

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1509
Kuupäev	04.2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Reumatoloogia Selts (ERS) soovib laiendada teenuse 250R sihtgruppi reumatoidartriidiga (RA) patsientide osas. Praegu peab enne ravi alustamist teenusega 250R olema RA patsiendil ära **kasutatud vähemalt kaks** ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet ehk kaks TNF-alfa inhibiitorit (v.a juhul kui esineb dokumenteeritud vastunäidustusi), kuid soovitakse, et ravi teenusega 250R võiks RA patsientidel alustada siis, kui ära on **kasutatud vähemalt üks** ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogiline haigust modifitseeriv toimeaine ehk üks TNF-alfa inhibiitor.

Taotlus on esitatud JAK-inhibiitorile upadatsitiniib, kuid lisaks kasutatakse RA ravis ka JAK-inhibiitorit tofatsitiniib. Upadatsitiniib ja tofatsitiniib on näidustatud mõõduka kuni raske RA raviks täiskasvanud patsientidele, kelle ravivastus ühele või mitmele haigust modifitseerivale antireumaatilisele ravimile (DMARD) on olnud ebapiisav või kellel esineb nende suhtes talumatus. Neid võib kasutada monoterapiana või kombinatsioonis metotreksaadiga^{1,2}.

Reumatoidartriit on kõige levinum krooniline autoimmuunne põletikuline liigesehaigus, millega kaasneb progresseeruv invaliidistumine, süsteemsete komplikatsioonide teke, suremusrisi suurenemine ja sotsiaal-majandusliku koormuse kasv ühiskonnale. RA tänapäevase ravitaktika põhiprintsiibiks on haiguse varajane diagnoosimine, kiire suunamine reumatoloogi vastuvõtule ning kohene agressiivne DMARD ravi. Varajane ravi võimaldab pidurdada või vähemalt aeglustada RA progressiooni. RA levimus on maailmas erinev, Eestis on selle levimus 0,44%. RA haigestumus on 20-40 juhtu 100 000 kohta. Täpsed andmed Eesti kohta puuduvad. On teada, et naised haigestuvad RA 3-4 korda sagedamini kui mehed.

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati viies III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus täiskasvanud patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne RA ja kes vastavad ACR/EULAR 2010 klassifikatsioonikriteeriumitele. Algtaseme nõudeks oli vähemalt 6 valulikku ja 6 turses liigest ning hsCRP tõusul põhinev kinnitus süsteemse põletiku esinemisest. Kõik uuringud hõlmasid pikaajalisi jätku-uuringuid kestusega kuni 5 aastat. Iga uuringu esmane analüüs hõlmas kõiki randomiseeritud osalejaid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit või platseebot¹.

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

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

SELECT-EARLY³, SELECT-MONOTHERAPY⁴ JA SELECT-NEXT⁵ uuring hindas upadatsitiniibi kasutamist patsientidel, kes olid ravinaivsed või saanud eelnevalt ebapiisavat ravi metotreksaadi või teiste konventsionaalsete DMARD-idega. Uuringutesse ei kaasatud patsiente, kes olid saanud eelnevalt ravi bioloogiliste ravimitega või kui olid saanud, pidid patsiendid läbima kohustusliku *washout* perioodi. Kuna käesoleva taotluse puhul soovitakse upadatsitiniibi kasutada peale ühe bioloogilise ravi ebaõnnestumist, pole need uuringud praegusel juhul olulised.

