

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord
<b>Taotluse number</b>	1353
<b>Kuupäev</b>	05.2019, täiendatud 05.2020 ja 05.2021 ja 09.2022

### 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- $\alpha$  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.<sup>1</sup>

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)<sup>1</sup> 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- $\alpha$  inhibiitorid (79%). Kaks nädalat enne uuringu algust käisid patsiendid fistulite ettevalmistuse visiidil, mille kestel teostati fistulikäigu küretaž ja seton-dreeni paigaldamine, viimane eemaldati vahetult enne ravimi manustamist otse fistulisse. Uuringu ajal oli lubatud samaaegne immunosupressantide (18% patsientidest), TNF- $\alpha$  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

<sup>1</sup> 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- $\alpha$  inhibiitoreid ja immunosupressante, oli mITT populatsioonis esmase tulemusnäitaja saavutamise erinevus 20,0% (67% vs 47%) ning patsientide hulgas, kes olid saanud ainult TNF- $\alpha$  inhibiitoreid 9,7% (47% vs 38%). Uuringu ADMIRE-CD jätkuanalüüs<sup>2</sup> 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 medikamentoosiks raviks antibiootikume, immunosupressante (asatiopriin), TNF- $\alpha$  inhibiitoreid (infliximab, adalimumab) ning IL inhibiitoreid (vedolizumab, ustekinumab). Ainuke bioloogiline toimeaine, mis on näidanud kliinilise uuringu andmetel efektiivsust perianaalsete fistulite ravis on infliximab.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> 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.

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

sisaldab 120 miljonit rakku, mis on jaotatud 4 viaali. Kogu 4 viaali sisu tuleb manustada kuni kahe sisemise ava ja kuni kolme välimise ava raviks. See tähendab, et annusega 120 miljonit rakku on võimalik ravida kuni kolme fistuli kanalit, mis avanevad pärakuümbruse piirkonda. Alofiseli korduva manustamise efektiivsuse ja ohutuse kohta puudub praegu piisav kogemus.

Ravimi müügilohoidja pakub ravimit järgmise riskijagamise skeemiga:



### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)<sup>4</sup> 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 järeldas, 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 suuremuse 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

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

hilisemates tsüklites kaasa keerukate perianaalsete fistulite ravi ja jälgimise kulude vähenemise, sh invaliidistavate ja kulukamate viimase valiku kirurgiliste ravimeetodite nagu stoomi paigaldamine ja proktektoomia kasutamise vähenemise. 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 <i>t</i> * 2020	aasta <i>t</i> +1 2021	aasta <i>t</i> +2 2022	aasta <i>t</i> +3 2023
<b>Uusi patsiente</b>	6	5	5	5
<b>Maht (kordade arv)</b>	9	7	7	7
<b>Kulu ■■■ (€)</b>	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Kulu eeldusega, et ■■■ (€)</b>	■■■	■■■	■■■	■■■
<b>Kulu eeldusega, et ■■■ (€)</b>	■■■	■■■	■■■	■■■

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
<b>Uusi patsiente</b>	6	5	5	5
<b>proktektoomia kulu (teenuste 0J2120 ja 0J2215 keskmine) (€)</b>	6 100,68	5 083,90	5 083,90	5 083,90
<b>väljalülitava stoomi kulu (teenuste 0J2105 ja 0J2213 keskmine) (€)</b>	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
<b>Teenuse nimetus</b>	Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Gastroenteroloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	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.	
<b>Kulutõhusus</b>	Ühe kvaliteetse eluaasta maksumus varieerub vahemikus ■■■ - ■■■ eurot ehk on väga ebakindel.	
<b>Omaosalus</b>	Teenuste loetellu lisamise korral patsiendi poolne omaosalus puudub	
<b>Vajadus</b>	6 patsienti aastas	
	Ravimit manustatakse 1 kord, 50% teostatakse kordusravi	
<b>Teenuse piirhind</b>	■■■ eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	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 juhul kui ■■■.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	■■■ kuni ■■■ eurot aastas	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	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 jätkuuring<sup>5</sup>, 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 piiratud arvul patsientide jälgimisel tuvastatud, et 104. nädalaks püsis kliiniline remissioon 56%-l darvadstrotseeli patsientidel ja 40%-l kontrollrühma patsientidel (Tabel 1) ehk erinevus kahe grupi vahel püsis samas suurusjärgus. Andmed 156. nädala ehk 3 aasta kohta veel puuduvad. Samuti puuduvad 156. nädala andmed kombineeritud paranemise kohta, mis oli ADMIRE-CD uuringu esmaseks tulemusnäitajaks.

