

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Gastroenteroloogide Selts
Postiaadress	L.Puusepa 6, Tartu 51014
Telefoni- ja faksinumber	Tel. 7 318 658, 5331 8658
E-posti aadress	riina.salupere@kliinikum.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Riina Salupere, kontaktandmed vt eespoolt

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitoriga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	343R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitori või $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur (Kehtiv sõnastus: Bioloogiline ravi TNF alfa inhibiitoriga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur)
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input checked="" type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
3. Tõendus põhisisus ja näidustused	

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks

Crohni tõbi ja haavandiline koliit on kroonilised soolehaigused, mille kohta kasutatakse sageli ka ühendterminit põletikuline soolehaigus. Põletikulise soolehaiguse tavalisteks sümptomiteks on vereeritusega kõhulahtisus, kõhuvalu ja jõuetus (1). Vaatamata sarnastele sümptomitele on kahe antud haiguse korral ka olulisi erinevusi: haavandiline koliit piirdub jämesoolega (kas ühe osa või terve jämesoolega), samas kui Crohni tõbi võib tabada põhimõtteliselt mistahes sooltrakti osa. Haavandilise koliidi korral piirdub põletik limaskestaga, Crohni tõve korral on põletikust haaratud kogu soolesein. Mõlema haiguse tekkepõhjus ei ole selge, aga selles etendavad olulist osa autoimmuunsed mehhanismid ja pärilikkusfaktorid. Haavandilise koliidi ravis kasutatakse eelkõige mesalasiini, glükokortikoide ja tuumori nekroosi faktori (TNF) alfa inhibiitoreid (1). Crohni tõve raviks kasutatakse glükokortikoide, immunosupressante (asatiopriin, merkaptopuriin, metotreksaat) ja TNF alfa inhibiitoreid (2).

Antud taotluse kontekstis on keskendunud eelkõige patsientide populatsioonile, kellel on näidustatud ravi TNF alfa inhibiitoriga. Täpsed tingimused TNF alfa inhibiitorite kasutamiseks Eestis on ära toodud Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus (3). Taotluse eesmärgiks on laiendada antud patsientide ravivõimalust ka uue bioloogilise ravimiga, milleks on vedolizumab. Vaatamata kõrgele efektiivsusele on TNF alfa inhibiitorite kasutamisel patsientidel antud ravimite toimetehhanismist tulenevalt risk raskete infektsioonide tekkeks, samuti on igasuguste bioloogiliste ravimite korral kirjeldatud nii primaarset efektiivsuse puudumist kui ka esialgse tõhusa ravi efektiivsuse järk-järgulist vähenemist aja jooksul. Viimase tekkes on oluline roll ravimi vastastel neutraliseerivatel antikehadel (1, 2). Seetõttu on ka Eestis kliiniline vajadus uute bioloogiliste ravimite järele Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidel. Siinjuures on oluline märkida, et vedolizumabi kliinilistesse uuringutesse kaasati protokolliga kohaselt kuni 50% patsiente, kellel varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli osutunud ebaefektiivseks. Seega on vedolizumabi efektiivsus tõendatud kliiniliselt „raskemas“ haigete populatsioonis kui Eestis kasutusel olevatel TNF alfa inhibiitoritel infliksimabil ja adalimumabil.

Vedolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis tunneb spetsiifiliselt ära tsirkuleerivate B- ja T-lümfotsüütide pinnal leiduva glükoproteiini $\alpha 4\beta 7$ integriini. Viimane reguleerib koostöös limaskesta adhesioonimolekuliga MAdCAM-1 leukotsüütide migratsiooni põletikulisel soolekoesse. Nimetatud molekulaarse mehhanismi vahendusel vähendab vedolizumab soolepõletiku aktiivsust Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral (1, 2). Vedolizumabi eeliseks antud haiguste ravis võrreldes TNF alfa inhibiitoritega võib pidada selle soolespetsiifilist toimet: erinevalt TNF alfa inhibiitoritest puudub vedolizumabil toime süsteemsele põletikule nagu see esineb näiteks reumaatiliste haiguste korral. Vedolizumab on oma toimetehhanismilt mõnevõrra sarnane natalizumabile ($\alpha 1\beta 7$ ja $\alpha 4\beta 7$ integriini inhibiitor), mida kasutatakse eelkõige *sclerosis multiplex*'i ravis (Ameerika Ühendriikides ka Crohni 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 soolespetsiifilisest toimetehhanismist tulenevalt vaatamata küllalt suurele kasutamiskogemusele (>2700 patsienti, kes on saanud vähemalt ühe annuse vedolizumabi ja >800 patsienti, kes on saanud vedolizumabi ≥ 2 aasta vältel), seni kirjeldatud (1, 4).

Vedolizumab kasutamist haavandilise koliidi ja Crohni tõve remissiooni saavutamisel ja säilitusravis on hinnatud identse ülesehitusega integreeritud kliinilistes uuringutes – GEMINI-1 (1) ja GEMINI-2 (2) – mida on lähemalt käsitletud taotluse punktis 3.2.

3.2. teenuse tõendus põhjus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes

Haavandiline koliit

Vedolizumabi efektiivsust ja ohutust haavandilise koliidi remissiooni saavutamisel (induktsioonravis) ja säilitusravis on hinnatud kahes integreeritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebkontrolliga uuringus GEMINI-1 (1).

