

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 ja 05.2021

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 medikamentoosiks raviks antibiootikume, immunosupressante (asatiopriin), TNF- α inhibiitoreid (infliximab, adalimumab) ning IL inhibiitoreid (vedolizumab, ustekinumab). Ainuke bioloogiline toimeaine, mis on näidanud kliinilise uuringu andmetel efektiivsust perianaalsete fistulite ravis on infliximab.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

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.

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 pakkub 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 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

⁴ <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 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 ■■■ (€)	■■■	■■■	■■■	■■■
Kulu eeldusega, et ■■■ (€)	■■■	■■■	■■■	■■■
Kulu eeldusega, et ■■■ (€)	■■■	■■■	■■■	■■■

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 juhul kui ■■■.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■ kuni ■■■ eurot aastas	
Lühikokkuvõtte 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. 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. nädalal, püsisid fistulid suletuna ka neljandal ravijärgsel aastal. Patsientidel, kellel fistulid püsisid, olid MRI uuringul fistuli traktid oluliselt väiksemad.

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.

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. Darvadstrotseel 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 süstemaatilistest 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 darvadstrotseeli 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 darvadstrotseeli lülitamist ka teistesse ravijuhistesse.

⁹Adamina M. et al. (2020). 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

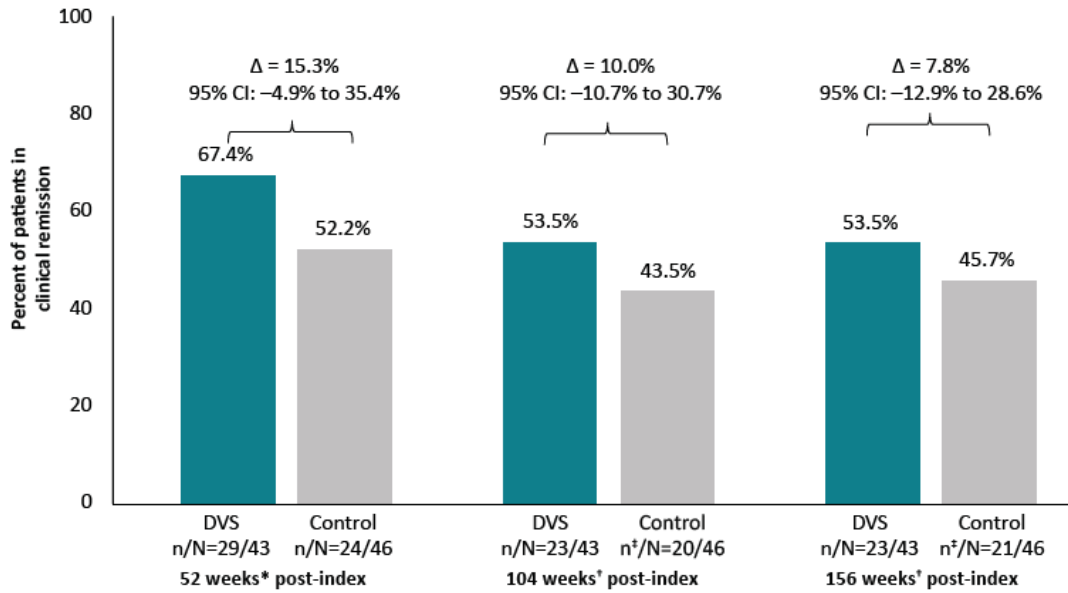
Ravimi müügiloahoidja esitas haigekassale mitmekesuselise retrospektiivse haiguslugudel põhineva uuringu INSPECT tulemused (tulemusi ei ole publitseeritud, esitatud on posterettekannet). Uuring viidi läbi seitsmes Euroopa riigis ja Iisraelis ning selle eesmärgiks oli koguda ADMIRE-CD uuringu lõpetamise 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 indekskülastusel). 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.

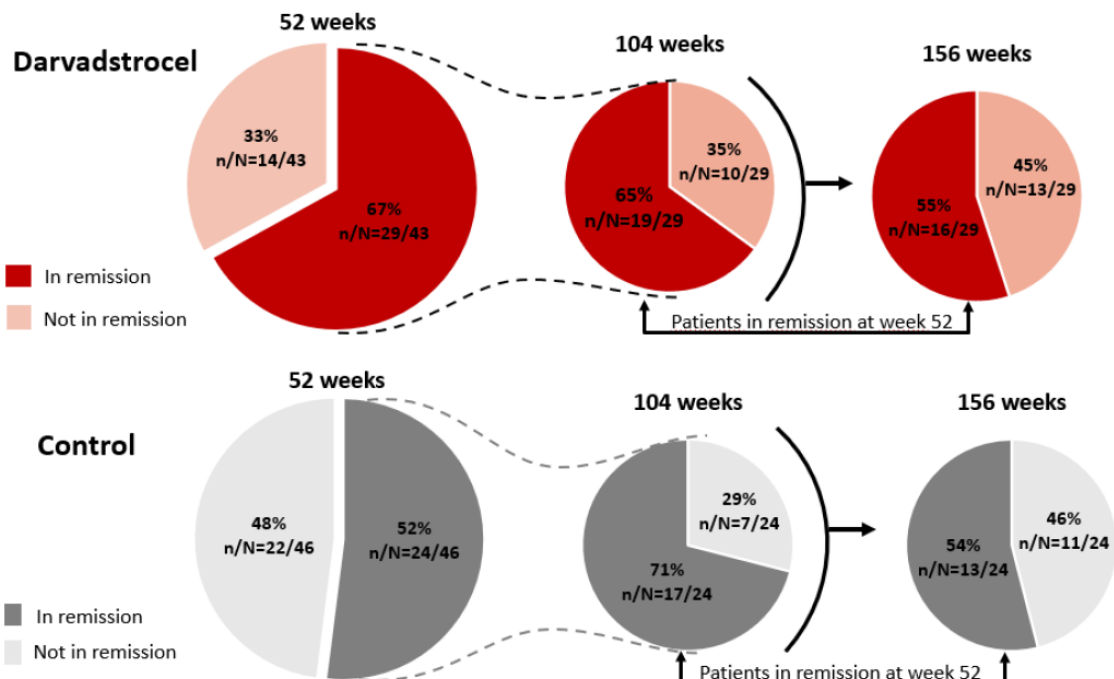
Nendest DVS või kontrollrühma patsientidest, kes olid 52. nädalal kliinilises remissioonis, püsis remissioon 104. nädalal vastavalt 65% ja 71% patsientidel ning 156. nädalal vastavalt 55% ja 54% patsientidel (joonis 2). Tulemustest nähtub, et püsiva remissiooni osas ei ole kahe grupi vahel erinevusi – nii DVS kui ka kontrollrühmas püsis remissioon 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 darvadstotseeli 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 darvadstotseeli rühmas oli neid patsiente rohkem. Samas kirurgilist sekkumist vajasis suuremal määral kontrollrühma patsiendid.

Kuigi INSPECT uuring on esimene uuring, mis näitab darvadstotseeli 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 jätkuuring⁵, mille eesmärgiks on hinnata darvadstotseeli 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.