**Tabel 1. Kliiniliselt paranenud patsientide osakaal % darvadstrotseeli rühmas ja kontrollrühmas<sup>6</sup>.**

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

\*piiratud patsientide arv

Lisaks alustatakse sel aastal (eeldatav algusaeg mai 2020) IV faasi kliinilise uuringuga<sup>7</sup>, 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 ühekeskuselise uuringu<sup>8</sup> 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  $1 \times 10^7$ ,  $3 \times 10^7$  ja  $9 \times 10^7$  rakku ning neljandas kohordis saadi ravi platseeboga. 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

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

<sup>6</sup> Alofisel SPC: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alofisel-epar-product-information_et.pdf)

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

<sup>8</sup> 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.

perianaalsed fistulid olid sulgunud 24. nädalalaks, püsisid fistulid suletuna ka neljandal ravijärgsel aastal. Patsientidel, kellel fistulid püsisid, olid MRI uuringul fistuli traktid 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 on ühekeskulise 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. Darvadstrocel ravijuhistes

2019. aastal lisati allogeensete rasvkoest pärinevate tüvirakkude kasutamine ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) Crohni tõve kirurgilise ravi juhendisse<sup>9</sup>. 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
<b>EL1</b>	Tõendid süstemaatilistest ülevaatest või randomiseeritud kontrollitud uuringute meta-analüüsist või kolmest või enamast kõrge kvaliteediga randomiseeritud kontrollitud kliinilisest uuringust, millel on sarnased tulemused.
<b>EL2</b>	Tõendid vähemalt ühest hästikavandatud randomiseeritud kontrollitud uuringust (näiteks ulatuslik mitmes keskuses läbi viidud uuring).
<b>EL3</b>	Tõendid hästikavandatud randomiseerimata kontrollitud uuringutest.
<b>EL4</b>	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 darvadstroceli 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 darvadstroceli lülitamist ka teistesse ravijuhistesse.

<sup>9</sup>Adamina M. et al. (2020). ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14:155-168. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz18



