

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1510
Kuupäev	04.2022

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Reumatoloogia Selts (ERS) taotleb anküloseeriva spondüliidi näidustuse lisamist olemasolevale teenusele 250R „Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“, et avardada Eesti patsientide ravivõimalusi ning optimaalse ravivastuse saavutavate haigete osakaalu.

Anküloseeriv spondüliit (AS) on krooniline tervet organismi haarav põletikuline, peamiselt kogu lülisammast kahjustav liigesehaigus. Haigus kulgeb ühtlaselt kroonilisena või perioodiliste ägenemistega ning alati on haigusest haaratud lülisammast ja ristluu niudeluu-liiges ehk sakroiliakaalliiges. Põletik algab ristluu-niudeluu liigesest ja progresseerub ülespoole mööda lülisammast. Sageli esineb ka artriiti jäsemete liigestes ning kaasuda võivad siseorganite kahjustused. AS lõpeb lülisamba luustumisega ja selja jäigastumisega. Haiguse levimus on rahvastikus erinev. Euroopa epidemioloogilistes uuringutes jäävad näitajad 0,3% (Prantsusmaa) ja 1,73% (Saksamaa) vahele. 2003. aastal Soomes tehtud põletikuliste liigesehaiguste epidemioloogilises uuringus leiti haigestumuseks 53 juhtu 100 000 inimese kohta aastas. Eestis epidemioloogilisi uuringuid seni korraldatud ei ole. On teada, et mehed haigestuvad AS-i üle kahe korra sagedamini kui naised.

AS näidustus soovitakse teenuse 250R juurde lisada JAK-inhibiitorite upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi näidustuste laienemise tõttu^{1,2}.

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust AS ravis hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga II/III faasi uuringus SELECT-AXIS 1, mis viidi läbi täiskasvanud aktiivse AS-ga patsientidel, kes vastasid modifitseeritud New Yorgi diagnostikakriteeriumitele ja kes polnud eelnevalt saanud ravi bioloogilise haigust modifitseeriv ravimiga (bDMARD-ga) ning kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele NSAID-ile (mittestroidsele valu- ja põletikvastasele ravimile) või talumatus või vastunäidustus NSAID-ide suhtes. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama upadatsitiniibi (15 mg päevas, 93 patsienti) või platseebot (94 patsienti) 14 nädala jooksul. Seejärel viidi kõik platseebot randomiseeritud patsiendid üle upadatsitiniibi annusele 15 mg ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutas 14. nädalaks ASAS40 ravivastuse (spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu alusel paranemine 40%). Uuringu tulemused näitasid, et upadatsitiniibi raviga saavutas ASAS40 ravivastuse suurem osakaal patsiente kui platseeboga – vastavalt 52% vs 26% patsientidest, erinevus platseeborühmast

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_et.pdf

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_et.pdf

26% (95% UV 13-40, $p=0,0003$). Kõige sagedasem kõrvaltoime upadatsitiniibi rühmas oli kreatiniinfosfokinaasi (CPK) taseme tõus (9% vs 2%). Mõlemas rühmas teavitati ühest tõsisest kõrvaltoimest³. Jätku-uuringu ehk kahe aastase jälgimisaja andmeid avaldati postrina ACR 2021 kongressil. Tulemused näitavad, et randomiseeritud 187 patsiendist oli 104. nädalal upadatsitiniibi ravil alles 144 patsienti (pidev UPA $n = 71$ vs platseebolt UPA'le $n = 73$) ning pidevalt upadatsitiniibi saanud patsientide ASAS40 ravivastus säilis läbi kaheaastase jälgimisperioodi⁴.

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust AS ravis hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga III faasi uuringus, mis viidi läbi täiskasvanud aktiivse AS-ga patsientidel, kes vastasid modifitseeritud New Yorgi diagnostikakriteeriumitele ja kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele NSAID-ile või talumatus või vastunäidustus NSAID-ide suhtes. Ca 80% uuringusse kaasatud patsientidest olid bDMARD naiivsed ja ca 20% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi bDMARD-iga. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama tofatsitiniibi (5 mg 2 korda päevas, 133 patsienti) või platseebot (136 patsienti) 16 nädala jooksul. Seejärel said kõik uuringusse kaasatud patsiendid tofatsitiniibi kuni 48 nädalani. Uuringu esmaseks ja peamiseks sekundaarseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kes saavutas 16. nädalaks ASAS20 ja ASAS40 ravivastuse. Tulemused näitasid, et tofatsitiniibiga saavutas ASAS20 ja ASAS40 ravivastuse suurem osakaal patsiente kui platseeboga – vastavalt 56% vs 29% patsientidest (erinevus 27%, 95% UV 16-38, $p=0,0001$) ja 41% vs 13% (erinevus 28%, UV 95% 18-38, $p=0,0001$). Kui patsiendid kihistati bDMARD ravi ajaloo põhjal, jäid tofatsitiniibi ASAS20 ja ASAS40 ravivastuse määrad võrreldes platseeboga jätkuvalt arvuliselt kõrgemaks, kuid erinevus platseeboga oli suurem nendel patsientidel, kes polnud enne bDMARD ravi saanud (erinevus platseeboga ASAS20 bDMARD ravi saanud vs mittesaanud 23% ja 28% ning ASAS40 bDMARD ravi saanud vs mittesaanud 19% ja 31%). Patsientidel, kes said tofatsitiniibi, püsisid paranenud näitajad 16. nädalast kuni 48. nädalani. Tofatsitiniibi rühmas teavitati tõsisest kõrvaltoimest kahel patsiendil, platseeborühmas ühel patsiendil⁵.

Uuringuid, mis võrdleksid JAK-inhibiitoreid bioloogiliste ravimitega AS ravis pole avaldatud.

Juhul kui konventsionaalse raviga ei ole saavutatud raviefekti ning patsiendil esineb jätkuvalt kõrge haiguse aktiivsus, soovitab Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) 2016. aasta ravijuhend lisada raviskeemi bDMARD-i ning hetkel kehtiva praktika alusel tuleks alustada ravi TNF-alfa inhibiitoriga. Kui ravi TNF-alfa inhibiitoriga ebaõnnestub, tuleb vahetada ravi teise TNF-alfa inhibiitori või IL-17-inhibiitori vastu⁶. Kuna 2016. a ei olnud JAK-inhibiitoritel veel AS näidustust, siis EULAR ravijuhis nende kasutamist ei käsitle. 2019. a

³ Van der Heijde D. et al. (2019). Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 394: 2108–2117.

⁴ <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-active-ankylosing-spondylitis-2-year-results-from-a-randomized-double-blind-placebo-controlled-study-with-open-label-extension/>

⁵ Deodhar A. et al. (2021). Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80:1004–1013.

⁶ Van der Heijde D. et al. (2017). 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic*, 76:978–991.

Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) AS ravijuhend soovib täiskasvanutel, kellel hoolimata NSAID ravist esineb aktiivne haigus, kasutada sulfasalasiini, metotreksaati, tofatsitiniibi, TNF-alfa inhibiitorit, sekukinumabi või iksekizumabi. Sulfasalasiini ja metotreksaadi kasutamist tuleks kaaluda vaid siis, kui tegemist on perifeerse artriidiga või kui TNF-alfa inhibiitorid pole kättesaadavad. TNF-alfa inhibiitori kasutamist eelistatakse tofatsitiniibi, sekukinumabi või iksekizumabi ees, sest selle kasutamise kogemus on pikem. Sekukinumabi ja iksekizumabi kasutamist eelistatakse tofatsitiniibi ees, sest nende kasutamiskogemus on pikem⁷. Upadatsitiniibil ja tofatsitiniibil puudus juhise koostamisel veel ametlik AS näidustus.

Haigekassa poolt on hetkel AS ravis peale konventsionaalse ravi ebaõnnestumist rahastatud läbi ravimite loetelu TNF-alfa inhibiitorid adalimumab ja etanersept. Läbi tervishoiuteenuste on patsientidele rahastatud ravi TNF-alfa inhibiitoriga infliksimab (teenus 221R) ning ravi IL-17 inhibiitoritega sekukinumab ja iksekizumab (teenus 224R). Enne ravi alustamist koodiga 224R tähistatud ravimiteenustega peab olema vastava näidustuse olemasolul kasutatud vähemalt kahte ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Teenuse 250R raames rahastab haigekassa ravi JAK-inhibiitoritega reumatoidartriidi (RHK-10 järgi M05, M06) ja psoriaatilise artropaatia (RHK-10 järgi M07.0–3) korral. Ravi alustamise ja katkestamise otsustab eksperdikomisjon ning sarnaselt teenusega 224R võib teenusega 250R alustada ravi siis, kui eelnevalt on patsiendi ravis ära proovitud vähemalt kaks ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

ERS soovib, et anküloseeriva spondüliidi korral (RHK-10 järgi M45) oleks teenus 250R kättesaadav samadel tingimustel nagu seda on praegu bioloogilise ravi teenus 224R anküloseeriva spondüliidi korral.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimit Rinvoq (upadatsitiniibi) manustatakse 15 mg üks kord päevas ja ravimit Xeljanz (tofatsitiniibi) manustatakse 5 mg kaks korda päevas. Teenuse 250R „Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“ **piirhind** on hetkel **749,57 eurot**. Ravimihindade andmebaasi Euripid andmetel on Rinvoq 15 mg N28 (4 nädala ravi) CIP hinnaks Rumeenias ■■■ eurot, mis Eestis kehtiva juurdehindluse korral teeks lõpphinnaks haiglaapteegile ■■■ eurot. Ravimi Xeljanz 5mg N56 (4 nädala ravi) puhul on Euripidis odavaim CIP hind märgitud Ungaris ■■■ eurot, mis Eestis kehtiva juurdehindluse korral teeks lõpphinnaks haiglaapteegile ■■■ eurot. Seega on teada, et ravimite avalik hind on teistes riikides soodsam, kui Eestile pakutav hind.

⁷ Ward M. M. et al. (2019). 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 71(10): 1599–1613.

Kuna tegemist on ravimitega, mida patsiendid saavad iseseisvalt kodus manustada ning tervishoiutöötaja abi pole ravimi manustamisel vajalik, võiks siinkohal kaaluda upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi üleviimist haigekassa tervishoiuteenuste loetelust ravimite loetellu nii anküloseeriva spondüliidi kui ka kõikide teiste näidustuste korral, mille puhul on ravimiteenust 250R lubatud kasutada. Tuginedes Euripid andmetele, võiks haigekassa poolt aktsepteeritav ravimite Rinvoq ja Xeljanz jaemüügihind olla AS näidustusel ca ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)^{8,9} on veel hindamas upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi kasutamist anküloseeriva spondüliidi ravis. Hinnangute avaldamise kuupäevadeks on märgitud 17.08.2022.

Šotimaal (SMC)^{10,11} on samuti ravimid AS näidustusel hindamisel, kuid hinnangute avaldamise kuupäev on veel teadmata.

Austraalia (PBAC)¹² toetab upadatsitiniibi kasutamist AS ravis patsientidel, kes pole saavutanud piisavat ravivastust vähemalt kahe NSAID-i kasutamisel või kellele on NSAID kasutamine vastunäidustatud. Ravi upadatsitiniibiga toetatakse juhul kui selle ravimaksumus ei ületa samal näidustusel kasutatava kõige soodsama bDMARD-i ravi maksumust.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Kulutõhususe analüüs pole siinkohal oluline, sest tegemist on kulu-minimeerimisega. Teenuse 224R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, neljanädalane ravikuur“ piirhind on hetkel 1090,28 eurot ning teenuse 250R piirhind 749,57 eurot. Teenus 250R soovitakse anküloseeriva spondüliidi korral muuta kättesaadavaks samadel tingimustel nagu seda on praegu bioloogilise ravi teenus 224R anküloseeriva spondüliidi korral. Teenus 250R oleks seega ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav alternatiivne raviteenus 224R. Seega võib pidada upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi kasutamist AS näidustusel kulutõhusaks. Samas on teada, et ravimi Rinvoq ja Xeljanz avalik hind on teistes riikides veel soodsam kui Eestile pakutav hind.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10735>

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10771>

¹⁰ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/upadacitinib-rinvoq-as-full-smc2480/>

¹¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-as-full-smc2463/>

¹² <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/upadacitinib-AS-psd-mar-2021.pdf>

Tabel 1. Taotleja esitatud patsientide arvu ja kasutuskordade prognoos

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
Patsiente	20	25	30	35
Maht (kordi)	200	250	300	350
Kulu (€)	149 914,00	187 392,50	224 871,00	262 349,50

AS näidustuse lisamine teenusele 250R ei tõsta ravijuhtude arvu, vaid avardab AS patsientide ravivõimalusi kokkulepitud ravijuhtude arvu raames. Muudatus ei too täiendavaid lisakulusid, sest teiste kallimate bioloogiliste ravimite kasutamine selle võrra väheneb.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravimid lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne. Juhul kui ravimid lisada ravimite loetellu, oleks patsiendi omaosalus ühe soodusretsepti realiseerimisel 2,50 eurot.

4.3. Teenuse vääri- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist. Samas oleks teenuse 250R väärkasutamise tõenäosus väga väike, kuna teenuse osutamiseks on vajalik reumatoloogide konsiiliumi otsus.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Samad kohaldamise tingimused nagu seda on ravimiteenuse 224R korral.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Reumatoloogia Selts	
Teenuse alternatiivid	Soodusravimid adalimumab ja etanertsept ning bioloogilised haigust modifitseerivad ravimid, mis on kättesaadavad teenuse 221R ja teenuse 224R raames.	
Kulutõhusus	Teenuse 250R soovitakse AS korral muuta kättesaadavaks samadel tingimustel nagu seda on praegu bioloogilise ravi teenuse 224R AS korral. Teenuse 250R oleks seega ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav	

	alternatiivne raviteenus 224R. Seega võib pidada upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi kasutamist AS näidustusel kulutõhusaks. Samas on teada, et ravimi Rinvoq ja Xeljanz avalik hind on teistes riikides veel soodsam kui Eestile pakutav hind.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne. Juhul kui ravimid lisada ravimite loetellu, oleks patsiendi omaosalus ühe soodusretsepti realiseerimisel 2,50 eurot.	
Vajadus	Upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi ravile lülituvate patsientide arv Eestis sõltub arstide valikust ja müügiloahoidja turundustegevusest. Taotleja prognoos esimeseks aastaks 20 patsienti ja neljandaks 35 patsienti.	
	Teenuse osutamise kordade arv aastas maksimaalselt 13 korda patsiendi kohta, taotleja hinnangul keskmine kasutus 10 korda.	
Teenuse piirhind	749,57 eurot nagu praegu teenusel 250R; samas on teada, et ravimite avalik hind on teistes riikides madalam, kui Eestile pakutav hind. Rumeenia upadatsitiniibi hinnale tuginedes võiks teenuse piirhind olla ■■■ eurot, arvestades, et mõlemad toimeained on JAK-inhibiitorid ja hinnavahe pole põhjendatud.	
Kohaldamise tingimused	Samad nagu ravimiteenusel 224R	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu ei kaasne	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse anküloseeriva spondüliidi näidustuse lisamist teenusele 250R samadel tingimustel nagu kasutatakse AS näidustusel teenust 224R. Uuringud on näidanud, et upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi kasutamine on AS ravis platseebost efektiivsem. Võrdlevad uuringud bDMARD-idega puuduvad. Teenus 250R oleks ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav alternatiivne raviteenus 224R. Samas on teada, et	

	<p>ravimi Rinvoq ja Xeljanz avalik hind on teistes riikides veel soodsam kui Eestile pakutav hind. Lisakulu muudatusega ei kaasne. Kuna tegemist on ravimitega, mida patsiendid saavad iseseisvalt kodus manustada, võiks siinkohal kaaluda upadatsitiniibi ja tofatsitinibi üleviimist soodusravimiks nii AS kui ka kõikide teiste näidustuste korral, mille puhul on ravimiteenus 250R lubatud kasutada. Sellisel juhul võiks ravimite oodatav jaemüügihind olla AS näidustusel ca [redacted] eurot.</p>	
--	--	--