Induktsioonravi uuringus said 374 aktiivse haavandilise koliidiga patsienti nädalatel 0, 2 ja 6 intravenoosselt kas 300 mg vedolizumabi (kohort 1) või platseebot. Induktsioonravi efektiivsuse hindamine toimus nädalal 6. Esmane tulemusnäitaja induktsioonravi uuringus oli kliiniline ravivastus (määratletud kui Mayo kliiniku üldskoori vähenemine vähemalt 3 punkti ja langus vähemalt 30% võrreldes algtaasemega). Teisesteks tulemusnäitajateks olid kliiniline remissioon (määratletud kui Mayo kliiniku üldskoor ≤ 2 ja mitte ükski alamskoor >1) ja limaskesta paranemine (määratletud kui Mayo kliiniku endoskoopiline alamskoor 0 või 1).

Patsientide demograafilised andmed olid uuringurühmade sarnased. GEMINI-1 uuringusse kaasati ka patsiendid, kelle varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli ebaõnnestunud: platseeborühmas oli selliseid haigeid 42% ja vedolizumabi ühendgrupis (kohort 1 ja kohort 2, vt allpoolt) 41%. Induktsioonravi tulemused nädalal 6 on esitatud allolevas tabelis:

Tulemusnäitaja	Platseebo (n=149)	Vedolizumab (n=225)	Ravirühmade erinevus %-des (95% CI)	p-väärtus
Kliiniline ravivastus	38 (25,5%)	106 (47,1%)	21,7% (11,6-31,7%)	<0,001
Kliiniline remissioon	8 (5,4%)	38 (16,9%)	11,5% (4,7-18,3%)	0,001
Limaskesta paranemine	37 (24,8%)	92 (40,9%)	16.1 (6,4-25,9%)	0,001

Induktsioonravi osas oli vedolizumab kõigi hinnatud tulemusnäitajate osas statistiliselt oluliselt määral parem kui platseebo.

Säilitusravi uuring oli induktsioonravi uuringu jätkuks. Sellesse kaasati induktsioonravi uuringust vedolizumabi rühma patsiendid, kellel saavutati nädalal 6 ravivastus. Lisaks sellele oli uuringus induktsioonravi faasis väljalangevate patsientide asendamiseks avatud uuringu kohort (kohort 2), kes said nädalal 0, 2 ja 6 samuti intravenoosselt 300 mg vedolizumabi. Antud rühmast kaasati säilitusravi uuringusse samuti need patsiendid, kellel täheldati nädalal 6 ravivastust (kohordist 1 ja 2 kokku 373 patsienti). Nimetatud patsiendid randomiseeriti 52 nädalaks saama ravi kas platseeboga või vedolizumabi annusega 300 mg iga 8 nädala või iga 4 nädala tagant. Siinjuures on tulemuste interpreteerimise aspektist oluline rõhutada, et platseeborühma patsiendid olid saanud induktsioonravi faasis (või avatud uuringus) vedolizumabi ja sellele ravile reageerinud, mistõttu pole antud rühmas tegemist nn tõelise platseeboefektiga, sest osa vedolizumabi induktsioonravi ravitoimest on üle kandunud ka säilitusravi perioodi. Esmaseks tulemusnäitajaks säilitusravi uuringus oli kliiniline remissioon nädalal 52. Teised tulemusnäitajad olulisuse järjekorras olid kestav kliiniline ravivastus (määratletud kui ravivastus nädalal 6 ja 52), kestav kliiniline remissioon (määratletud kui remissioon nädalal 6 ja 52), limaskesta paranemine nädalal 52 ja glükokortikoidi-vaba remissioon nädalal 52 (patsientidel, kes olid algtasemel kasutanud glükokortikoide). Säilitusravi tulemused nädalal 52 on esitatud allolevas tabelis:

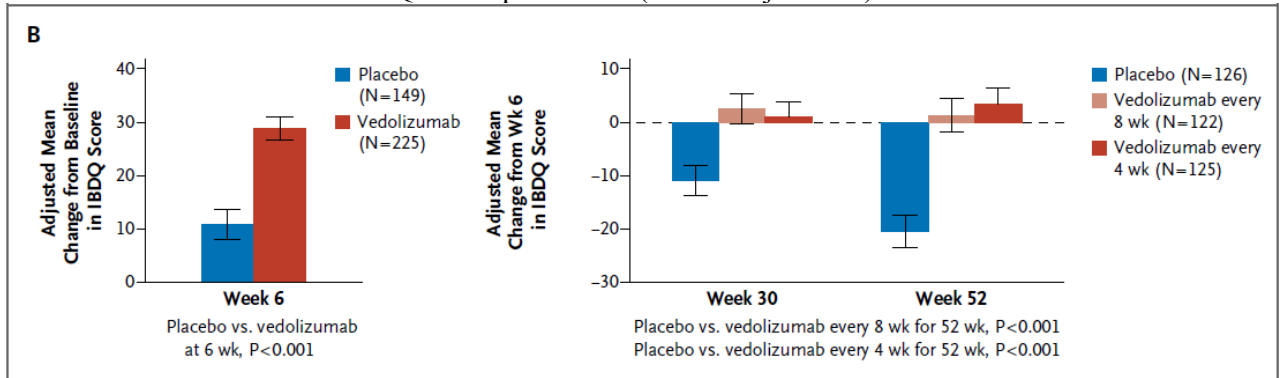
Tulemusnäitaja	Platseebo (n=126)	VDZ iga 8 nädala järel (n=122)	VDZ iga 4 nädala järel (n=125)	Ravirühmade erinevus %-des (95% CI)			
				VDZ iga 8 nädala järel vs. platseebo	p- väärtus	VDZ iga 4 nädala järel vs. platseebo	p- väärtus
Kliiniline remissioon	20 (15,9%)	51 (41,8%)	56 (44,8%)	26,1% (14,9-37,2%)	<0,001	29,1% (17,9-40,4%)	<0,001
Kestev kliiniline ravivastus	30 (23,8%)	69 (56,6%)	65 (52,0%)	32,8% (20,8-44,7%)	<0,001	28,5% (16,7-40,3%)	<0,001
Kestev kliiniline remissioon	11 (8,7%)	25 (20,5%)	30 (24,0%)	11,8% (3,1-20,5%)	0,008	15,3% (6,2-24,4%)	0,001
Limaskesta paranemine	25 (19,8%)	63 (51,6%)	70 (56,0%)	32,0% (20,3-43,8%)	<0,001	36,3% (24,4-48,3%)	<0,001
Glükokortikoidi-vaba remissioon*	10 (13,9%)	22 (31,4%)	33 (45,2%)	17,6% (3,9-31,3%)	0,01	31,4% (16,6-46,2%)	<0,001