## 7. Täiendused mai 2021. a

### 7.1. Uuemad tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse kohta

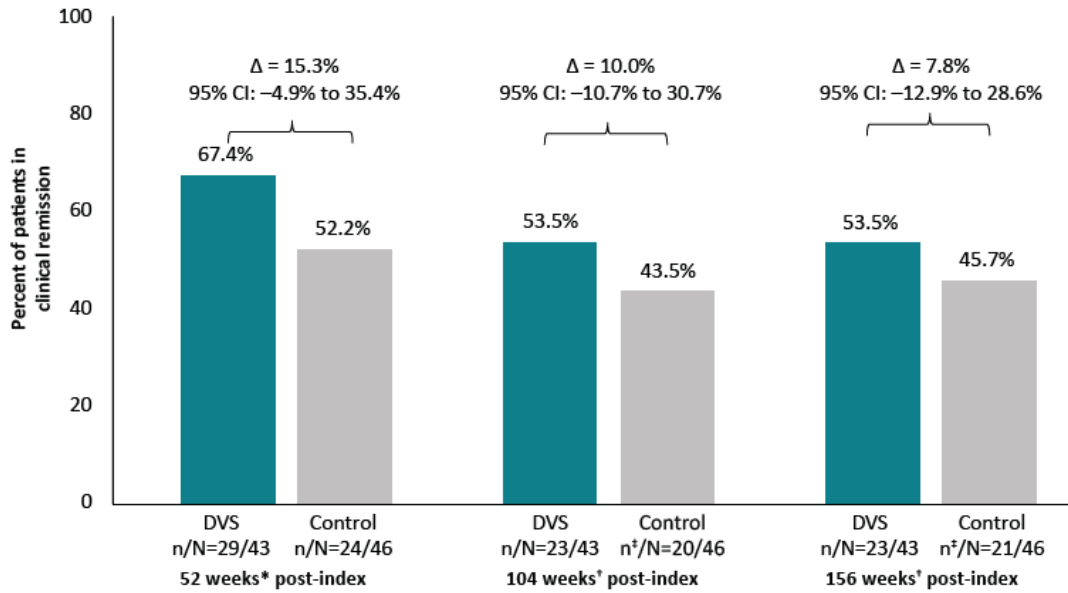
Ravimi müügiloahoidja esitas haigekassale mitmekesuselise retrospektiivse haiguslugudel põhineva uuringu INSPECT tulemused (tulemusi ei ole publitseeritud, esitatud on posterettekannet). Uuring viidi läbi seitsmes Euroopa riigis ja Iisraelis ning selle eesmärgiks oli koguda ADMIRE-CD uuringu lõpetamise järgselt 2-aasta vältel patsientide jälgimisandmed päriselu keskkonnas, et hinnata darvadstrotseeli (DVS) pikaajalist efektiivsust patsientidel, kes läbisid ADMIRE-CD uuringu vähemalt 52 nädalat. Patsiente, kes püsisid ADMIRE-CD uuringus vähemalt 52 nädalat, oli kokku 131. Nendest valiti uuringusse 117 patsienti (14 patsienti ei kaasatud, sest keskused ei soovinud uuringus osaleda), kuid lõplikult erinevatel põhjustel osales uuringus 89 patsienti (DVS rühmas 43 patsienti ja kontrollrühmas 46 patsienti). Müügiloahoidja sõnul olid INSPECT uuringusse kaasatud patsiendid võrreldavad ADMIRE-CD DVS ja kontrollrühma patsientide sotsiaaldemograafiliste näitajate poolest (vanus, sugu, haiguse kestvus, keskmine PDAI (*Pemphigus Disease Area Index*), fistulitraktide arv indekskõlastusel). Peamised erinevused kahe uuringu vahel olid müügiloahoidja sõnul järgmised:

- INSPECT uuringus oli mitmekanaliliste fistulite esinemine ja perianaalse fistuliseeriva haiguse kestus DVS rühmas arvuliselt suuremad kui kontrollrühmas;
- INSPECT uuringusse kaasatud patsientidel oli keskmine CDAI (*Crohn's Disease Activity Index*) madalam, kui ADMIRE-CD patsientidel;
- INSPECT uuringus kasutasid 86% DVS-i ja 72% kontrollrühma patsiente anti-TNF-e (+/- immuunosupressandid) võrreldes vastavalt 77% ja 65% ADMIRE-CD uuringu patsientidega.

Uuringu tulemused näitasid (joonis 1), et 52. nädalal oli kliinilises remissioonis 67,4% DVS patsientidest ja 52,2% kontrollrühma patsientidest (erinevus 15,3%, 95% UV –4,9% kuni 35,4%), 104. nädalal (2 aastat) oli kliinilises remissioonis vastavalt 53,5% ja 43,5% patsientidest (erinevus 10%, 95% UV –10,7% kuni 30,7%) ja 156. nädalal (3 aastat) oli kliinilises remissioonis vastavalt 53,5% ja 45,7% patsientidest (erinevus 7,8%, 95% UV –12,9% kuni 28,6%) (joonis 1). Tulemustest nähtub, et kõikidel ajahetkedel oli kliiniline remissioon DVS rühmas kõrgem, kuid aja jooksul erinevus kahe grupi vahel siiski vähenes – kolmandaks aastaks oli erinevus ainult ca 8%. Posterettekandest pole võimalik välja lugeda, kas erinevused kahe grupi vahel olid statistiliselt olulised. Välja on toodud laiad usalduspiirid, mistõttu tuleb suhtuda tulemustesse suure ettevaatlikkusega.

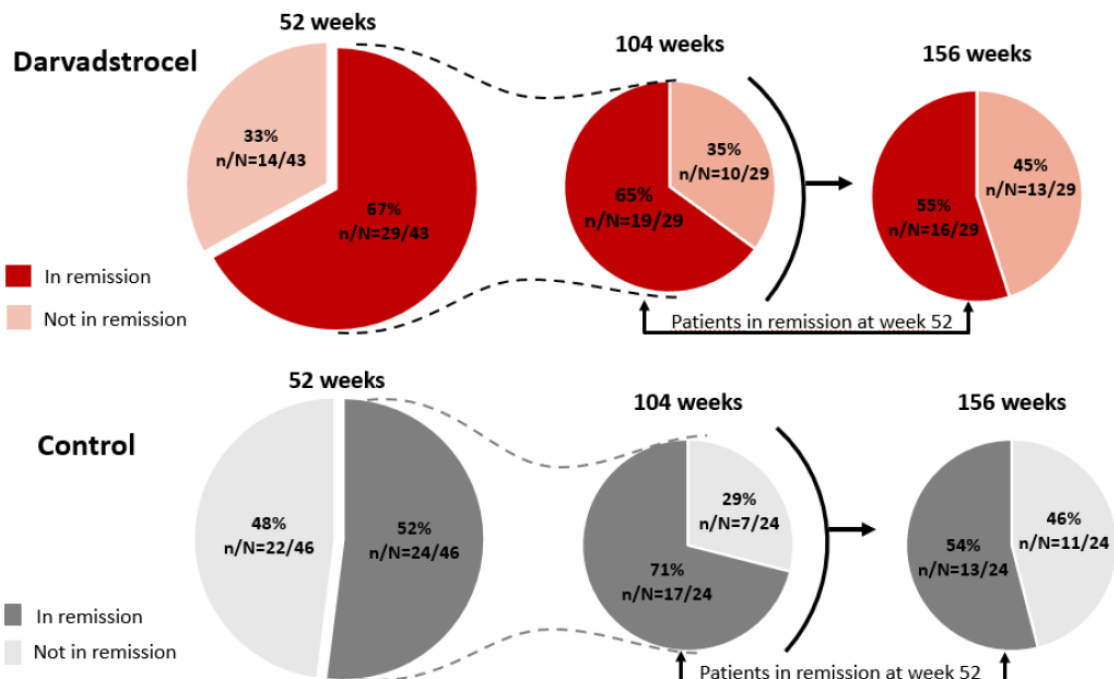
Nendest DVS või kontrollrühma patsientidest, kes olid 52. nädalal kliinilises remissioonis, püsis remissioonis 104. nädalal vastavalt 65% ja 71% patsientidel ning 156. nädalal vastavalt 55% ja 54% patsientidel (joonis 2). Tulemustest nähtub, et püsiva remissiooni osas ei ole kahe grupi vahel erinevusi – nii DVS kui ka kontrollrühmas püsis remissioonis kolmanda aastani ca 55% patsientidel, kes olid 52. nädalaks remissiooni saavutanud (joonis 2).

**Joonis 1.** Kliiniline remissioon pärast darvadstrotseeli manustamist.



\*Data from ADMIRE-CD trial; †includes data from INSPECT and ADMIRE-CD trial (for those who were in the trial for 104 weeks); ‡n in the control group varies between time points 104 and 156 weeks as the visit window for one specific patient did not fall within the 104-week time point as pre-specified in the study protocol. Index is defined as treatment administration (DVS or placebo) at ADMIRE-CD initiation. CI, confidence interval.

**Joonis 2.** Püsiva remissiooni esinemine DVSi ja kontrollrühmas.





### Joonis 5. Erilise huvi all olevate kõrvaltoimete esinemine.

Incidences of AEs during chart review period	DVS n=43*	Control n=46*
Proportion of patients experiencing <u>tumourigenicity</u> , n (%)	1 (2.3%)	1 (2.2%)
Proportion of patients by number of tumourigenicity events, n (%)		
0	42 (97.7%)	45 (97.8%)
1	1 (2.3%)	1 (2.2%)
>1	0	0

- **DVS group:** 1 benign event (recorded as resolved, not product related)
- **Control group:** 1 malignant tumour (epidermoid carcinoma, recorded as non-resolved)
  
- There were no reports on events related to ectopic tissue formation

Kokkuvõtvalt näitasid INSPECT uuringu tulemused, et kolme aasta jooksul saavutab kliinilise remissiooni darvadstrotseeli rühmas rohkem patsiente kui kontrollrühmas. Samas aastatega efekti erinevus kahe rühma vahel väheneb ning kolmandaks aastaks on see juba poole võrra väiksem (15,3% → 7,8%). Patsientide osakaal, kelle 52. nädalaks saavutatud kliiniline remissioon püsis 156. nädalani (ehk kolm aastat) oli mõlemas rühmas sarnane – DVS rühmas vastavalt 55% ja kontrollrühmas 54%. Seega võib öelda, et remissiooni püsivuse osas kaks gruppi omavahel ei erinenud. Samuti ei erinenud rühmade vahel aeg varem ravitud fistuli esmase ägenemiseni ning erilise huvi all olevad kõrvaltoimed. Küll aga erines patsientide osakaal, kelle ADMIRE-CD uuringus ravitud fistul uuesti ägenes. Uuringust selgus, et darvadstrotseeli rühmas oli neid patsiente rohkem. Samas kirurgilist sekkumist vajasis suuremal määral kontrollrühma patsiendid.

Kuigi INSPECT uuring on esimene uuring, mis näitab darvadstrotseeli kasutamise pikaajalist efektiivsust keeruliste perianaalsete fistulite ravis, on haigekassa hinnangul uuringul ka mitmeid puuduseid, mistõttu tuleb saadud andmeid käsitleda ettevaatlikkusega. Esiteks võeti andmed uuringusse tagasivaatavalt patsientide haiguslugudest. Kuna haiguslugude täitmine võib kohati olla piiratud, ei pruugi uuringusse kaasatud patsientide andmed anda kogu ülevaadet nende seisundist. Selle puuduse toovad välja ka posterettekande koostajad. Teiseks puuduseks on uuringu väike valim. ADMIRE-CD uuringu lõpetas 131 patsienti, kuid INSPECT uuringus osales nendest vaid 68% ehk 89 patsienti. Lisaks on INSPECT uuringu tulemused veel publitseerimata. Posterttekande koostajad tõid puudusena välja ka asjaolu, et teiste segavate tegurite mõju tulemustele pole hinnatud. Seega on vajadus usaldusväärsema publitseeritud prospektiivse uuringu järele. ADMIRE-CD jätkuuring<sup>5</sup>, mille eesmärgiks on hinnata darvadstrotseeli ühekordse annuse pikaajalise kasutamise ohutust ja efektiivsust keeruliste perianaalsete fistulite ravis, on veel pooleli ning kombineeritud ja kliinilise paranemise 3 aasta jälgimisaja andmeid pole veel publitseeritud. (eeldatavasti lõpeb uuring 2024. a detsembris). Lisaks puudub jätkuvalt teadmine, kas korduv Alofiseli kasutamine on ohutu ja efektiivne.

## 8. Täiendused september 2022. a

2021. a viidi Lääne-Tallinna Keskhaiglas (LTKH) läbi kaks operatsiooni, kus patsiendilt võeti kõhurasva, mis süstiti tema fistulikäigu ümbrusesse. Haigekassa pöördus taotleja poole, et välja selgitada, kas taoline operatsioon võiks olla alternatiiviks Alofisele kasutamisele ning mis on selle sekkumise tõenduspõhised andmed ja maksumus. Taotleja sõnul on antud sekkumine ja Alofisele kasutamine erinev. Ravim Alofisel sisaldab inimese allogeenseid ehk doonorilt pärinevaid rasvkoest pärinevaid tüvirakke. Operatsioonil on tegemist aga autoloogsete rasvarakkude kasutamisega. Taotleja sõnul erinevad sekkumised ka tõenduspõhisuse poolest. Alofisele kasutamist on uuritud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises kliinilises uuringus ADMIRE-CD, kus osales kokku 212 patsienti. Autoloogsete tüvirakkude kasutamist on uuritud ühekeskuselises pilootuuringus 12 Crohni tõve patsiendil ja ühes 10 patsienti kaasavas jälgimisuuringus kolme aasta jooksul. ECCO Crohni tõve ravijuhises<sup>9</sup> on allogeensete rasvkoest pärinevate tüvirakkude kasutamisel märgitud tõenduspõhisuse tasemeks EL2, autoloogsete tüvirakkude kasutamise korral on see EL4. Kuigi ka autoloogsete tüvirakkude kasutamist peetakse perianaalsete fistulite ravis ohutuks ja tõenäoliselt efektiivseks, on vajadus suuremate prospektiivsete uuringute järele. Uuringuid, mis võrdleksid omavahel autoloogsete ja allogeensete tüvirakkude kasutamist perianaalsete fistulite ravis teostatud ei ole. Taotleja ei osanud kommenteerida, milline on LTKH viidud operatsioonide maksumus ning kuidas need sekkumised on patsientidele mõjunud. Haigekassa pöördus seetõttu operatsioone läbi viinud LTKH kirurgide poole, et välja selgitada, millised olid sekkumise ravitulemused ja ligikaudne maksumus, kuid korduval pöördumisel vastust ei saadud.

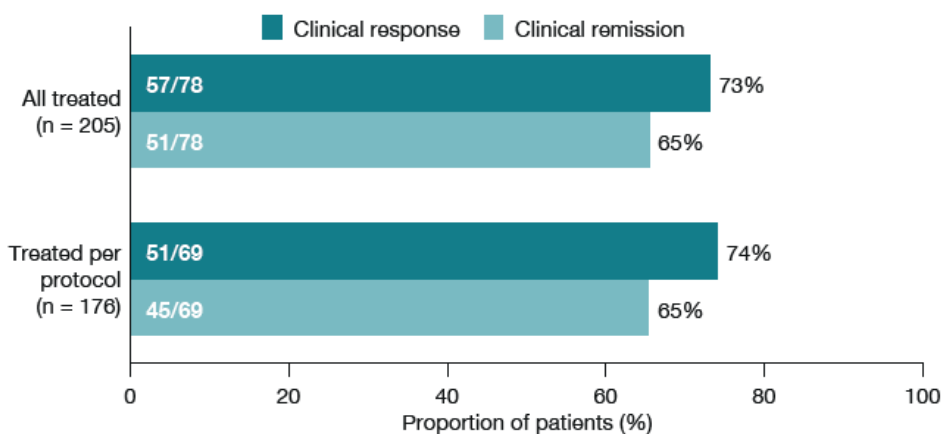
29.08.2022 esitas ravimi müügiloo hoidja haigekassale lisamaterjalid Alofisele efektiivsuse osas. Esiteks esitati publitseeritud retrospektiivse INSPECT uuringu tulemused<sup>10</sup>, mida haigekassa hindas esmakordselt posterettekande põhjal 2021. a. Uuring viidi läbi tagasivaatavalt seitsmes Euroopa riigis, mille eesmärgiks oli hinnata darvadstrotseeli (DVS) pikaajalist efektiivsust patsientidel, kes osalesid ADMIRE-CD uuringus vähemalt 52 nädalat. Neid patsiente oli kokku 131, kuid INSPECT uuringus oli nõus osalema 89 patsienti ehk ca 68% patsientidest. Leiti, et erinevus kliinilises remissioonis (kõigi ravitud fistulite kliiniline sulgumine) oli 52. nädalal DVS ja kontrollrühma patsientide vahel 15,3% (95% UV -4,9% kuni 35,4%), 104. nädalal 10% (95% UV -10,7% kuni 30,7%) ja 156. nädalal 7,8% (95% UV -12,9% kuni 28,6%). Nendest DVS või kontrollrühma patsientidest, kes olid 52. nädalal kliinilises remissioonis, püsis remissioon 104. nädalal vastavalt 65,5% ja 70,8% patsientidel (erinevus 5,3%; 95% UV -30,4-19,8%) ning 156. nädalal vastavalt 55,2% ja 54,2% (erinevus 1%; UV 95% -25,9-27,9%) patsientidel. Laiade usaldusvahemike tõttu on saadud tulemused väga ebakindlad. Patsientide osakaal, kelle ravitud fistul ägenes uuesti 156. nädalaks, DVS ja kontrollrühma vahel ei erinenud. Samuti ei erinenud rühmade vahel aeg ravitud fistuli esmase ägenemiseni. Patsientide osakaal, kellel tekkis 156 nädalaks uus fistul või selle ägenemine, oli DVS rühmas 25,6% ja kontrollrühmas 21,7% (erinevus 3,83%; 95% UV -13,8-21,5%). Ka see tulemus jääb väga laia usaldusvahemiku tõttu ebakindlaks. Kuigi uuringu tulemused on tänaseks publitseeritud, on uuringul haigekassa hinnangul endiselt palju kitsaskohti, näiteks väike patsientide osalusprotsent (ainult 66%), laiad usaldusvahemikud ning retrospektiivne lähenemine.

---

<sup>10</sup> Panes et al. (2022). INSPECT: A Retrospective Study to Evaluate Long-term Effectiveness and Safety of Darvadstrocel in Patients With Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated in the ADMIRE-CD Trial. Inflammatory Bowel Diseases, izab361, <https://doi.org/10.1093/ibd/izab361>

Teisena esitati posterettekannet INSPIRE uuringust, mida tutvustati ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) 2022. a veebruari konverentsil. Tegemist oli 6-kuulise turustamisjärgse vaatlusregistri vaheanalüüsiga darvadstrotseeli tõhususe ja ohutuse kohta Crohni tõve ja keeruliste perianaalsete fistulitega patsientidel. Poster kirjeldab INSPIRE registri esimest vaheanalüüsi darvadstrotseeli kliinilisest efektiivsusest ja ohutusest jälgimisandmete põhjal 6 kuud peale ravi ühekordset manustamist. Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks on kliinilise vastuse ja kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal kahes kohordis: kõik ravitud patsiendid (AT) ja protokollijärgne populatsioon (PP). 2021 a. septembri seisuga oli registrisse kaasatud 230 patsienti 49 keskusest 16 riigist, kellest 205-l olid algtasemel täielikud raviandmed olemas ning kaasati kohorti AT. Nendest omakorda 176 patsienti kaasati kohorti PP. Käesoleva 6 kuu vaheanalüüsiks olid 92 AT kohordi ja 69 PP kohordi patsienti läbinud kuuenda kuu kliinilise läbivaatuse. Nendest vastavalt 84,7% ja 100% olid andmed olemas kõigi kliinilise ravi hindamise kriteeriumitele. Kliinilist ravivastust ja remissiooni täheldati enamikel patsientidel ning osakaalud olid kohortide vahel sarnased:

**Figure 3. Clinical response and remission outcomes at 6 months after a single administration of DVS.**



Vaheanalüüsil hinnati ka darvadstrotseeli ohutust. Vähemalt ühte kõrvaltoimet täheldati 20% patsientidel AT kohordis, millest enamik olid kerged või möödudakad ning 73,2% kõrvaltoimetest peeti darvadstrotseeliga mitteseotuks. Ühte või mitut kõrvaltoimet koges 9,3% patsientidest, millest enamikku (73,7%) peeti darvadstrotseeliga mitteseotuks. Teavitati ühest raskest kõrvaltoimest, mida peeti darvadstrotseel raviga mitteseotuks (rinnavähi lümfisõlmede metastaasid). Uuringu läbiviijad järeldasid, et INSPIRE vaheanalüüsi tulemused on kooskõlas ADMIRE-CD uuringu tulemustega. Samas toovad nad välja, et tulemustesse tuleks suhtuda ettevaatlikkusega, kuna analüüs viidi läbi väiksel arvul patsientidel. Haigekassa hinnangul on üheks uuringu puuduseks ka võrdlusrühma puudumine. Lisaks on uuring veel pooleli ning posterettekande tulemused pole publikseeritud.

Kolmas uuring hindas darvadstrotseeli kasutamist ühes keskuses<sup>11</sup>. Tegemist oli retrospektiivse uuringuga, milles osales 12 patsienti. Kõikidel patsientidel pidi olema vähemalt üks kompleksne fistul. Peale keskmist jälgimisaega 14,3 kuud (3-30 kuud) toimus 66,7% patsientidest fistuli

<sup>11</sup> Schwandner O. (2021). Stem cell injection for complex anal fistula in Crohn's disease: A single-center experience. *World Journal of Gastroenterology*, 27(24): 3643-3653.

paranemine, 24 kuuks oli paranemise määr 50%. Aeg fistuli paranemiseni oli keskmiselt 12 nädalat (6-30 nädalat). Jälgimisaja jooksul vajas 4 patsienti (33,3%) perianaalse abstsessi tõttu uut operatsiooni. Uuringu puudusteks peeti väikest valimit ja retrospektiivset lähenemist. Haigekassa hinnangul on uuringu puudusteks ka võrdlusrühma puudumine.

Viimane esitatud uuring käsitles darvadstrotseeli kasutamist 11 Chroni tõve ja fistuliga patsiendil<sup>12</sup>. Tegemist oli juhtumipõhise uuringuga (*case study*). Kõiki patsiente oli viimase 6 kuu jooksul ravitud TNF-alfa inhibiitoriga, kuid ilma efektita. Peale keskmist jälgimisaega 41,5 nädalat toimus 72,7% patsientidest fistuli täielik paranemine, kolmel patsiendil ravi darvadstrotseeliga ebaõnnestus. 4-6 kuud peale operatsiooni püsis fistul suletuna pooltel patsientidel, neljal patsiendil tekkis perianaalne abstess. Haigekassa hinnangul on uuringu puudusteks väike patsientide arv, võrdlusrühma puudumine ning lühike jälgimisaeg.

Kuna ADMIRE-CD jätkuuringu<sup>5</sup> tulemusi pole veel avaldatud, puudub haigekassal jätkuvalt tugev teadmine, milline on darvadstrotseeli pikaajaline efekt perianaalsete fistulite ravis. Samuti pole teada darvadstrotseeli korduvmanustamise efektiivsus. Kuigi INSPECT uuring on esimene uuring, mis näitab darvadstrotseeli kasutamise pikaajalist efektiivsust keeruliste perianaalsete fistulite ravis võrrelduna standardraviga, on uuringu puudusteks retrospektiivne sekkumine, väike patsientide osalusprotsent (ainult 68% ADMIRE-CD uuringus osalejatest) ja tulemuste laiad usaldusvahemikud. Viimase tõttu on väga keeruline hinnata, kas ja kui suur on darvadstrotseeli kasutamisega kaasnev pikaajaline kasu võrrelduna fistulite tavapärase käsitlusega.

---

<sup>12</sup> Cabalzar-Wondberg D. et al. (2021). Allogeneic expanded adipose-derived mesenchymal stem cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: A case series. *Colorectal Disease*, 23:1444-1450.