi näidustuseks on haavandilise koliidi mõõdukas kuni raske ägenemine juhul, kui ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu ja ravitaktika otsustamine toimub individuaalselt juhtumi kaupa (EGS erialakonsiiliumi otsuse kaudu).
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega ei kaasne samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt muid tervishoiuteenuseid (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimeid ega meditsiiniseadmeid.
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal – alternatiivsele ravile (juhul, kui see on bioloogiline ravi – i.v. manustamine – lisandub päevaraviteenus), kui see aga on kolektoomia, siis operatsioonikulu, kirurgia statsionaaris viibimise kulu, edasine operatsioonijärgne taastumine ja kolostoomikottide kulu; paranemisel jääb ära ka edasine töövõimekaotus, puudub vajadus haiglaraviks.
- 12.7. Tervishoiuteenus vähendab töövõimetust, kuna eeldatav on ravimi soodne mõju ja patsiendi paranemine, mis võimaldab varem tööle naasta ning puudub vajadus kolektoomiaks.

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

- 1) teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;
- 2) teenus on suunatud haiguse ravimisele või kergendamisele, mitte aga primaarselt elukvaliteedi parandamisele, kuid lähtuvalt haiguse paranemisest raviteenuse kaudu võib sellega kaasneda elukvaliteedi paranemine;
- 3) kindlustatud isikud ei ole üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma, arvestades teenuse suhteliselt kõrget võimalikku hinda.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased, teenuse väärkasutamine on äärmiselt ebatõenäoline, kuna teenuse kasutamise otsustab Eesti Gastroenteroloogide Seltsi poolt määratud ekspertiisikomisjon (erialakonsiilium).

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimused, mis on märgitud ka taotluses ja on põhjendatud:

Eesti Gastroenteroloogide Selts peab otstarbekaks tofatsitiniib-ravi samadel tingimustel nagu bioloogiline ravi kehtivas tervishoiuteenuste loetelus. Seega ravialustamise taotlust hindab EGS komisjon, kes senini on hinnanud bioloogilise ravi alustamist. Samuti on otstarbekas jätkata kindlate täiskasvanud patsientide raviga tegelevate raviastutustega (TÜK, PERH, ITK, LTKH), kus töötavad gastroenteroloogid, kellel haavandilise koliidi mõõduka ja raske ägenemise ravi kogemus ja bioloogilise ravi kogemus.

## 17. Kokkuvõte

Kokkuvõttes eeltoodud, on esitatud taotluses tervishoiuteenuse (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) meditsiiniline efektiivsus ja ohutus korrektselt tõendatud, see on kajastatud ka rahvusvahelistes ravijuhendites (ECCO, NICE), teenus on taotluses märgitud patsientidele näidustatud ja vajalik. Soovitav on sätestada teenuse kohaldamise tingimused analoogiliselt bioloogilise ravi puhul kehtestatud tingimustele kehtivas tervishoiuteenuste loetelus: ravi alustamise taotlust hindab EGS komisjon, kes senini on hinnanud bioloogilise ravi alustamist. Samuti on otstarbekas jätkata kindlate täiskasvanud patsientide raviga tegelevate raviastutustega (TÜK, PERH, ITK, LTKH), kus taotletavat teenust osutavad gastroenteroloogid.

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1785-1794.
2. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365:1713-1725.
3. Fakhoury M, Negrlj R, Mooranian A, Al-Salami H. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of inflammation research*. 2014;7:113-120.
4. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. May 2011;60:571-607.
5. Roberts SE, Samuel DG, Williams JG, et al. Survey of Digestive Health Across Europe Report for United European Gastroenterology. 2014.
6. Crohn's and Colitis Foundation of America. The Facts About Inflammatory Bowel Disease. New York, NY 2014.
7. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2013;7:322-337.
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142:46-54.e42.
9. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1996;31:260-266.
10. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflammatory Bowel Diseases*. 2006;12:543-550.
11. Feagan B.G. et al. Efficacy and safety of an additional 8 weeks of tofacitinib induction therapy: Results of the OCTAVE open study for tofacitinib 8-week induction non-

- responders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018;12:S050 <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.064>
12. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2017;11(6):649-670.
  13. O'Shea JJ et al. Janus kinase Inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 2013;72:Supp: ii111-ii115. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3616338/>
  14. Ravimi omaduste kokkuvõte\_Xeljanz [http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004214/WC500224911.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004214/WC500224911.pdf)
  15. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273-87.
  16. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1723-1736.
  17. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *Journal of Crohn's & Colitis*. 2017;11:769-784.
  18. NICE Guideline: Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance. Published: 28 November 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547>