VDZ – vedolizumab; * siin ja edaspidi % algselt glükokortikoidravi saanud patsientidest

Ka säilitusravi osas oli vedolizumab kõigi hinnatud tulemusnäitajate osas statistiliselt oluliselt määral parem kui platseebo, seda nii annustamise korral iga 8 nädala kui ka iga 4 nädala tagant. Ravi efektiivsuse osas ei olnud vedolizumabi suurem annus (300 mg iga 4 nädala tagant) kõigi tulemusnäitajate osas parem kui väiksem annus (300 mg iga 8 nädala tagant). Kõige suuremat erinevust suurema annuse kasuks täheldati

glükokortikoidi-vaba remissiooni osas.

Uuringus hinnati IBDQ küsimustiku (spetsiaalne küsimustik põletikulise soolehaigusega patsientidel) alusel ka patsientide elukvaliteeti. Vedolizumabiga ravitud patsientidel täheldati nii nädalal 6 kui 52 platseeboga võrreldes statistiliselt olulist IBDQ skoori paranemist (vt allolev joonis B):



Ohutuse osas ei leitud sagedasemate kõrvaltoimete osas vedolizumabi ja platseeborühmade vahel erinevust. Tõsiseid infektsioone täheldati vedolizumabi saanud patsientidel sagedamini. Mitte ühestki PML juhust ei teatatud. Kliiniliselt olulisi infusioonireaktsioone esines harva.

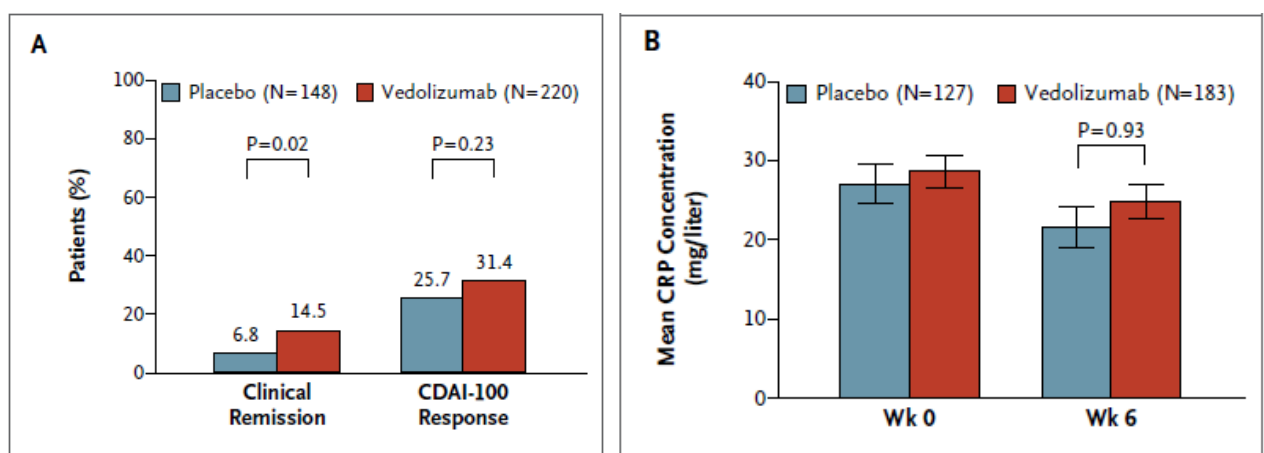
Kokku 620 vedolizumabiga ravitud patsiendist leiti 23 patsiendil (3,7%) vedolizumabi vastased antikehad mistahes ajal kuni 52 ravinädalani. Püsivad vedolizumabi vastased antikehad (st antikehad, mis leiti ≥ 2 järjestikusel määramisel) leiti 6 (1,0%) patsiendil.

Kokkuvõttes oli vedolizumab mõõduka kuni raske haavandilise koliidiga patsientidel efektiivne nii induktsioon- kui ka säilitusravis. Optimaalseks annustamisskeemiks võib pidada annustamist iga 8 nädala tagant (induktsioonravis nädalal 0, 2 ja 6); patsientidel, kes ei reageeri sellele annusele, võib kaaluda annustamise sageduse suurendamist (iga 4 nädala tagant).

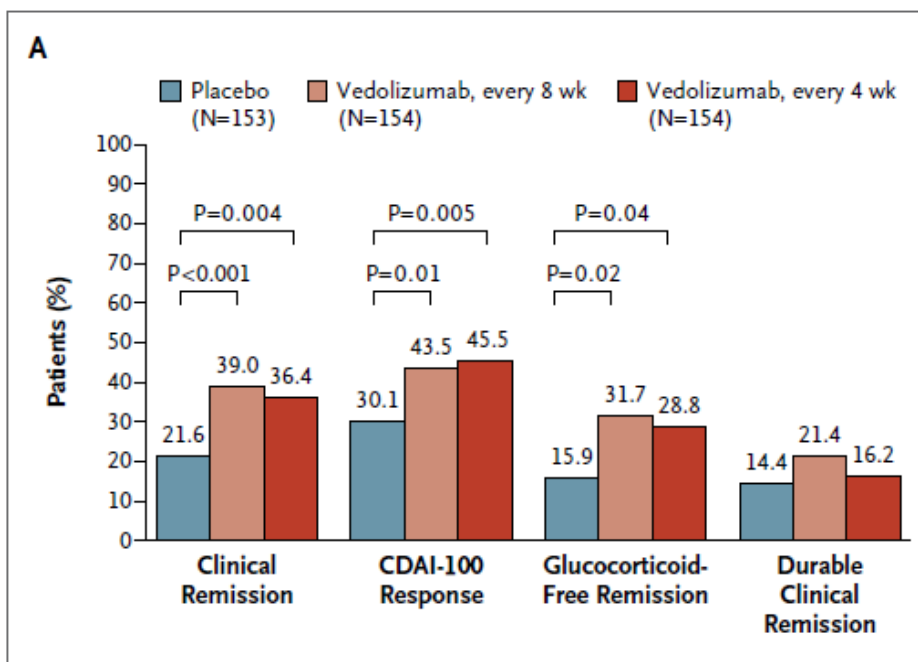
Crohni tõbi

Vedolizumabi efektiivsust ja ohutust Crohni tõve remissiooni saavutamisel (induktsioonravis) ja säilitusravis on hinnatud kahes integreeritud randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus GEMINI-2 (2).

Induktsioonravi uuringus said 368 aktiivse Crohni tõvega patsienti nädalatel 0, 2 ja 6 intravenoosselt kas 300 mg vedolizumabi (kohort 1) või platseebot. Induktsioonravi efektiivsuse hindamine toimus nädalal 6. Esmased tulemusnäitajad induktsioonravi uuringus oli kliiniline remissioon (määratletud kui CDAI skoor ≤ 150 punkti) ja CDAI-100 ravivastus (määratletud kui CDAI skoori vähenemine ≥ 100 punkti). Teiseseks tulemusnäitajaks oli C-reaktiivse valgu (CRV) sisalduse vähenemine võrreldes lähtetasemega. Patsientide demograafilised andmed olid uuringurühmades sarnased. GEMINI-2 uuringusse kaasati ka patsiendid, kelle varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli ebaõnnestunud: platseeborühmas oli selliseid haigeid 47,3% ja vedolizumabi ühendgrupis (kohort 1 ja kohort 2, vt allpoolt) 59,5%. Induktsioonravi tulemused nädalal 6 on esitatud allolevatel joonistel A ja B:



Induktsioonravi uuringus saavutati vedolizumabi rühmas platseebost statistiliselt olulisel määral parem tulemus kliinilise remissiooni, aga mitte CDAI-100 ravivastuse ja CRV sisalduse vähendamise osas. On võimalik, et Crohni tõve korral vajavad haiged remissiooni saavutamiseks pikemat aega kui 6 nädalat, mida kinnitab ka asjaolu, et säilitusravi osas osutus vedolizumab kliinilise remissiooni saavutamisel oluliselt tõhusmaks kui platseebo (vt allpoolt). Ka praeguseks ajaks lõpetatud, aga mitte veel avaldatud GEMINI-3 uuringus Crohni tõve haigetel (spetsiaalselt kavandatud uuring varasema TNF alfa inhibiitor-ravi ebaõnnestumisega patsientidel) leiti, et kliiniline remissioon saavutati 10. nädalal, aga mitte veel 6. nädalal (5). CRV on aga eelkõige süsteemse põletiku indikaator – kuna vedolizumabi toimemehhanism on soolespetsiifiline, siis ei pruugi antud näitaja olla vedolizumabi efektiivsuse hindamiseks kõige sobivam. Säilitusravi uuring oli induktsioonravi uuringu jätkuks. Sellesse kaasati induktsioonravi uuringust vedolizumabi rühma patsiendid, kellel saavutati nädalal 6 ravivastus. Lisaks sellele oli uuringus induktsioonravi faasis väljalangevate patsientide asendamiseks avatud uuringu kohort (kohort 2), kes said nädalal 0, 2 ja 6 samuti intravenoosselt 300 mg vedolizumabi. Antud rühmast kaasati säilitusravi uuringusse samuti need patsiendid, kellel täheldati nädalal 6 ravivastust (kohordist 1 ja 2 kokku 461 patsienti). Nimetatud patsiendid randomiseeriti 52 nädalaks saama ravi kas platseeboga või vedolizumabi annusega 300 mg iga 8 nädala või iga 4 nädala tagant. Siinjuures on tulemuste interpreteerimise aspektist taas oluline rõhutada, et platseeborühma patsiendid olid saanud induktsioonravi faasis (või avatud uuringus) vedolizumabi ja sellele ravile reageerinud, mistõttu pole antud rühmas tegemist nn tõelise platseeboefektiga, sest osa vedolizumabi induktsioonravi ravitoimest on üle kandunud ka säilitusravi perioodi. Esmaseks tulemusnäitajaks säilitusravi uuringus oli kliiniline remissioon nädalal 52. Teised tulemusnäitajad olulisuse järjekorras olid CDAI-100 ravivastus, glükokortikoidi-vaba remissioon nädalal 52 (määratletud kui kliiniline remissioon nädalal 52 ilma glükokortikoidravita) ja kestav kliiniline remissioon (määratletud kui remissioon $\geq 80\%$ uuringuviisiidest, sh lõppviisiidil). Säilitusravi tulemused nädalal 52 on esitatud alloleval joonisel A:



Säilitusravi uuringus olid vedolizumabi tulemused mõlema annustamis skeemi korral (iga 8 nädala tagant ja iga 4 nädala tagant) kõigi tulemusnäitajate osas (va kestav kliiniline remissioon) statistiliselt olulisel määral paremad kui platseebol.

Ohutuse osas täheldati kõrvaltoimetest vedolizumabi rühmades platseeboga võrreldes sagedamini nasofarüngiiti ja harvemini peavalu ja kõhuvalu. Infektsioone ja tõsiseid infektsioone täheldati vedolizumabi saanud patsientidel sagedamini. Mitte ühestki PML juhust ei teatatud. Kliiniliselt olulisi infusioonireaktsioone esines harva.

Kokku 814 vedolizumabiga ravitud patsiendist leiti 33 patsiendil (4,1%) vedolizumabi vastased antikehad mistahes ajal kuni 52 ravinädalani. Püsivad vedolizumabi vastased antikehad (st antikehad, mis leiti ≥ 2

järjestikuseel määratud) leiti 3 (0,4%) patsiendil.

Kokkuvõttes saavutati mõõduka kuni raske Crohni tõvega patsientidel, keda raviti vedolizumabiga, nädalal 6 kliiniline remissioon, aga mitte CDAI-100 ravivastus, suurema tõenäosusega kui platseebo kasutamisel. Patsientidel, kellel täheldati nädalal 6 ravivastust vedolizumabile, saavutati nädalal 52 kliiniline remissioon, CDAI-100 ravivastus ja glükokortikoidi-vaba remissioon oluliselt suuremal osal patsientidest kui platseeborühmas. Optimaalseks annustamisskeemiks võib pidada annustamist iga 8 nädala tagant (induktsioonravis nädalal 0, 2 ja 6); patsientidel, kes ei reageeri sellele annusele, võib kaaluda annustamise sageduse suurendamist (iga 4 nädala tagant).

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Põletikulise soolehaiguse bioloogiline ravi on käesoleval ajal lülitatud Euroopa Crohni tõve ja koliidi organisatsiooni (ECCO) vastavatesse ravijuhistesse:

Haavandiline koliit (2012):

[https://www.ecco-](https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_2_Current_management.pdf)

[ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_2_Current_management.pdf](https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2012_UC_Consensus_2_Current_management.pdf)

Antud juhistes on vedolizumab mainitud uute bioloogilise ravi meetodite alalõigus. Vedolizumabi eelistena mainitakse head talutavust ja TNF alfa inhibiitoritest erinevat toimemehhanismi. Eelpoolkirjeldatud GEMINI-1 uuringu lõplikud tulemused ei olnud antud ravijuhiste heakskiitmise ajal veel avaldatud.

Crohni tõbi (2009):

[https://www.ecco-](https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_current_management.pdf)

[ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_current_management.pdf](https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_3_ECCO%20Guidelines/2010_CD_guidelines_current_management.pdf)

Kuna antud ravijuhis pärineb aastast 2009, siis selles vedolizumabi arusaadavalt ei mainita.

Vedolizumabil puudub käesoleval ajal Euroopa Liidus ametlik müügiluba, taotlus tsentraalse müügiloo saamiseks on Euroopa Raviametile esitatud 07.03.2013, müügiluba oodatakse 2014. aasta mais-juunis. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja raviametile (FDA) on müügiloo taotlus esitatud 2013. aasta juunis, FDA otsustas taotluse haavandilise koliidi näidustusel läbi vaadata kiirendatud korras (nn *priority review*; taotluse läbivaatamise aeg 8 kuud tavapärase 12 kuu asemel) – viimast kasutatakse ravimite korral, mis on ettenähtud tõsiste haiguste raviks, ja millest on antud haiguste ravis oodata olulist edusammu kas efektiivsuse ja/või ohutuse osas.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes

Bioloogilisi ravimeid kasutatakse maailmas põletikulise soolehaiguse raviks juba enam kui 10 aastat. Eestis on antud näidustusel kasutusel TNF alfa inhibiitorid infliksimab (alates 2007) ja adalimumab (alates 2011). Hetkel saab Eestis põletikulise soolehaiguse haigetest bioloogilist ravi umbes 80 haiget (arvutatud Haigekassa 2012 aasta teenuse 343R kasutamise statistika alusel: 700 ravikuud / keskmiselt 10 ravikuud aastas x 15% suurenemine aastas). Umbes 5-10% haigetest on praeguseks ajaks kadunud ravivastus nii infliksimabile kui ka adalimumabile.

Tartu Ülikooli Kliinikumi ja Ida-Tallinna Keskhaigla gastroenteroloogid on osalenud vedolizumabi kliinilistes uuringutes.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm.

