

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord
Taotluse number	1353
Kuupäev	05.2019, täiendatud 05.2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Gastroenteroloogide Selts taotleb uue teenuse „Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord.“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Crohni tõbi on krooniline põletikuline soolehaigus, mis võib lokaliseeruda mistahes seedetrakti osas, kuid haarab tavaliselt peensoole lõpposa ja jämesoolt. Haiguse kõige tavapärasemateks sümptomiteks loetakse kõhuvalu, kõhulahtisust, verist väljaheidet, palavikku ja kaalulangust. Haiguse kulus võivad tekkida ka tüsistused, nagu näiteks perianaalsed fistulid (ebanormaalsed ühendused soole alumise osa ja naha või päraku vahel), mis esinevad kuni 28% Crohni tõvega patsientidest. Fistulitest 70-80% on keerukad, mis tähendab, et need on väga refraktoorsed konventsionaalsele ravile (antibiootikumid, immunosupressandid) ja TNF- α inhibiitoritele, 60-70% patsientidest tekib tagasilangus peale ravi lõpetamist ja ainult üksikud saavutavad pikaajalise remissiooni. Raviefekti kadumise või ravi talumatuse järel on ainukeseks ravivõimaluseks kirurgilised protseduurid: ajutine väljalülitav stoom ja proktektoomia.¹

Taotletav toimeaine on näidustatud keerukate perianaalsete fistulite kogumi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on remissioonis või kerge ägenemisega sooleseina haarav Crohni tõbi, mille korral fistulid pole piisavalt allunud vähemalt ühele tavapärasele või bioloogilisele ravile. Darvadstrotseel sisaldab kultiveeritud rasvkoe tüvirakke (eASC), millel on põletikukohtadele immunomoduleeriv ja põletikuvastane toime.

Randomiseeritud topeltpimedas kolmanda faasi uuringus (ADMIRE-CD)¹ võrreldi darvadstrotseeli platseeboga keerukate perianaalsete fistulite ravis Crohni tõvega patsientidel. Uuringusse kaasatud patsientidel pidid olema dreneeritud (tühjendatud) keerukad perianaalsed fistulid, mis ei olnud piisavalt allunud vähemalt ühele järgmistest raviviisidest: antibiootikumid (74%), immunosupressandid (78%) või TNF- α inhibiitorid (79%). Kaks nädalat enne uuringu algust käisid patsiendid fistulite ettevalmistuse visiidil, mille kestel teostati fistulikäigu küretaaž ja seton-dreeni paigaldamine, viimane eemaldati vahetult enne ravimi manustamist otse fistulisse. Uuringu ajal oli lubatud samaaegne immunosupressantide (18% patsientidest), TNF- α inhibiitorite (33%) või mõlema (28%) püsiannustes kasutamine. Efektiivsust hinnati ITT populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid), modifitseeritud ITT (mITT) populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid, kes said ravimit ja kellele teostati vähemalt üks algtaseme järgne efektiivsuse hindamine) ja

¹ Panes J et al (2016). Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. The Lancet.

protokollijärgses populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid, kes said ravimit ja kellele teostati algtaseme järgne fistuli kliiniline hindamine ja MRI). Esmase tulemusnäitaja oli kombineeritud paranemine 24. nädalal, mis määratleti kui kõigi ravitud fistulite kliiniline sulgumine ja >2 cm kogumite puudumine. Esmase tulemusnäitaja saavutas ITT populatsioonis 49,5% darvadstrotseeli patsientidest ning 34,3% platseebot saanud patsientidest, erinevus 15,2% (P=0,024), mITT populatsioonis 51,5% darvadstrotseeli patsientidest ning 35,6% platseebot saanud patsientidest, erinevus 15,8%, (P=0,021) ning protokollijärgses populatsioonis 57% darvadstrotseeli patsientidest ning 36,9% platseebot saanud patsientidest, erinevus 20,1% (P=0,010). Patsientide hulgas, kes olid enne uuringusse kaasamist saanud TNF- α inhibiitoreid ja immunosupressante, oli mITT populatsioonis esmase tulemusnäitaja saavutamise erinevus 20,0% (67% vs 47%) ning patsientide hulgas, kes olid saanud ainult TNF- α inhibiitoreid 9,7% (47% vs 38%). Uuringu ADMIRE-CD jätkuanalüüs² tuvastas, et 52. nädalaks saavutas mITT populatsioonis esmase tulemusnäitaja 56,3% darvadstrotseeli patsientidest ning 38,6% platseebot saanud patsientidest, erinevus 17,7% (P=0,010) ning protokollijärgses populatsioonis 57% darvadstrotseeli patsientidest ning 39,3% platseebot saanud patsientidest, erinevus 17,7% (P=0,021). Kõrvaltoimed esinesid 76,7% darvadstrotseeli patsientidest ja 72,5% platseebo patsientidest.