SELECT-COMPARE uuring⁶

1629 patsienti randomiseeriti 2:2:1 saama 15 mg **upadatsitiniibi** ükskord päevas, **platseebot** või 40 mg **adalimumabi** iga teine nädal. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema **ebapiisav ravivastus MTX-le**, mille ravi oli kestnud vähemalt 3 kuud, sellest eelnevad 4 nädalat stabiilses annuses, millega jätkati ka uuringus. Ülejäänud DMARD-ide kasutamine lõpetati ja sellele järgnes protokollijärgne *washout* periood. Kuni 20% patsientidest võisid olla saanud mitte enam kui 1 bioloogilist ravi (bDMARD, v.a adalimumab), kui kokkupuude oli olnud vähem kui 3 kuud või nad olid katkestanud bDMARD ravi talumatuse tõttu. Välja jäeti patsiendid, kellel oli eelnevale bDMARD-le ebapiisav ravivastus või kellel oli eelnev kokkupuude JAK-inhibiitoritega. 14., 18. ja 22. nädalal oli võimalik neid patsiente, kes ei saavutanud valulike ja turses liigeste $\geq 20\%$ vähenemist, võimalik ümber lülitada platseebolt upadatsitiniibile, upadatsitiniibilt adalimumabile ja adalimumabilt upadatsitiniibile. Tulemused näitasid, et upadatsitiniibiga saavutati ACR20 ja DAS28-CRP $< 2,6$ ravivastus suuremal osal patsientidel kui platseeboga – erinevus vastavalt 34% (95% UV 29,0-39,2; $p \leq 0,001$) ja 23% (95% UV 18,6-26,5; $p \leq 0,001$). Lisaks kinnitati statistiliselt upadatsitiniibi mitte halvemus (kui 95% UV alumine piir üle -10) ning seejärel paremus (kui 95% UV alumine piir üle 0) ACR50 ravivastuses 12. ravinädalal adalimumabi ees. Erinevus ACR50 ravivastuses oli 16% (95% UV 9,9-22,3, $p \leq 0,001$). Statistiline paremus adalimumabi ees tõestati ka valu raskustaseme skooris ja HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) skooris 12. ravinädalal – erinevus vastavalt -6,5 (95% UV -9,7, -3,3, $p \leq 0,001$) ja -0,11 (95% UV -0,18 kuni -0,03, $p \leq 0,01$).

³ van Vollenhoven et al (2020). Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator-Controlled Trial, *Arthritis & Rheumatology*, 72(10): 1607-1620.

⁴ Smolen et al (2019). Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet*, 393(10188): 2303-2311.

⁵ Burmester et al (2018). Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-NEXT): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 391: 2503-2512.

⁶ Fleischmann R. et al (2019). Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial *Arthritis & Rheumatology*, 71(11): 1788–1800.

SELECT-BEYOND uuring⁷

499 patsienti randomiseeriti 2:2:1:1 saama kord päevas 15 mg või 30 mg **upadatsitiniibi** või **platseebot** 12 nädala jooksul. Edasi said kõik patsiendid upadatsitiniibi. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema **eelnev ebapiisav ravivastus või talumatus bDMARD-idele** (kestnud vähemalt 3 kuud) ning nad said **kaasuvat ravi konventsionaalsete DMARD-idega** (kestnud vähemalt 3 kuud, sellest eelnevad 4 nädalat stabiilses annuses). Patsiendid võisid olla saanud erinevaid bioloogilisi ravimeid, mitte ainult TNF-alfa inhibiitoreid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid saanud enne ravi JAK-inhibiitoriga või kellel oli minevikus olnud mõni muu põletikuline liigesehaigus. Uuringusse kaasatud patsientidest 47% olid saanud eelnevalt ühe bDMARD-i, 28% kahte ja 25% kolme bDMARD-i. Enamusel patsientidest esines kõrge haiguse aktiivsus, keskmine DAS28-CRP oli 5,8. Uuringu kaks esmast tulemusnäitajat oli ACR20 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja DAS28-CRP $\leq 3,2$ saavutanud patsientide osakaal 12. ravinädalal. Upadatsitiniibiga saavutati 12. ravinädalal võrreldes platseeboga ACR20 ravivastus suuremal osal patsientidel – erinevused platseeboga vastavalt 36% (95% UV 26-46, $p < 0,0001$) ja 28% (95% UV 18-38, $p < 0,0001$). Ka DAS28-CRP $\leq 3,2$ ravivastus saavutati 12. ravinädalal upadatsitiniibi rühmades suuremal määral – erinevused platseeboga vastavalt 29% (95% UV 20-38, $p < 0,0001$) ja 28% (95% UV 19-37 $p < 0,0001$).

Lisaks esitas taotleja uuringu SELECT-CHOICE andmed⁸. 613 patsienti randomiseeriti 1:1 saama kord päevas 15 mg **upadatsitiniibi** või **abatatsepti** (i.v) 12 nädala jooksul kombinatsioonis DMARD raviga. Uuringus osalesid täiskasvanud patsiendid, kelle haigus oli jätkuvalt aktiivne **peale ≥ 1 bDMARD kasutamist** või kellel oli **varasemalt ≥ 1 bDMARD-i kasutamisel tekkinud vastuvõetamatud kõrvaltoimed** ning kes olid eelnevalt saanud DMARD ravi (vähemalt 3 kuud, sellest eelnevad 4 nädalat stabiilses annuses). Sinna ei kaasatud patsiente, kes olid eelnevalt saanud ravi JAK-inhibiitoriga või abatatseptiga või kellel oli minevikus olnud mõni muu liigesehaigus. Upadatsitiniibiga kinnitati statistiliselt oluline paremus abatatsepti ees – erinevus DAS28-CRP skooris -0,52 (95% UV -0,69 kuni -0,35, $p < 0,001$) ning erinevus DAS28-CRP $< 2,6$ ravivastuses 16,8% (95% UV 10,4-23,2, $p < 0,001$). Küll aga leiti, et upadatsitiniibiga on rohkem tõsiseid kõrvaltoimeid.

Juhul kui konventsionaalse raviga ei ole saavutatud raviefekti soovitab Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) 2020. aasta ravijuhend⁹ halva prognoosi faktorite olemasolu korral lisada patsiendi raviskeemi bDMARD-i (TNF-alfa inhibiitorid, IL-6 inhibiitorid, abatatsept, rituksimab) või JAK-inhibiitori. Neid tuleks kasutada koos konventsionaalsete DMARD-idega. Patsientidel, kes ei saa kasutada paralleelselt konventsionaalseid DMARD-e, võivad omada eeliseid IL-6 inhibiitorid tosilizumab ja sarilumab ning JAK-inhibiitorid. Kui ravi ühe bDMARD-i või JAK-inhibiitoriga osutub ebaefektiivseks, tuleks kaaluda ravi teiste bDMARD-ide või JAK-inhibiitoritega. Kui üks TNF-alfa inhibiitor on osutunud

⁷ Genovese M.C. et al (2018). Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECT-BEYOND): a double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 391: 2513-2524.

⁸ Rubbert-Roth A. et al (2020). Trial of Upadacitinib or Abatacept in Rheumatoid Arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 383(16): 1511-1521.

⁹ Smolen J.S. et al (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79: 685-699.

ebaefektiivseks, võib patsient kasu saada teise toimemehhanismiga ravimi kasutamisest või teisest TNF-alfa inhibiitorist.

2021. a Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) RA ravijuhend¹⁰ soovib patsientidel, kellel ei saavutata maksimaalses annuses metotreksaadiga piisavat ravitulemust, lisada sulfasalasiini ja hüdroksüklorokviini asemel metotreksaadi kõrvale bDMARD-i (TNF-alfa inhibiitorid, abatsept, rituksimab, totsilizumab jt) või JAK-inhibiitori. Kui ravi ühe bDMARD-i või JAK-inhibiitoriga osutub ebaefektiivseks, tuleks kaaluda ravi teise toimemehhanismiga preparaadiga. On leitud, et vahetus teise toimemehhanismi vastu võib tuua paremad ravitulemused, samas on selle soovitusel tõendusmaterjal väga madal.

Haigekassa poolt on hetkel mõõduka kuni kõrge aktiivsusega RA ravis peale konventsionaalse ravi ebaõnnestumist rahastatud läbi ravimite loetelu TNF-alfa inhibiitorid adalimumab ja etanertsept. Läbi tervishoiuteenuste on patsientidele rahastatud ravi TNF-alfa inhibiitoriga infliksimab (teenus 221R), ravi abatsepti, totsilizumabi või teiste kallimate bioloogiliste preparaatidega, mida RA ravis kasutatakse (teenus 224R), ravi rituksimabiga (teenus 276R) ning ravi JAK-inhibiitoritega (teenus 250R). Enne ravi alustamist koodiga 224R või 250R 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. Teenust 276R võib RA näidustusel kasutada piirangute vabalt (st vabalt valitud reas). Taotleja sõnul kasutatakse rituksimabi praegu peale kahe TNF-alfa inhibiitori ebaõnnestumist või hilisemas ravireas (nt peale 2 TNF-alfa inhibiitori+JAK-inhibiitori ebaõnnestumist). Üksikjuhtudel kasutatakse rituksimabi ka varasema valikuna – näiteks juhtudel, kui TNF-alfa inhibiitoreid ei saa kasutada, metotreksaadi talumatuse või vastunäidustuste korral, aga ka juhtudel, kui TNF-alfa inhibiitori kasutamisel on kõrvaltoimena tekkinud *lupus-like* sündroom. Siiski toob taotleja välja, et tänases COVID-19 situatsioonis on rituksimabi kasutamine liikumas tahaplaanile, sest sellel on leitud kõige suurem mõju COVID-19 vaktsiinide efektiivsusele – tihti ei teki patsientidel üldse antikehi ning neil on kõrgem risk raskeks haiguse kuluks, hospitaliseerimiseks ja surmaks.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimit Rinvoq (upadatsitiniibi) manustatakse 15 mg üks kord päevas. Teenuse 250R „Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“ piirhind on hetkel 749,57 eurot. Ravimi müügiloahoidja pole haigekassale uut hinnapakumist teinud.

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. Seega on teada, et ravimi avalik hind on teistes riikides soodsam, kui Eestile hetkel pakutav hind.

¹⁰ Fraenkel L. et al (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*, 73: 924-939.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)^{11,12} toetab upadatsitiniibi kasutamist nii mõõduka (DAS28 skoor 3,2-5,1) kui ka raske (DAS28 skoor >5,1) RA korral. Mõõduka RA korral toetatakse upadatsitiniibi kasutamist koos metotreksaadiga või ilma (kui MTX ravi on talumatu või vastunäidustatud) aktiivse haigusega täiskasvanud patsientidel, kelle haigus pole vaatamata intensiivsele rohkem kui kahte DMARD-i sisaldavale ravile allunud ning ravimile kehtib kokkulepitud allahindlus. Kui patsiendile sobib mitu erinevat ravivõimalust, tuleks alustada soodsaimast. Raske RA korral toetatakse upadatsitiniibi kasutamist koos metotreksaadiga või ilma (kui MTX ravi on talumatu või vastunäidustatud) aktiivse haigusega täiskasvanud patsientidel, kui ravimile kehtib kokkulepitud allahindlus, järgmistel tingimustel:

- kui intensiivse DMARD kombinatsioonraviga pole saavutatud piisavat ravivastust;
- kui vähemalt ühe bDMARD-i ja rituksimabiga pole saadud piisavat ravivastust;
- kui DMARD raviga ei ole saavutatud piisavat ravivastust või DMARD kasutamine ei sobi, sh on kasutatud vähemalt üks bDMARD ning kes ei saa kasutada rituksimabi.

Sellised soovitusel anti, kuna uuringud on näidanud, et upadatsitiniibi kasutamine mõõduka kuni raske RA ravis on efektiivsem kui tavapärane konventsionaalne ravi DMARD-idega ning adalimumabiga patsientidel, kellel pole DMARD ravi olnud piisavalt efektiivne. Kuna puuduvad otsesed võrdlusuuringud, kus upadatsitiniibi võrreldakse teiste RA ravis kasutatavate bDMARD-idega, esitas müügiloahoidja kaudse võrgustik metanalüüsi, mis näitas, et upadatsitiniib on sama efektiivne kui kõik teised NICE poolt aktsepteeritud bDMARD-id (adalimumab, etanersept, infliksimab, golimumab, abatasept, totsilizumab, rituksimab jt), sh patsientidel, kes ei ole varasema bDMARD raviga saavutanud piisavat ravivastust. Küll aga leiti, et raske RA korral pole upadatsitiniibi kasutamine peale bDMARD ravi ebaõnnestumist kulutõhus, kui patsiendil on võimalik kasutada rituksimabi. Upadatsitiniibi kasutamist peeti kulutõhusaks, kui patsient on eelnevalt ravi saanud vähemalt ühe bDMARD -i ja rituksimabiga.

Šotimaa (SMC)¹³ toetab upadatsitiniibi kasutamist raske RA-ga patsientidel, kes ei ole saanud piisavat ravivastust intensiivse DMARD kombinatsioonraviga või TNF-alfa inhibiitoriga ja kellele rituksimabi kasutamine ei sobi. Komisjon nõustus taotlejaga, et upadatsitiniibi kasutamine on parem kui konventsionaalsete DMARD-ide kasutamine ja mitte kehvem kui bDMARD-ide ja teiste JAK-inhibiitorite kasutamine. Rituksimabi kasutamise piirang lisati, sest upadatsitiniibi kasutamine enne rituksimabi polnud kulutõhus. Mõõduka RA korral ei peetud upadatsitiniibi kasutamist kulutõhusaks.

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta744/resources/upadacitinib-for-treating-moderate-rheumatoid-arthritis-pdf-82611314971333>

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta665/resources/upadacitinib-for-treating-severe-rheumatoid-arthritis-pdf-82609260800965>

¹³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5757/upadacitinib-rinvoq-final-jan-2021-for-website.pdf>

Austraalia (PBAC)^{14,15} toetab upadatsitiniibi kasutamist raske RA korral patsientidel, kes ei ole saanud vähemalt kuus kuud kestnud konventsionaalse DMARD raviga piisavat ravivastust. Ravi toetatakse, kui upadatsitiniibi ravi ei ületa kõige soodsama bDMARD ravi maksumust. Taotleja eeldas, et upadatsitiniib on SELECT-COMPARE uuringule tuginedes parem kui adalimumab, kuid eksperdid sellega ei nõustunud. Kuigi erinevus ACR50 ravivastuse saanud patsientide osakaalus oli adalimumabi ning upadatsitiniibi vahel statistiliselt oluline (16% (95% UV 9,9-22,3, $p \leq 0,001$)), leiti, et selle tulemuse põhjal ei saa veel öelda, kas see erinevus on ka kliiniliselt oluline. Et pidada upadatsitiniibi kliiniliselt paremaks adalimumabi ees, tuleks hinnata ka teisi asjakohaseid tulemeid.

Kanada (CADTH)¹⁶ toetab upadatsitiniibi kasutamist mõõduka kuni raske RA raviks, kas kombinatsioonis metotreksaadiga või teiste konventsionaalsete DMARD-idega või monoteraapiana metotreksaadi sobimatuse korral, juhul kui konventsionaalsete DMARD-idega pole saavutatud piisavat raviefekti ning upadatsitiniibi ravi maksumus ei ületa kõige odavama bDMARD ravi ega ka teiste JAK-inhibiitorite maksumust, mida samal näidustusel juba kasutatakse. Taotleja esitas mudeli, kus käsitleti upadatsitiniibi kasutamist peale DMARD või bDMARD ravi. Võrdlusravimiteks olid teised DMARD-id, bDMARD-id ja JAK-inhibiitorid. Kordusanalüüs näitas, et upadatsitiniibi kasutamine ei ole pakutud hinna juures kulutõhus. Kulutõhusaks peeti seda siis, kui upadatsitiniibi hinda langetati ca 50-70%. Kui teisi DMARD-e võrdlusravimina ei käsitletud, siis oleks pidanud upadatsitiniibi hind langema 30-35% või 5% vastavalt, kas upadatsitiniibi kasutati peale ebaõnnestunud ravi DMARD-idega või bDMARD-idega. Kuna upadatsitiniibi kasutamine polnud pakutud hinna juures kulutõhus, mudelis oli mitmeid puuduseid ning puudusid otsesed võrdlusandmed teiste RA ravivastavate bDMARD-ide ja JAK-inhibiitoritega, ei peetud upadatsitiniibi kõrgemat hinda põhjendatuks.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Kulutõhususe analüüsi pole haigekassale esitatud. Samuti pole haigekassale esitatud uut upadatsitiniibi hinnapakumist.

Uuringu SELECT-COMPARE tulemused viitasid upadatsitiniibi statistilisele paremusele adalimumabi ees patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ebaefektiivset ravi metotreksaadiga, kuid kes ei olnud saanud veel bioloogilist ravi. Kuigi uuring viitab upadatsitiniibi statistilisele paremusele adalimumabi ees, puudub teadmine, kas upadatsitiniibi eelis püsiks ka olukorras, kus patsiendid on enne JAK-inhibiitori ravi alustamist saanud ravi vähemalt ühe bioloogilise ravimiga (nt TNF-alfa inhibiitoriga). Lisaks võib siinkohal nõustuda Austraalia ekspertidega, kelle sõnul ei pruugi upadatsitiniibi statistiline paremus adalimumabi ees viidata selle kliiniliselt olulisele paremusele. Kuigi upadatsitiniibi rühmas saavutas 16% rohkem patsiente ACR 50 ravivastuse, polnud erinevus näiteks valu skooris ja HAQ-DI skooris ehk patsiendi funktsionaalses võimekuses niivõrd suur, et pidada seda kliiniliselt oluliseks – erinevus

¹⁴ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/upadacitinib-psd-november-2019-corrigendum%20.pdf>

¹⁵ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/files/upadacitinib-psd-nov-2020.pdf>

¹⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0614%20Rinvoq%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20February%206%2C%202020_for%20posting.pdf

vastavalt -6,5 (95% UV -9,7 kuni **-3,3**) ja -0,11 (95% UV -0,18 kuni **-0,03**). Ka Kanada eksperdid ei lugenud erinevust HAQ-DI skooris kliiniliselt oluliseks. Uuringusse SELECT-BEYOND kaasati küll eelnevalt bDMARD ravi saanud patsiendid ning tulemused viitasid, et upadatsitiniibiga saavutas ACR20 ravivastuse ja DAS28-CRP $\leq 3,2$ ravivastuse suurem arv patsiente, kuid seda võrreldes platseeboga. Seetõttu puudub teadmine, kas upadatsitiniibi eelis püsib ka olukorras, kui võrdlusravimiks oleks valitud mingi teine bioloogiline ravim. Uuringus SELECT-CHOICE võrreldi omavahel upadatsitiniibi ja abatasepti efektiivsust patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe bDMARD-iga. Tulemused viitasid upadatsitiniibi statistilisele paremusele abatasepti ees, kuid leiti, et upadatsitiniibiga esineb rohkem kõrvaltoimeid. Rohkem uuringuid, mis võrdleksid upadatsitiniibi efektiivsust bDMARD-idega avaldatud ei ole. Siiski tuginedes teiste riikide hinnangutele, võib eeldada, et upadatsitiniibi efektiivsus on võrreldav RA ravis kasutatavate bDMARD-idega.

Praegu on RA patsientidel lubatud minna upadatsitiniibi ravile, kui eelnevalt on ravis ära proovitud vähemalt kaks TNF-alfa inhibiitorit. Valikus on soodusravimid adalimumab, etanertsept ning teenuse 221R raames kättesaadav infliksimab. Taotleja soovib, et patsiendid saaksid teenusele 250R üle minna, siis kui ära on proovitud vähemalt üks TNF-alfa inhibiitor. Enamasti alustatakse patsientide ravi adalimumabiga, seega võiks upadatsitiniibile kohane võrdlusravim olla etanertsept või infliksimab. Lisaks võiks kohaseks võrdlusravimiks olla rituksimab, mida võib kasutada samuti peale ühe TNF-alfa inhibiitori ära kasutamist.

Neljanädalane ravi upadatsitiniibiga maksab hetkel haigekassale 749,57 eurot. Neljanädalane ravi etanertsepti ja infliksimabiga maksab haigekassale vastavalt 268,93 eurot ja 109,08 eurot. Rituksimabi ravikuur RA korral koosneb kahest 1000 mg veeniinfusioonist, mida vajadusel 24 nädala järel korratakse. Rituksimab annuses 10 mg maksab haigekassale 5,56 eurot, mis teeb rituksimabi neljanädalase ravikuuri hinnaks haigekassale ca 86-171 eurot. Kuna upadatsitiniibi neljanädalase ravikuuri hind on kõikidest võrdlusravimitest oluliselt kõrgem ning puudub teadmine, kas upadatsitiniibi kasutamine on võrdlusravimitest RA ravis efektiivsem või mitte, sh peale ühe TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumist, ei saa pidada selle kasutamist hetkel kulutõhusaks. Haigekassa toetab upadatsitiniibi kasutamist RA varasemas ravireas, kui selle neljanädalase ravi hind oleks võrreldav samas reas kasutatavate alternatiividega.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosi alusteks on JAK-inhibiitoreid saavate patsientide arv ERS Bioloogilise Ravi Registriis ning orienteeruv patsientide hulk, kes vajavad ravivahetust 1. valiku bioloogiliselt ravimilt ja kellele oleks näidustatud ravi JAK inhibiitoriga arvestades kaasuvaid ravimeid ja kõrvaltoimete profiili. 2021. a sai teenusega 250R ravi ca 50 RA patsienti. Taotleja on prognoosinud, et igal aastal vajaks teenuse 250R kasutamist varasemas ravireas lisaks 25 patsienti. Taotletav muudatus uusi ravijuhte juurde ei too, kuid selle võrra väheneb teise TNF-alfa inhibiitori kasutamine (eelkõige infliksimabi ehk teenuse 221R kasutamine). Kuna teenus 250R on kallim kui teenus 221R, kaasneb muudatusega lisakulu:

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
Patsiente	75	100	125	150
Maht (kordi)	750	1000	1250	1500
Kulu kokku (€)	562 177,50	749 570,00	936 962,50	1 124 355,00
Lisakulu	160 122,50	320 245,00	480 367,50	640 490,00

Kuna puudub teadmine, kas upadatsitiniibi kasutamine on võrdlusravimitest RA ravis efektiivsem või mitte, sh peale ühe TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumist, pole kaasnev lisakulu põhjendatud.

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

Kohaldamise tingimused on vajalikud. Kui upadatsitiniibi müügiloahoidjaga jõutakse hinnaläbirääkimistel kokkuleppele, tuleks teenuse 250R rakendustingimusi muuta nii, et RA näidustusel saaks seda patsientidel kasutada juba peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist.

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, bioloogilised haigust modifitseerivad ravimid, mis on kättesaadavad teenuse 221R ja teenuse 224R raames ning rituksimab teenuse 276R raames.		
Kulutõhusus	Kuna upadatsitiniibi neljanädalase ravikuuri hind on kõikidest võrdlusravimitest palju kõrgem ning puudub teadmine, kas upadatsitiniibi		

	<p>kasutamine on võrdlusravimitest RA ravis efektiivsem või mitte, sh peale ühe TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumist, ei saa pidada selle kasutamist hetkel kulutõhusaks. Haigekassa toetab upadatsitiniibi kasutamist RA varasemas ravireas, kui selle neljanädalase ravi hind oleks võrreldav samas reas kasutatavate alternatiividega.</p>		
Omaosalus	<p>Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.</p>		
Vajadus	<p>Ravijuhtude arv ei muutu, kuid muutub teenuse 250R ja teenuse 221R kasutamise osakaal. Taotleja prognoosib, et igal aastal vajaks ravi teenusega 250R varasemas ravireas 25 patsienti.</p>		
	<p>Teenuse osutamise kordade arv aastas maksimaalselt 13 korda patsiendi kohta, taotleja hinnangul keskmine kasutus 10 korda.</p>		
Teenuse piirhind	749,57 eurot		
Kohaldamise tingimused	<p>Kui upadatsitiniibi müügiloahoidjaga jõutakse hinnaläbirääkimistel kokkuleppele, tuleks teenuse 250R rakendustingimusi muuta nii, et RA näidustusel saaks seda patsientidel kasutada juba peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist.</p>		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	<p>I aasta ca 160 000, II aasta ca 320 000, III aasta ca 480 000 ja IV aasta ca 640 000</p>		
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Taotletakse teenuse 250R kasutamist reumatoidartriidi varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori ebaõnnestumist. Puudub teadmine, kas upadatsitiniib on parem kui teised bioloogilised ravimid, kui</p>		

	<p>patsiendi ravis on eelnevalt üks bioloogiline ravi ebaõnnestunud. On leitud, et upadatsitiniibi efektiivsus on adalimumabi ees statistiliselt parem, kuid seda bio-naaiivsetel patsientidel. Taotletavas ravireas on uuringu võrdlusravimiks platseebo. Tuginedes teiste riikide hinnangutele, võib eeldada, et upadatsitiniibi efektiivsus on võrreldav RA ravis kasutatavate bDMARD-idega. Haigekassa toetab upadatsitiniibi kasutamist RA varasemas ravireas, kui selle neljanädalase ravi hind oleks võrreldav samas reas kasutatavate alternatiividega.</p>		
--	---	--	--