Nii Eesti tervishoiusüsteemi kontekstis kui ka rahvusvaheliselt on kõige kohasem vedolizumabi efektiivsuse ja ohutuse võrdlemine TNF alfa inhibiitoritega. Otseseid võrdlevaid uuringuid nimetatud ravimite klasside vahel läbi viidud ei ole. Ravimite efektiivsuse ja ohutuse kaudse võrdlemise muudab keeruliseks erinev uuringute ülesehitus, erinevad tulemusnäitajad (nt CDAI-70 infliksimabil ja adalimumabil vs. CDAI-100 vedolizumabil) ja eriti erinev patsientide populatsioon uuringutes: vedolizumabi uuringutesse kaasati uuringuprotokolli kohaselt kuni 50% patsientidest, kellel varasem ravi TNF alfa inhibiitoriga oli osutunud ebaefektiivseks. Veelgi enam, GEMINI-2 säilitusravi uuringus oli vedolizumabi rühmades kokku tervelt 36,8% patsiente, kes olid kaotanud ravivastuse kahele või enamale TNF alfa inhibiitorile (2). Selliseid patsiente ei ole arusaadavalt olnud infliksimabiga läbi viidud uuringutes, adalimumabi uuringutesse kaasati küll patsiendid, kes olid varem infliksimabi saanud, aga polnud otseselt nõutud, et nende ravi oleks olnud ebaõnnestunud. Uuringutes TNF alfa inhibiitoritega on näidatud, et patsientide reageerimine teisele TNF

alfa inhibiitorile on alati väiksem, kui esimesele TNF alfa inhibiitorile (2). Ravimifirma Takeda on läbi viinud TNF alfa inhibiitorite (infliksimumab, adalimumab ja golimumab) ja vedolizumabi efektiivsuse ja ohutuse kaudse võrdluse nn võrgustik meta-analüüsi abil (*mixed treatment comparison*). Antud raporti kohaselt võib vedolizumabi pidada efektiivsuse aspektist võrdväärseks alternatiiviks infliksimumabile ja adalimumabile, samas kui vedolizumabi eeliseks on eeldatavalt suurem ohutus tulenevalt soolespetsiifilisest toimemehhanismist. Analüüsi raport on hetkel lõpetamisel, see esitatakse kohe pärast avaldamist.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga

Käesoleva taotluse eesmärgiks on juba olemasoleva teenuse (343R) kohandamise tingimuste laiendamine, et lisada $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonist (vedolizumab) teenuse osutamisel kasutatavate ravimite loetellu.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Antud taotlus ei muuda teenuse 343R tingimusi muus osas, kui $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonist (vedolizumab) lisamine teenuse osutamisel kasutatavate ravimite loetellu. Teenust osutaksid ka edaspidi ainult gastroenteroloogid statsionaarse või ambulatoorse eriarstiabi raames piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Vedolizumabi kasutamisest oodatavaid tulemusi on üksikasjalikult kirjeldatud punktis 3.2. Põletikulise soolehaiguse ravis võib eristada kahte eesmärki: 1) remissiooni saavutamine aktiivse haigusega patsientidel ning 2) saavutatud remissiooni säilitamine võimalikult pikaks ajaks. Aktiivne põletikuline soolehaigus mõjutab olulisel määral haigete elukvaliteeti, seega on nende eesmärkide saavutamine elukvaliteedi parandamisel väga oluline. Bioloogilisi ravimeid kasutatakse Eestis põletikulise soolehaiguse raviks nõ viimase valiku ravina (kui jätta kõrvale kirurgiline ravi), kui kõik teised ravimeetodid on ennast ammendanud. Bioloogiliste ravimite kasutamise täpsed tingimused on ära toodud Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus (3); antud taotluse eesmärgiks ei ole nende tingimuste muutmine vaid antud teenuse raames kasutatavate ravimite valiku laiendamine $\alpha 4\beta 7$ integriini antagonistiga (vedolizumab). Vedolizumabi kasutamise oodatavad tulemused on üldjoontes sarnased TNF alfa inhibiitoritele:

- haavandilise koliidi induktsioonravi uuringus (vedolizumab annuses 300 mg nädalal 0 ja 2) saavutati kliiniline ravivastus 47,1%, kliinilise remissioon 16,9 ja limaskesta paranemine 40,9% patsientidest. Kõik need näitajad olid statistiliselt olulisel määral suuremad kui platseeborühmas;
- haavandilise koliidi säilitusravi uuringus saavutati kliiniline remissioon vedolizumabi annuse korral 300 mg iga 8 nädala tagant 41,8%, kestev kliiniline ravivastus 56,6%, kestev kliiniline remissioon 20,5%, limaskesta paranemine 51,6% ja glükokortikoidi-vaba remissioon 31,4% patsientidest. Ka kõik need näitajad olid statistiliselt olulisel määral suuremad kui platseeborühmas;
- Crohni tõve induktsioonravi uuringus (vedolizumab annuses 300 mg nädalal 0 ja 2) saavutati kliiniline remissioon 14,5% ja CDAI-100 ravivastus 31,4%* patsientidest;
- Crohni tõve säilitusravi uuringus saavutati kliiniline remissioon vedolizumabi annuse korral 300 mg iga 8 nädala tagant 39,0%, CDAI-100 ravivastus 43,5%, glükokortikoidi vaba remissioon 31,7%, kestev kliiniline remissioon remissioon 21,4%* patsientidest.

* Statistiliselt mitteoluline erinevus võrreldes platseeboga. Kõik ülejäänud on statistiliselt olulised erinevused võrreldes platseeboga.

Kõik eelpoolnimetatud tulemusnäitajad on valideeritud ja kliinilises praktikas üldiselt kasutatavad haiguse ja ravi efektiivsuse hindamise mõõdikud. Raskusi antud näitajate võrdlemisel TNF alfa inhibiitorite kasutamisel täheldatud efektiivsusandmetega on käsitletud punktis 3.5.

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega

Vedolizumabi kõrvaltoimeid GEMINI-1 ja GEMINI-2 uuringus on käsitletud punktis 3.2. Põhjalik ülevaade vedolizumabi pikaajalise kasutamise ohutusest esitati hiljuti suulise ettekandena Euroopa gastroenteroloogianädalal (UEGW 2013) Berliinis (4). Tegemist on käimasoleva pikaajalise avatud jätku-uuringuga (NCT00790933), milles hinnatakse vedolizumabi ohutust mõõduka või raske haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel, kes ei olnud varem ravi saanud või olid osalenud vedolizumabi II või III faasi uuringutes. Antud jätku-uuringus said patsiendid 300 mg vedolizumabi iga 4 nädala tagant. Ettekandes esitati andmed, mis olid uuringus kogutud kuni 2012. aasta juulini. Uuringus osalevatest patsientidest olid vastavalt 1534, 1149 ja 502 patsienti saanud ravi vedolizumabiga ≥ 6 , ≥ 12 ja ≥ 24 kuud. Tähtsatud kõrvaltoimed olid haavandilise koliidi ja Crohni tõve haigetel sarnased ning kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (6%), nasofarüingit (4%), iiveldus (4%), liigesvalu (4%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3%) ja väsimus (3%). Kõrvaltoimed on esitatud allolevas tabelis. Peale anaalpiirkonna abstsessi Crohni tõve haigetel (2%), oli kõigi raskete infektsioonide esinemissagedus alla $<1\%$ nii kõigil haigetel kui ka kummagi haiguse osas eraldi analüüsituna. Ühtegi süsteemse kandidoosi, dissemineerunud vöötohatise, tsütomegaloviirushepatiidi, *pneumocystis carinii* pneumoonia ega PML-i juhtu ei registreeritud. Kõrvaltoimeteks, mis kõige sagedamini viisid ravi katkestamisele, olid seedetraktiga seotud kõrvaltoimed, eelkõige haavandilise koliidi ja Crohni tõve ägenemine (mõlemad 5%). Pahaloomulisi kasvajaid täheldati $<1\%$ patsientidest (2 jämesoolevähki ja 2 pahaloomulist melanoomi).

Kõrvaltoime, n (%)	Haavandiline koliit (n=704)	Crohni tõbi (n=1118)
Ravimiga seotud kõrvaltoime	258 (37)	447 (40)
Ravi lõpetamisele viinud kõrvaltoime	61 (9)	108 (10)
Tõsine kõrvaltoime, sh	127 (18)	285 (25)
- Raske infektsioon	30 (4)	74 (7)
- Ravimiga seotud	15 (2)	51 (5)
- Viis ravi lõpetamisele	23 (3)	65 (6)
Surm	3 (51) ^a	3(51) ^b

^a Hingamispuudulikkus, äge insult, kopsuemboolia.

^b Septitseemia, traumaatiline koljuõõnesisene verejooks, suitsiid.

Kokkuvõttes kinnitavad uuringu tulemused vedolizumabi pikaajalist ohutust haavandilise koliidi ja Crohni tõve ravis.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid))

Kõige tõsisemaks kõrvaltoimeteks bioloogiliste ravimite kasutamisel võivad olla rasked infektsioonid. Vedolizumabi toimemehhanism erineb TNF alfa inhibiitorite omast (soolespetsiifiline toime), mistõttu võib eeldada, et vedolizumab on seotud väiksema süsteemsete infektsioonide riskiga kui infliksimumabi või adalimumabi. Infektsioonide ravi ei erine teiste bioloogiliste ravimite kasutamisel tekkinud infektsioonide ravist.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega

Vedolizumabi manustatakse statsionaarse või ambulatoorse tervishoiuteenuse (343R) raames sarnaselt infliksimumabile (intravenoosne infusioon). Adalimumabi manustab patsient küll kodus ise subkutaanselt, aga ravimi saab haiglast.

Tavaline annustamisskeem on 300 mg nädalal 0, 2 ja 6, seejärel 300 mg iga 8 nädala tagant. Vajadusel võib annustamise intervalli lühendada 4 nädalani.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks

teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus

Ravi kitsast näidustusest ja tervishoiuteenuse rangetest kriteeriumitest tulenevalt on ravimi väär-, ala- või liigkasutamine ebatõenäoline. Ravimi kasutamine toimub vastavalt Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelule (27.12.2013) haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ravi tulemusi bioloogiliste ravimitega mõjutab võimalik ravimivastaste antikehade teke.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t^*	Patsientide arv aastal $t+1$	Patsientide arv aastal $t+2$	Patsientide arv aastal $t+3$
RHK-10 diagnoosi koodidega K50 ja K51 bioloogist ravi saavad haiged	100	125	150	180
sh vedolizumabi saavad haiged	10	15	20	30

* $t=2015$

Esimesel aastal kasutatakse vedolizumabi ilmselt kõige enam patsientidel, kellel on kadunud ravivastus infliksimabile ja adalimumabile (kuni 10% ravi saanud haigetest). Järgmistel aastatel hakkaksid lisanduma ka haiged, kellel vedolizumabi kasutatakse esmavaliku bioloogilise ravimina.

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t^*	Teenuse maht aastal $t+1$	Teenuse maht aastal $t+2$	Teenuse maht aastal $t+3$
RHK-10 diagnoosi koodidega K50 ja K51 bioloogist ravi saavad haiged**	800	1250	1500	1800
Vedolizumabi viaalide arv aastas	80	110	150	225

* $t=2015$

**Teenuse maht on väljendatud tervishoiuteenuste 343R arvuna (= ravikuude arv).

Vedolizumabi puhul on kliinilistes uuringutes kasutatud annustamise alusel eeldatud, et haiged saavad 8 viaali esimesel aastal ja järgnevatel aastatel 6,5 viaali. Vedolizumabi 1 viaal (300 mg) vastab säilitusravi perioodil 2 ravikuule (annustamine iga 8 nädala tagant), induktsioonravi perioodis umbes 1,15 ravikuule (annustamine nädalal 0, 2 ja 6; edasi iga 8 nädala tagant). Vt ka punkt 8.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm)

Teenuse osutamine toimub gastroenteroloogiliste haigete päevaraviosakonnas või statsionaarses osakonnas.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu

Vedolizumabi manustamine ei nõua patsiendi eraldi ettevalmistust.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes

Vedolizumabi manustamine ei erine haavandilise koliidi ja Crohni tõve ravis juba kasutatava infliksimabi intravenoossest manustamisest.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm)

Teenuse 343R osutamine toimub vastavalt Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelule (27.12.2013) haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus

Vajalik infrastruktuur vedolizumabi manustamiseks on teenust osutavates tervishoiuasutustes olemas.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Vedolizumabi kasutamine ei eelda personali täiendavat väljaõpet.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve bioloogilise ravi maht on Eesti haiglates, kus seda teenust osutatakse, kvaliteetse tervishoiuteenuse tagamiseks piisav.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele

Teenust osutavates raviasutustes on olemas valmisolek haavandilise koliidi ja Crohni tõve bioloogiliste ravimite manustamiseks ning uue ravimi lisandumine ei mõjuta seda valmisolekut.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused

Teenuse 343R hinnaks kehtivas tervishoiuteenuste loetelus on 1300,23€ 4-nädalase ravikuuri kohta (ainult ravimi hind koos käibemaksuga). Käesoleva taotluse eesmärgiks ei ole nimetatud teenuse hinda muuta.

Vedolizumab on juba praegusest ajast kättesaadav individuaalse kasutamise programmi (*named patient programm* - NPP) raames, milles 300 mg viaali hinnaks on 3894,00€. Nimetatud hind kehtib kõigis programmis osalevates riikides kuni ravimi kompenseerimise alustamiseni. Infliksimabi, adalimumabi ja vedolizumabi võrreldavad viaalide arvud aastas 70 kg kaaluval inimesel lähtuvalt ravimi omaduste kokkuvõtetes toodud annustamisest on esitatud allolevas tabelis:

Ravim	Esimene ravიაasta	Järgmised ravიაastad
Vedolizumab	8 viaali	6,5 viaali
Infliksimab	32 viaali	26 viaali
Adalimumab		
- Crohni tõbi	27 viaali	26 viaali
- haavandiline koliit	30 viaali	26 viaali

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni

Bioloogilise ravi kestvus haavandilise koliidi ja Crohni tõve haigetel on väga individuaalne. Bioloogiline ravi vähendab vajadust kasutada mõningaid soodusravimeid (nt glükokortikoidid, immuunosupressandid). Kaasuvate teenuste/soodusravimite maksumus võrreldes teenuse 343R enda maksumusega on siiski väike.

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega

Ravi vedolizumabiga võib teoreetiliselt vähendada ajutise töövõimetuse hüvitise kulusid ja töövõimetuse kestvust.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Ainsaks patsiendi poolt kantavaks kuluks seoses vedolizumabi kasutamisega on transpordikulud, mis on seotud haiglavisiitidega ravimi manustamiseks. Osad neist visiitidest kattuvad Crohni tõve ja haavandilise

koliidi haige tavapärase kliinilise käsitlusega. Seetõttu on patsienti poolt tehtavaid kulutusi väga raske välja arvutada, aga need on minimaalsed võrreldes tervishoiuteenuse rahastaja poolt tehtavate kulutustega.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Eesti Haigekassa poolt kindlustatud patsientidel ei tule selle teenuse osutamise eest tasuda.

10. Esitamise kuupäev 06.01.2014

Märgitakse taotluse esitamise kuupäev järgmiselt:
päev.kuu.aasta

11. Esitaja nimi ja allkiri

Riina Salupere
Eesti Gastroenteroloogide Selts, juhatuse esimees

Allkirjastab taotluse esitanud erialaseltsi või -ühenduse, tervishoiuteenuse osutajate ühenduse või haigekassa juhatuse esimees/president või juhatuse liige. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse digitaalselt ning lisatakse nime alla järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".

12. Kasutatud kirjandus

- 1) Feagan BG et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2013; 369: 699-710
- 2) Sandborn WJ et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med 2013; 369: 711-721
- 3) Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu: <https://www.riigiteataja.ee/akt/123022013001>
- 4) Colombel JF et al. Long-term Safety of Vedolizumab for the Treatment of Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. UEGW 2013, Berlin
- 5) Sands B, et al. Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease and prior anti-tumour necrosis factor antagonist failure: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. ECCO 2013, Viin: https://www.ecco-ibd.eu/publications/congress-abstracts/item/11-vedolizumab-induction-therapy-for-patients-with-crohn-s-disease-and-prior-anti-tumour-necrosis-factor-antagonist-failure-a-randomised-placebo-controlled-double-blind-multicentre-trial.html?category_id=315