Darvadstrotseeli kasutamist pole praeguseks hetkeks käsitletud üheski ravijuhendis.

Haigekassa rahastab Crohni tõve medikamentoosseks raviks antibiootikume, immunosupressante (asatiopriin), TNF- α inhibiitoreid (infliksimumab, adalimumab) ning IL inhibiitoreid (vedolizumab, ustekinumab). Ainuke bioloogiline toimeaine, mis on näidanud kliinilise uuringu andmetel efektiivsust perianaalsete fistulite ravis on infliksimumab.³

Juhul kui medikamentoosne ravi pole aidanud on haigekassa poolt rahastatud kirurgiline ravi:

- ajutine väljalülitav stoom ehk soole ümbersuunamine, mille eesmärgiks on lasta fistulil paraneda
 - teenus 0J2105 Seedetrakti stoomi ja/või anastomoosi rajamine või likvideerimine, k.a püloromüotoomia“ hinnaga 496,24 eurot.
 - teenus 0J2213 „Laparoskoopiline seedetrakti stoomi ja/või anastomoosi rajamine või likvideerimine, k.a püloromüotoomia“ hinnaga 1097,27 eurot.
- proktektoomia ehk permanentne soole osa eemaldamine,
 - teenus 0J2120 „Jäme- ja/või pärasoole resektsioon ilma anastomoosita“ hinnaga 732,07 eurot.
 - teenus 0J2215 „Laparoskoopiline jäme- ja/või pärasoole resektsioon ilma anastomoosita“ hinnaga 1301,49 eurot.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Alofisel (darvadstrotseel) 5 miljonit rakku/ml 6ml N4 süstesuspensioon maksumuseks koos käibemaksuga ■■■ eurot. Alofiseli ühekordne annus sisaldab 120 miljonit rakku, mis on jaotatud 4 viaali. Kogu 4 viaali sisu tuleb manustada kuni

² Panes J et al (2017). Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology 154(5):1334-1342.e4.

³ Sands BE et al (2004). Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med 350: 876–85.

kahe sisemise ava ja kuni kolme välimise ava raviks. See tähendab, et annusega 120 miljonit raku on võimalik ravida kuni kolme fistuli kanalit, mis avanevad pärakuümbruse piirkonda. Alofiseli korduva manustamise efektiivsuse ja ohutuse kohta puudub praegu piisav kogemus.

Ravimi müügiloahoidja pakub ravimit järgmise riskijagamise skeemiga:



3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁴ ei soovita darvadstrotseeli kasutamist varasemalt ravitud keerukate perianaalsete fistulite raviks Crohni tõvega patsientidele. Keeldumise põhjuseks on asjaolu, et ravimiga läbi viidud kliinilises uuringus (ADMIRE-CD) saavutati darvadstrotseeliga võrdluses platseeboga ainult minimaalne kliiniline ja patsiendikeskne remissioon CPC (14,1% ehk 16 patsienti, $P=0,014$). Viimane tuvastati uuringu *post-hoc* analüüsiga, mille tulemusi pole publitseeritud. Lisaks on usaldusväärsed tulemused teada ainult üheaastase jälgimisaja kohta, mille jooksul rohkem kui 50% mõlema grupi patsientidest (50,8% vs 59,6%), kes alguses saavutasid remissiooni relapseerusid ning seetõttu on ebaselge kui kaua raviefekt kestab. Patsientide hulk, kes olid aasta möödudes veel remissioonis oli madal (27,1% vs 18,1%). Taotleja oli NICE-le esitanud pool-Markovi mudeli, mis võrdles darvadstrotseeli standardraviga ning eeldas, et esimese ühekordse manustamisega saavutatakse eluaegne kasu (40 aastane ajahorisont). Tulenevalt tõendusmaterjali puudumisest ei nõustunud NICE taotleja eeldusega, et darvadstrotseeli kasutamisega on patsientide elukvaliteet pika aja jooksul täielik või peaaegu täielik. Mudeli baasstenaarium andis ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 20 591£ (võidetud kvaliteetseid eluaastaid 1,05), esitatud mudel oli väga tundlik ekstrapoleerimise meetodi valikule, mille muutmisel (kasutatud Gompertz meetod asendati generalised gamma-ga aeg remissioonini korral ja log-normal-iga aeg relapseerumiseni korral) sai NICE ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 143 131£. NICE järeltas, et tulenevalt ebakindlast efektiivsuse andmetest on ebakindel ka ravimi kulutõhusus.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi (pool-Markovi mudeli), mis on välja töötatud esitamiseks NICE-le ning milles võrdleb darvadstrotseeli kombinatsiooni standardraviga ainult standardravi kasutamisega. Standardraviks on erinevate ravimite ja kirurgiliste protseduuride nagu seton-dreeni paigaldamise kombinatsioon. Mudel kasutab 40 aastast ajahorisonti ning selle baasstenaariumi kohaselt võidetakse darvadstrotseeli sisaldava raviga 0,68 kvaliteetset eluaastat (qaly) (13,91 vs 13,23), kuna analüüsis ei ole eeldatud raviviiside vahel erinevust suremuse osas, siis on saavutatud qaly-d seotud üksnes patsientide elukvaliteedi paranemisega. Darvadstrotseeli hinna osas eeldab taotleja, et ravivastuse saavutab ca ■■■ patsientidest ning seega on ühe ravikorra maksumus ■■■ odavam ametlikust hinnast ehk ■■■ eurot. Mudeli andmetel toob darvadstrotseeli sisaldava ravi suurem efektiivsus hilisemates tsüklites kaasa keerukate perianaalsete fistulite ravi ja jälgimise kulude

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556/resources/darvadstrocel-for-treating-complex-perianal-fistulas-in-crohns-disease-pdf-82607025232069>

vähendamise, sh invaliidistavate ja kulukamate viimase valiku kirurgiliste ravimeetodite nagu stoomi paigaldamine ja proktektoomia kasutamise vähendamise. Mudeli baasstsenaarium andis ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ■■■ eurot (arvestades 14.05.19 kursiga).

Arvestades 5% diskonteerimismääruga nii kulude kui tulude osas ja vahetades ekstrapoleerimis meetodeid sarnaselt NICE-le (generalised gamma ja log normal) sai haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ■■■ eurot (14.05.19 kursiga). Haigekassa hinnangul on ravimi darvadstrotseel kulutõhusus väga ebakindel.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Patsientide arvu prognoos põhineb Eesti Gastroenteroloogide Seltsi poolt 2018. aastal läbiviidud analüüsil, mille alusel on Eestis hetkel 5-6 patsienti, kes vastaksid darvadstrotseeli kasutamise näidustusele (keerukas perianaalne fistul, mis pole paranenud vaatamata senisele ravile, sh bioloogiliste ravimite kasutamisele). Igal aastal võiks Seltsi hinnangul lisanduda kuni 5 uut patsienti ning ühekordset kordusravi saada umbes 50% patsientidest. Samas ütleb ravimiomaduste kokkuvõtte kordusravi kohta järgmist: Alofiseli korduva manustamise efektiivsuse ja ohutuse kohta puudub praegu piisav kogemus.

Tabel 1. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ja lisakulu ravimile.

	aasta t^* 2020	aasta $t+1$ 2021	aasta $t+2$ 2022	aasta $t+3$ 2023
Uusi patsiente	6	5	5	5
Maht (kordade arv)	9	7	7	7
Kulu ametliku hinnaga (€)	■■■	■■■	■■■	■■■
Kulu eeldusega ■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Kulu eeldusega ■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Arvestades, et darvadstrotseeli kasutamine võib küll edasi lükata invasiivseid kirurgilisi protseduure, kuid ei asenda ühtegi olemasolevat teenust, võib darvadstrotseeli kulu täiel määral lisakulukuks lugeda.

