

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1498
Kuupäev	04.2022

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Reumatoloogia Selts (ERS) taotleb juveniilse idiopaatilise artriidi näidustuse lisamist olemasolevale teenusele 250R „Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“.

Juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) korral on tegemist vähemalt ühe liigese põletikuga, mis algab enne lapse 16-aastaseks saamist, mille tekkepõhjus ei ole teada ja mis on kestnud vähemalt kuus nädalat. Haigusel on kuus kliinilist alatüüpi, mis erinevad teineteisest kliinilise kulu, laboratoorsete ilmingute ja ravile alluvuse poolest. Polüartikulaarse haiguse algusega (viis ja enam liigest haaratud haiguse esimesel kuuel kuul) on ligikaudu 25% JIA haigetest, lisaks läheb umbes 20% oligoartriidiga (ühe kuni nelja liigese haaratus haiguse esimesel kuuel kuul) juhtudest haiguse kulu jooksul üle polüartriidiks. Polüartikulaarse kulu korral on prognoos tõsisem ja paljud haiged vajavad haigusprotsessi kontrollimiseks bioloogilist ravi. Õigeaegse adekvaatse ravita jäämisel on risk kiireks liiges(t)e deformatsiooni(de) ja anküloosi(de) kujunemiseks. JIA haigete ravi ja käsitus lapseas määrab nende edasise elukvaliteedi ja töövõime täiskasvanueas. JIA haigestumus Eestis oli aastatel 1998-2000 21,7 saja tuhande kuni 16-aastase lapse kohta, levimus seisuga 31.12.2000 oli 81,3 saja tuhande kuni 16-aastase lapse kohta^{1,2}, hilisematel aastatel on JIA 100-200 uut juhtu aastas (tuginedes SA Tallinna Lastehaigla ja SA Tartu Ülikooli Kliinikumi andmetele).

JIA näidustus soovitakse teenuse 250R juurde lisada JAK-inhibiitori tofatsitiniibi näidustuste laienemise tõttu. Tofatsitiniib on näidustatud aktiivse polüartikulaarse juveniilse idiopaatilise artriidi (positiivse reumatoidfaktoriga või negatiivse reumatoidfaktoriga polüartriit ja edasiarenenud oligoartriit) ja juveniilse psoriaatilise artriidi raviks 2-aastastele ja vanematele patsientidele, kelle ravivastus varasemale ravile haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega on olnud ebapiisav³.

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust JIA ravis hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi võõrutusuuringus (*withdrawal*), mis viidi läbi polüartikulaarse kuluga (laienev oligoartriit, reumatoidfaktor positiivne või negatiivne polüartriit või süsteemne artriit ilma aktiivsete süsteemsete ilminguteta) 2-18 aastastel JIA patsientidel, kellel esines aktiivne põletik vähemalt viies liigeses ja puudus ravivastus ühele

¹ Pruunsild C. et al (2007). Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: A prospective population-based study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 36(1), 7-13.

² Pruunsild C et al (2007). Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 25(4), 649-653.

³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xeljanz-epar-product-information_et.pdf

või enamale haiguskulgu modifitseerivale ravimile (metotreksaat või bioloogilised ravimid). Samuti kaasati uuringusse aktiivse (3 või enam liigest oli haigusest haaratud) psoriaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidiga patsiendid, kelle eelnev ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ehk NSAID-dega oli ebapiisav. Uuringus osales 225 patsienti, neist 184 olid polüartikulaarse haiguskuluga (28 laieneva oligoartriidiga, 39 reumatoidfaktor positiivse ja 104 reumatoidfaktor negatiivse polüartriidiga ja 13 süsteemse artriidiga), 20 psoriaatilise artriidiga ja 21 entesiidiga seotud artriidiga. Uuringu esimeses osas (avatud faas) said patsiendid vastavalt kehakaalule suu kaudu tofatsitiniibi (5 mg kaks korda päevas või vähem) 18 nädalat või kuni haiguse ägenemiseni. Patsiendid, kes saavutasid vähemalt JIA/ACR30 ravivastuse (30% paranemine algväärtusest), randomiseeriti 1:1 saama tofatsitiniibi või platseebot 26 nädalat või kuni haiguse ägenemiseni (topeltpime faas, II ossa randomiseeriti 142 (77%) polüartikulaarse haiguskuluga patsienti). Uuringu teise faasi esmane tulemusnäitaja oli JIA ägenemise tase 44. nädalaks uuringu II osas. Ravimi ohutust hinnati kogu uuringu vältel (I ja II osa). Tulemused näitasid, et polüartikulaarse kuluga JIA patsientidel oli tofatsitiniibiga haiguse ägenemise osakaal uuringu II osas (nädalad 18–44) oluliselt madalam kui platseebo grupis – 29% vs 53%, HR 0,46 (UV 95% 0,27-0,79), p=0,0031. Ohutuse osas olid tofatsitiniibi ja platseebo rühmad sarnased. Tõsistest kõrvaltoimetest teavitati vastavalt ühel ja kahel patsiendil.

Uuringuid, mis võrdleksid tofatsitiniibi bioloogiliste ravimitega JIA ravis pole avaldatud.

2019. a Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) JIA ravijuhend, mis keskendub polüartriidi, sakroliidi ja entesiidi ravile, soovib patsientidel, kellel hoolimata DMARD ravist esineb endiselt mõõduka või kõrge haigusaktiivsusega polüartriit, kasutada TNF-alfa inhibiitorit, abatasepti või totsilizumabi. Kui patsiendi haigus püsib endiselt aktiivseks, tuleks ravi vahetada teise bioloogilise preparaadi vastu. Kui esimeseks bioloogiliseks preparaadiks on olnud TNF-alfa inhibiitor, eelistatakse abatasepti ja totsilizumabi. Kui ka teine bioloogiline preparaat pole andnud piisavat ravitulemust, eelistatakse TNF-alfa inhibiitoreid, abatasepti ja totsilizumabi rituksimabi ees⁴. Tofatsitiniibil puudus juhendi koostamisel veel JIA näidustus.

Haigekassa poolt on hetkel JIA 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 abatasepti ja totsilizumabiga (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

⁴ Ringold S. et al (2019). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Entesitis. *Arthritis Care & Research*, 71(6): 717-734.

kaks ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimit Xeljanz (tofatsitinibi) manustatakse vastavalt patsiendi kehakaalule. Patsiendid, kes kaaluvad alla 20 kg ja 40 kg, peaksid kasutama ravimi suukaudset lahust Xeljanz 1 mg/ml 240 ml N1 vastavalt 3,2 ml (3,2 mg) kaks korda päevas või 4 ml (4 mg) kaks korda päevas. Patsiendid kehakaaluga ≥ 40 kg peaksid kasutama ravimi tablette Xeljanz 5 mg N56 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 ravimi Xeljanz 5 mg N56 (4 nädala ravi) CIP hinnaks Ungaris ■■■ eurot, mis Eestis kehtiva juurdehindluse korral teeks lõpphinnaks haiglaapteegile ■■■ eurot. Seega on teada, et ravimi avalik hind on teistes riikides soodsam, kui Eestile pakutav hind. Ravimi Xeljanz 1 mg/ml 240 ml N1 osas Euripidi andmed puuduvad, kuid arvestades, et erinevus on ainult ravimvormis, peaks ka selle ravimi neljanädalase ravikuuri hind jääma tablettidega võrdsele tasemele.

Kuna tofatsitiniibi suukaudset lahust ja tablette saab iseseisvalt kodus manustada ning tervishoiutöötaja abi pole ravimi manustamisel vajalik, võiks siinkohal kaaluda nende üleviimist haigekassa tervishoiuteenuste loetelust ravimite loetellu nii JIA kui ka kõikide teiste näidustuste korral, mille puhul on ravimiteenust 250R lubatud kasutada. Tuginedes Euripid andmetele, võiks haigekassa poolt aktsepteeritav ravimi Xeljanz jaemüügihind olla JIA näidustusel mitte kõrgem kui ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁵ toetab tofatsitiniibi kasutamist vastavalt näidustusele JIA ravis. Ravi toetatakse ainult siis, kui TNF-alfa inhibiitori kasutamine pole patsiendile sobilik või selle kasutamine pole andnud piisavat raviefekti ning tofatsitiniibile tagatakse kokkulepitud hind. Kuigi otsesed võrdlusuuringud täna kasutatavate alternatiividega puuduvad, näitas kaudne võrdlus, et tofatsitiniibi kasutamine on sama efektiivne kui adalimumabi või tosilizumabi kasutamine. Kuna tofatsitiniib on kallim kui adalimumab või etanertsept, lisati TNF-alfa inhibiitorite kasutamise piirang.

Šotimaa (SMC)⁶ on veel hindamas tofatsitiniibi kasutamist JIA ravis. Hinnangu avaldamise kuupäev on teadmata.

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta735/resources/tofacitinib-for-treating-juvenile-idiopathic-arthritis-pdf-82611256184773>

⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tofacitinib-xeljanz-abb-smc2422/>

3.2. Kulutõhusus Eestis

Kulutõhususe analüüsis on kahseks meetodiks kulu minimeerimine. Teenus 250R on sarnaselt teenusega 224R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, neljanädalane ravikuur“ kättesaadav siis, kui eelnevalt on patsiendi ravis ära proovitud kaks TNF-alfa inhibiitorit või nende kasutamine on patsiendile vastunäidustatud. Teenuste 250R ja 224R piirhinnad on täna vastavalt 749,57 ning 1090,28 eurot. Teenus 250R oleks seega ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav alternatiivne raviteenus 224R. Seega võib pidada tofatsitiniibi kasutamist JIA näidustusel kulutõhusaks. Samas on teada, et ravimi 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

Taotleja sõnul võiks tofatsitiniibi ravi aastas vajada 1-5 patsienti, kuid mitte rohkem. Kui eeldada, et igal aastal liigub tofatsitiniibi ravile maksimaalselt 5 patsienti ja teenust osutatakse keskmiselt 10 korda aastas, kaasneks ravimi hüvitamisega JIA näidustusel järgmine kulu:

Tabel 1. Patsientide arvu, kasutuskordade ja kaasuva kulu prognoos

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
Patsiente	5	10	15	20
Maht (kordi)	50	100	150	200
Kulu (€)	37 478,5	74 957	112 435,5	149 914

Kaasnev kulu võib olla arvatust väiksem, sest taotleja sõnul võib ravi vajada ka vähem kui 5 patsienti aastas.

Kuna tofatsitiniibi ravi on soodsam kui ravi teenusega 224R, võiks eeldada, et JIA näidustuse lisamine teenusele 250R lisakulu ei too, sest selle võrra kasutatakse kallimat teenust 224R vähem. Samas on taotleja välja toonud, et tofatsitiniib poleks JIA bioloogilises ravis esmavaliku ravim ning teenuse 224R kasutamine sellest ei muutuks. Seega tuleks tofatsitiniibiga kaasnevaid kulusid lugeda lisakuluna. Teisalt puuduvad uuringud, mis viitaksid, et teenuse 224R raames kasutatavad bioloogilised ravimid oleksid JIA ravis efektiivsemad kui tofatsitiniibi kasutamine ja väärksid seeläbi kõrgemat hinda. Seetõttu oleks soovituslik tofatsitiniibi kasutamist kaaluda enne kallima teenuse 224R kasutamist, mis hea efektiivuse korral hoopis vähendaks haigekassa ravikulusid JIA näidustusel.

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 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

Kohaldamise tingimused võiksid olla samasugused nagu ravimiteenuse 224R korral, mis käsitleb JIA ravi.

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	Teenus 250R on kättesaadav samadel tingimustel nagu teenus 224R. Teenus 250R oleks ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav alternatiivne raviteenus 224R. Seega võib pidada tofatsitiniibi kasutamist JIA näidustusel kulutõhusaks. Samas on teada, et ravimi 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	Taotleja prognoosib igal aastal 1-5 patsienti.	

	Teenuse osutamise kordade arv aastas keskmiselt 10 korda patsiendi kohta, maksimaalselt 13 korda.	
Teenuse piirhind	749,57 eurot nagu praegu teenusel 250R; samas on teada, et tofatsitiniibi avalik hind on teistes riikides madalam, kui Eestile pakutav hind. Ungari tofatsitiniibi hinnale tuginedes võiks teenuse piirhind olla ■■■ eurot.	
Kohaldamise tingimused	Samad nagu ravimiteenusel 224R	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Esimesel aastal 37 500 eurot ning neljandaks aastaks ca 150 000 eurot. Teisalt puuduvad uuringud, mis viitaksid, et teenuse 224R raames kasutatavad bioloogilised ravimid oleksid JIA ravis efektiivsemad kui tofatsitiniibi kasutamine ja väärksid seeläbi kõrgemat hinda. Seetõttu oleks soovituslik tofatsitiniibi kasutamist kaaluda enne kallima teenuse 224R kasutamist, mis hea efektiivuse korral hoopis vähendaks haigekassa ravikulusid JIA näidustusel.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse JIA näidustuse lisamist teenusele 250R. Uuring on näidanud, et tofatsitiniibi kasutamine on teatud JIA alatüüpide ravis platseebost efektiivsem. Võrdlevad uuringud bDMARD-idega puuduvad. Teenus 250R oleks ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav alternatiivne raviteenus 224R. Samas on teada, et ravimi Xeljanz avalik hind on teistes riikides veel soodsam kui Eestile pakutav hind. Kuna tofatsitiniibi saab iseseisvalt kodus manustada, võiks siinkohal kaaluda selle üleviimist soodusravimiks nii JIA kui ka kõikide teiste näidustuste korral, mille puhul on ravimiteenus 250R lubatud kasutada. Sellisel juhul võiks ravimi oodatav jaemüügihind olla JIA näidustusel ca ■■■ eurot.	