Tabel 2. Patsientide hulk ning kulu invasiivsemate ravimeetoditega

	aasta <i>t</i> * 2020	aasta <i>t</i> +1 2021	aasta <i>t</i> +2 2022	aasta <i>t</i> +3 2023
Uusi patsiente	6	5	5	5
proktektoomia kulu (teenuste 0J2120 ja 0J2215 keskmine) (€)	6 100,68	5 083,90	5 083,90	5 083,90
väljalülitava stoomi kulu (teenuste 0J2105 ja 0J2213 keskmine) (€)	4 780,53	3 983,775	3 983,775	3 983,775

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 peaksid teenusele kehtima järgmised rakendustingimused:

Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle remissioonis või kerge ägenemisega sooleseina haarava Crohni tõve korral esinevate keerukate perianaalsete fistulite raviks, mis pole piisavalt allunud bioloogilisele ja immunsupresseerivale ravile. Haigekassa tasub ravi eest ■■■■

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord	
Ettepaneku esitaja	Eesti Gastroenteroloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Juhul kui immunsupresseeriva ja bioloogilise raviga pole saavutatud fistulite paranemist, siis otsesed alternatiivid darvadstrotseelile puuduvad, kuid võimalik on kasutada	

	kirurgilist ravi: proktektoomia ja ajutise väljalülitava stoomi paigaldamine.	
Kulutõhusus	Ühe kvaliteetse eluaasta maksumus varieerub vahemikus ■■■■■ eurot ehk on väga ebakindel.	
Omaosalus	Teenuste loetellu lisamise korral patsiendi poolne omaosalus puudub	
Vajadus	6 patsienti aastas	
	Ravimit manustatakse 1 kord, 50% teostatakse kordusravi	
Teenuse piirhind	■■■ eurot	
Kohaldamise tingimused	Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle remissioonis või kerge ägenemisega sooleseina haarava Crohni tõve korral esinevate keerukate perianaalsete fistulite raviks, mis pole piisavalt allunud bioloogilisele ja immunsupresseerivale ■■■ ravile. Haigekassa tasub ravi eest ■■■	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■ kuni ■■■ eurot aastas	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Taotletav ravim darvadstrotseel parandab võrreldes platseeboga Crohni tõve korral esinevate fistulite seisundit, kuid suur osa patsientidest relapseerub. Pikaajalised andmed ravimi efektiivsuse kohta puuduvad. Ravimi kulutõhusus on väga ebakindel ning kaasnev lisakulu ravikindlustuse eelarvele suur.	

6. Täiendused mai 2020. a

6.1. Uuemad tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta

Hetkel on käimas ADMIRE-CD jätkuuring⁵, mis peaks eeldatavasti lõppema 2024. a detsembris. Uuringu eesmärgiks on hinnata darvadstrotseeli ühekordse annuse pikaajalist ohutust patsientidel, kellel on diagnoositud Crohni tõbi ja sellest tingituna keerukad perianaalsed fistulid. Lisaks kogutakse jätkuuringu raames andmeid põhiuuringus saavutatud kliinilise efekti osas – hinnatakse, kui suurel osal patsientidel on põhiuuringus saavutatud kliiniline remissioon püsinud peale 104. ja 156. nädalat. Praeguseks on tuvastatud, et 104. nädalaks püsis kliiniline remissioon 56%-l darvadstrotseeli patsientidel ja 40%-l kontrollrühma patsientidel (Tabel 1) ehk peale kahe aastast jälgimisperioodi pole tulemused väga muutunud ning erinevus kahe grupi vahel on püsinud samas suurusjärgus. Andmed 156. nädala ehk 3 aasta kohta veel puuduvad.

Tabel 1. Kliiniliselt paranenud patsientide osakaal % darvadstrotseeli rühmas ja kontrollrühmas⁶.

	darvadstrotseeli rühm (darvadstrotseeli + standardravi)	kontrollrühm (platseebo+ standardravi)
24. nädal	55%	42%
52. nädal	59%	42%
104. nädal	56%	40%

Lisaks alustatakse sel aastal (eeldatav algusaeg mai 2020) IV faasi kliinilise uuringuga⁷, mille eesmärgiks on hinnata darvadstrotseeli korduva manustamise pikaajalist ohutust patsientidel, kellel on diagnoositud Crohni tõbi ja sellest tingituna keerukad perianaalsed fistulid. Samuti hinnatakse uuringu käigus ravimi kliinilist efektiivsust. Uuringusse kaasatakse 50 patsienti, kes kõik saavad ravi darvadstrotseeli süstiga fistulisse annuses 120 miljonit rakku (5 miljonit rakku/ml). Ravi on lubatud korrata ühe korra. Uuring peaks eeldatavasti lõppema 2024. a augustis.

2020. aastal avaldati väiksema ühekeskulise uuringu⁸ andmed, mille käigus hinnati 21 patsiendi, kes said luuüdist pärinevate tüvirakkudega (bmMSC) ravi aastail 2012-2014, ravitulemust neljandal ravijärgsel aastal. Patsiendid jagati nelja kohordi vahel: esimene, teine ja kolmas kohort said ravi bmMSC-ga vastavalt annuses 1×10^7 , 3×10^7 ja 9×10^7 rakku ning neljandas kohordis saadi ravi platseeboga. Jälgimisuuringust selgus, et neljandal ravijärgsel aastal oli esimeses kohordis sulgunud 63% (24. nädalal 67%) fistulitest, teises kohordis 100% (24. nädalal 83%) fistulitest ja kolmandas kohordis oli sulgunud püsivalt 43% (24. nädalal 29%) fistulitest. Samas platseebo ravil olnud patsientidel olid kõik fistulid jälle avatud (24. nädalal 33% fistulitest suletud). Patsientidel, kellel perianaalsed fistulid olid sulgunud 24. nädalalaks, püsisid fistulid suletuna ka neljandal ravijärgsel aastal. Patsientidel, kellel fistulid püsisid, olid MRI uuringul fistuli traktid

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04075825>

⁶ Alofisel SPC: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_et.pdf

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04118088?term=darvadstrocel&draw=2&rank=1>

⁸ Barnhoom M.C. et al. (2020). Long-term evaluation of allogenic bone marrow-derived mesenchymal stromal cell therapy for Crohn's disease perianal fistulas. Journal of Crohn's and Colitis, 14:64-70.

oluliselt väiksemad. Autorid järeldasid, et allogeenne bmMSC ravi on pikajaliselt efektiivne ja ohutu. Samas leiab haigekassa, et uuringus osalejate arv on väga väike ning tegemist ei ole mitmekeskuselise, randomiseeritud ja kontrollitud kliinilise uuringuga. Seetõttu on saadud tulemuste laiendamine suuremale patsientide populatsioonile ebakindel.

Taotleja märkis oma uues pöördumises, et 2020. a märtsis peaksid ilmuma ka INSPECT retrospektiivse uuringu (*A retrospective chart review study evaluatiNg the longer-term effectiveness of darvadstrocel in PatiEnts who CompleTed ADMIRE-CD*) tulemused, kuid hetkel neid veel avaldatud pole.

6.2. Darvadstrotsel ravijuhistes

2019. aastal lisati allogeensete rasvkoest pärinevate tüvirakkude kasutamine ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) Crohni tõve kirurgilise ravi juhendisse⁹. Seda käsitletakse punktis 1.7., mis ütleb, et allogeensete rasvkoest pärinevate tüvirakkude kasutamine võib olla Crohni patsientidele perianaalsete fistulite raviks efektiivne ja ohutu (tõenduspõhisuse tase EL2).

Tabel 2. ECCO tõenduspõhisuse taseme kirjeldused.

	Kirjeldus
EL1	Tõendid süstemaatilise ülevaatest või randomiseeritud kontrollitud uuringute meta-analüüsist või kolmest või enamast kõrge kvaliteediga randomiseeritud kontrollitud kliinilisest uuringust, millel on sarnased tulemused.
EL2	Tõendid vähemalt ühest hästikavandatud randomiseeritud kontrollitud uuringust (näiteks ulatuslik mitmes keskuses läbi viidud uuring).
EL3	Tõendid hästikavandatud randomiseerimata kontrollitud uuringutest.
EL4	Tõendid hästikavandatud juhtumikontrolli uuring või kohordiuuring.

Kõigil ülejäänud ravijuhendis kirjeldatud kirurgilistele ravimeetoditel on tõenduspõhisuse tase kas EL3 (fistuli kork) või EL4 (fibriinliim, fistuli sisemise ava katmine limaskestalapiga, fistuli trakti ligeerimine).

Haigekassa rohkem ravijuhiseid, mis käsitleksid darvadstrotseli kasutamist Chroni tõve ravis, ei leidnud.

Taotleja leiab, et ECCO juhised on aluseks paljudele teistele ravijuhistele (sh riiklikele ravijuhistele), ning seetõttu võib 2020. aastal oodata darvadstrotseli lülitamist ka teistesse ravijuhistesse.

⁹Adamina M. et al. (2020). Journal of Crohn's and Colitis, 14:155-168. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz18