

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1513
Kuupäev	05.2022

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Haigekassa on teinud ettepaneku muuta sobiva hinnalanguse korral psoriaatilise artropaatia (PsA) ja anküloseeriva spondüliidi (AS) korral kasutatavad bioloogilised haigust modifitseerivad ravimid (bDMARD-id) kättesaadavaks teenuse 224R asemel läbi haigekassa ravimite loetelu – nii nagu seda on tänaseks tehtud psoriaasi näidustusel. Muudatus parandaks bioloogilise ravi kättesaadavust psoriaatilise artropaatia ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidele ning vähendaks haiglate koormust, kuna patsiendid saaksid ravimeid iseseisvalt kodus kasutada.

PsA bioloogilises ravis on Eestis hetkel kättesaadavad peamiselt nelja rühma kuuluvad molekulid:

- TNF-alfa inhibiitorid: adalimumab, etanertsept, infliksimab, golimumab
- IL12/23 inhibiitorid: ustekinumab
- IL-17 inhibiitorid: sekukinumab, iksekizumab
- IL-23 inhibiitorid: guselkumab, risankizumab.

AS bioloogilises ravis on Eestis hetkel kättesaadavad peamiselt kahte rühma kuuluvad molekulid:

- TNF-alfa inhibiitorid: adalimumab, etanertsept, infliksimab, golimumab
- IL-17 inhibiitorid: sekukinumab, iksekizumab

TNF-alfa inhibiitorid adalimumab ja etanertsept on PsA ja AS patsientidele kättesaadavad läbi haigekassa ravimite loetelu. TNF-alfa inhibiitor infliksimab on PsA ja AS patsientidele kättesaadav ravimiteenusena 299R „Infliksimab, 100 mg“. Kõik ülejäänud toimeained on patsientidele kättesaadavad ravimiteenusena 224R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, neljanädalane ravikuur“ kaudu. Samas on ainult infliksimabi kasutamisel oluline tervishoiutöötaja abi, sest ravimit manustatakse intravenoosselt. Teisi PsA ja AS ravis kasutatavaid bDMARD-e võib manustada peale arsti juhendamist kodus iseseisvalt. Põhjus, miks need ravimid lisati varasemalt ravimiteenusena tervishoiuteenuste loetellu, oli nende kõrge hind ning suur eelarvemõju. Sarnane olukord oli ka psoriaasi bioloogiliste haigust modifitseerivate ravimite korral, mida kasutati ravimiteenusena 226R raames. Samas näitas 2021. a ja 2022. a esimese poolaasta kogemus psoriaasi bioloogilise ravi kaasajastamises, et bDMARD-ide müügiloahoidjad olid valmis sobivatel tingimustel oma ravimite hindu langetama ning enamus neist said psoriaasiga patsientidele kättesaadavaks soodusravimina, sh varasemas ravireas ehk juba peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist, sest hinnalangusega kaasnes sääst, mis kattis nende ravimite kasutamisest varasemas ravireas tekkivad kulud.

Praegu peab enne teenuse 224R kasutamist olema patsientidel ära kasutatud vähemalt kaks ravimite loetellu kantud või koodiga 299R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat ravimit ehk vähemalt kaks TNF-alfa inhibiitorit, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi. Samadel tingimustel on PsA ja AS (alates 01.07.2022) ravis võimalik patsientidel kasutada ka JAK-inhibiitoreid tofatsitiniib ja upadatsitiniib ehk ravimiteenust 250R, mis on hetkel alternatiiviks ravimiteenusele 224R.

Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) 2020. a PsA ravijuhendis¹ ei tooda enam välja, millises järjekorras oleks kõige õigem bDMARD-isid PsA ravis kasutada. Töörühm leidis, et ühte bDMARD-i pole põhjust teistest eelistada ning valikul tuleks arvestada ravikuludega, mis võivad olla riigiti erinevad. Patsientidel, kelle ravi ühe bDMARD-iga ebaõnnestub, tuleks kaaluda ravi alustamist teise bDMARD-iga või JAK-inhibiitoriga, sh võiks üks üleminek olla samas toimeaine klassis. Kuigi uuringud on näidanud, et TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumisel saadakse hea tulemus vahetades ravi teise toimeahhanismi vastu, puuduvad otsesed võrdlusuuringud, mis viitaksid, et ravimi vahetamine samas toimeaine klassis tooks teistsugusemaid tulemusi. Lõpuks leppis ravijuhendi töörühm kokku, et kuigi ravi vahetamine samas toimeaine klassis on mõistlik, võiks peale teist ravi ebaõnnestumist samas ravimklassis ravimi siiski uue mehhanismi vastu välja vahetada. Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) 2019. a PsA ravijuhend² toob välja, et patsientide bioloogilist ravi võiks eelistatult alustada TNF-alfa inhibiitoriga ning ravi ebaõnnestumisel võiks ravi välja vahetada teise TNF-alfa inhibiitori vastu. IL-17 ja IL12/23-inhibiitoreid võiks kaaluda, kui TNF-alfa inhibiitorite kasutamine on patsientidele vastunäidustatud või need põhjustavad ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid.

AS patsientidel, kellel esineb vaatamata konventsionaalsele ravile jätkuvalt kõrge haiguse aktiivsus, soovib EULAR 2017. a ravijuhend alustada bioloogilist ravi TNF-alfa inhibiitoriga. Kui ravi TNF-alfa inhibiitoriga ebaõnnestub, tuleks see vahetada teise TNF-alfa inhibiitori või IL-17-inhibiitori vastu. Kuigi teise TNF-alfa inhibiitori kasutamine on patsientidel jätkuvalt efektiivne, võib saadav efekt olla väiksem kui esimesel korral. On leitud, et IL-17 inhibiitori kasutamine on peale TNF-alfa inhibiitori kasutamist hea efektiivsusega. Samas oli saadava kasu suurus samuti madalam, kui patsient oli eelnevalt juba bioloogilist ravi saanud³. ACR 2019. a AS ravijuhend soovib täiskasvanutel, kellel esineb hoolimata NSAID ravist 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. Juhul kui ravi esimese TNF-alfa inhibiitoriga ebaõnnestub, soovitatakse ravi alustada teise TNF-alfa inhibiitoriga või sekukinumabi või iksekizumabiga – valik sõltub sellest, kas patsient sai TNF-alfa inhibiitoriga esialgu ravivastuse või mitte. Samas on soovitus tingimuslik ja tugineb töörühma arvamusele, sest otsesed uuringud soovitude andmiseks puuduvad. Kuna kaudsed uuringud on näidanud, et 25-40% patsientidest saavad siiski teise TNF-alfa inhibiitori

¹ Gossec L. et al. (2020). EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79:700–712.

² Singh A. et al. (2019). 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 71(1): 5-32.

³ 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.

kasutamisel hea ravitulemuse, leiti, et ravi vahetamine teise toimetehhanismi vastu pole koheselt mõistlik. Nende patsientide puhul, kes esimese TNF-alfa inhibiitoriga ravivastust ei saavutata, tuleks töörihma hinnangul ravi jätkata siiski sekukinumabi või iksekizumabiga, sest tõenäoliselt pole nende patsientide liigeste põletik vahendatud TNF kaudu⁴.

2. Kulutõhusus

Kulutõhususe hindamine on antud juhul väga kompleksne ülesanne ja tõenäoliselt pole selle teostamine võimalik. Nagu selgub PsA ja AS ravijuhenditest, siis toetatakse bioloogilise ravi järjekorra soovitusel pigem praktikale ning otseseid võrdlusuuringuid, mis võrdleksid omavahel kõiki erinevaid PsA ja AS näidustusel kasutatavaid bDMARD-e pole teostatud. Seetõttu oleks võimatu hinnata ka nende ravimite kulutõhusat järjekorda. Ka psoriaasi bioloogilise ravi raportis TTH47⁵ leiti, et psoriaasi bioloogiliste ravimite kulutõhusust pole võimalik usaldusväärselt hinnata, sest üheski raportis käsitletud uuringus ei võrreldud kõiki kaheksat (adalimumab, etanercept, infliksimab, ustekinumab, sekukinumab, guselkumab, risankizumab, iksekizumab) bioloogilist ravimit. Seega polnud raporti koostajatel võimalik väita, et mõne bDMARD-i kasutamisel oleks võit kvaliteetsetes eluaastates teiste bDMARD-idega võrreldes tunduvalt suurem või väiksem. Kuna PsA ja AS ravis on kasutusel samad toimeained nagu psoriaasi bioloogilises ravis, on tõenäoliselt tulemused samad. Ka EULAR-i PsA ravijuhendis toodi välja, et ühte bioloogilist ravimit ei tohiks teisest eelistada ning üheks aspektiks otsustamisel võiksid olla kaasnevad ravikulud. Seetõttu leiab haigekassa, et ka PsA ja AS näidustusel oleks otstarbekas bioloogilist ravi alustada siiski hinnalt soodsaimate TNF-alfa inhibiitoritega ning seejärel järkjärgult üle minnes hinnalt kallimatele preparaatidele. Haigekassa hinnangul võiks kaaluda teenuse 224R raames kasutatavate bDMARD-ide kasutamist varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist juhul, kui see ei tooks haigekassale kaasa täiendavat lisakulu – nii nagu seda aktsepteeriti psoriaasi bioloogilise ravi kaasajastamisel 2021. aastal.

Lisaks bioloogilisele ravile on PsA ja AS näidustusel muutunud patsientidele kättesaadavaks ravi JAK-inhibiitoritega. Kuna punktis 1 käsitletud AS ravijuhendid on avaldatud enne, kui JAK-inhibiitorid said vastava näidustuse, pole nende paiknemist AS raviridades veel hinnatud. EULAR-i PsA ravijuhendi järgi võiks peale esimese bDMARD ravi ebaõnnestumist kaaluda teise bDMARD-i kõrval hoopis JAK-inhibiitorit. Ühtegi otsest võrdlusuuringut, mis võrdleks JAK-inhibiitoreid bioloogilise raviga PsA või AS näidustusel haigekassal leida ei õnnestunud. Kuna vastavad uuringud puuduvad, pole võimalik hinnata ka nende kulutõhusust võrreldes täna kasutatava bioloogilise raviga. Samas on teada, et JAK-inhibiitorite kasutamine on täna võrreldes teenusega 224R tunduvalt soodsam – ühe patsiendi neljanädalase ravikuuri hind on ca 447 eurot ehk ca 41% soodsam (aluseks 01.07.2022 haigekassa tervishoiuteenuste loetelu).

3. Taotletava tervishoiuteenuse kulud ja mõju ravikindlustuse eelarvele

Teenuse 224R piirhind ehk ühe patsiendi neljanädalase ravikuuri hind on hetkel 1090,28 eurot. Ravimihindade andmebaasi Euripid andmetel pole Eestis PsA ja AS näidustusel kasutatavate bioloogiliste haigust modifitseerivate ravimite – ustekinumab, golimumab, sekukinumab,

⁴ 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.

⁵ Ilves L, Uusküla A, Juus E, Kiiwet R. Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis. TTH47. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2020. https://tervis.ut.ee/sites/default/files/tervis/tth47_psoriaas_w.pdf

iksekizumab, guselkumab ja risankizumab – hinnad kõige soodsamad. Toetudes Euripidi soodsaimatele hindadele ja ravimite annustamisjuhistele, on ravimite keskmine neljanädalase ravikuuri hind 833,60 eurot ehk ca 24% soodsam praegusest teenuse 224R hinnast. Euripidi järgi on hinnalt kõige soodsamaks toimeaineks ustekinumab, mille neljanädalase ravikuuri hind Eestis oleks Sloveenia CIP hinna järgi arvutades ca 730 eurot ehk ca 33% soodsam praegusest teenuse 224R hinnast. Lisaks on teada, et JAK-inhibiitorite kasutamine on täna võrreldes eelpool nimetatud ravimitega veelgi soodsam – ühe patsiendi neljanädalase ravikuuri piirhind on 643,38 eurot (aluseks 01.07.2022 haigekassa tervishoiuteenuste loetelu).

Et aktsepteerida nende bDMARD-ide kasutamist PsA ja AS näidustusel varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist nagu seda on täna psoriaasi näidustusel, ei tohiks see muudatus kaasa tuua täiendavaid kulusid haigekassale, kuna tänaste andmete põhjal puudub teadmine, milline bDMARD-ide järjestus on kõige kulutõhusam ja efektiivsem. Seetõttu teostas haigekassa kulude ja tulude prognoosi järgneva nelja aasta kohta PsA ja AS patsientidel, et hinnata, kuidas mõjutaks teenuse 224R raames kasutatavate ravimite kasutamine varasemas ravireas haigekassa eelarvet ja milline peaks olema nende ravimite hinnalangusega kaasnev sääst, et tehtav muudatus oleks kuluneutraalne. Esiteks eeldas haigekassa, et suurim sääst hinnalangusest tuleneks juba ravil olevate PsA ja AS patsientide pealt. Eesti Reumatoloogia Seltsi (ERS) bioloogilise ravi registri andmetel said 2020. a PsA ja/või AS näidustusel ravi golimumabiga kokku 51 patsienti, ustekinumabiga kokku 14 patsienti, sekukinumabiga kokku 81 patsienti ja iksekizumabiga kokku 18 patsienti. Risankizumab ja guselkumab ei olnud siis veel patsientidele näidustatud. Teine sääst võiks haigekassa hinnangul kaasneda nende patsientide pealt, kellele on täna TNF-alfa inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud ja kes alustavad oma bioloogilist ravi kohe kallima teenusega 224R. ERS-i sõnul on neid patsiente aastas vähe, haigekassa eeldas patsientide arvuks ca 3 patsienti aastas. Lisakulu arvutustes eeldas haigekassa, et igal aastal võiks vajada ravi vahetamist ühelt TNF-alfa inhibiitorilt teisele toimemehhanismile ca 25 PsA ja AS patsienti. See eeldus tugineb teaduskirjandusel, mille kohaselt ca 20-30% PsA ja AS patsientidest ei saavuta TNF-alfa inhibiitoritega sobivat ravivastust. Kuna ERS registri andmetel võiks igal aastal esmakordselt bioloogilist ravi vajada PsA ja AS näidustusel ca 100 patsienti, siis 25 patsienti aastas võiks olla tõenäoline patsientide arv. Praegu vahetavad need patsiendid oma ravi teise TNF-alfa inhibiitori vastu, kuid tulevikus saaksid nad oma ravi välja vahetada IL12/23-inhibiitori, IL-17-inhibiitori või IL-23-inhibiitori vastu, sõltuvalt patsiendi diagnoosist. Haigekassa leidis, et teenuse 224R raames kasutatavate PsA ja AS bDMARD-ide kasutamine varasemas ravireas oleks kuluneutraalne, kui nende neljanädalase ravikuuri hind ei ületaks 618 eurot, s.o ca 43% hinnalangust tänasest teenuse 224R piirhinnast.

3.1. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravimid lisada haigekassa ravimite loetellu, oleks patsiendi omaosalus ühe soodusretsepti realiseerimisel 2,50 eurot, sest tervise- ja tööministri poolt allkirjastatud haiguste loetelu järgi kantakse PsA ja AS raviks kasutatavad bioloogilised preparaadid haigekassa ravimite loetellu soodustuse protsendiga 100.

3.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

3.3. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Juhul kui ustekinumabi, golimumabi, sekukinumabi, iksekizumabi, guselkumabi ja risankizumabi kasutamine PsA ja AS näidustusel jätkub tänases ravireas ehk peale kahe TNF-alfa inhibiitori kasutamist, tuleks nende ravimite rakendustingimuste koostamisel ravimite loetelus lähtuda teenuse 224R rakendustingimustest samadel näidustustel.

Juhul kui ustekinumabi, golimumabi, sekukinumabi, iksekizumabi, guselkumabi ja risankizumabi kasutamine lubatakse PsA ja AS näidustusel varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist, võiksid nende ravimite rakendustingimused olla ravimite loetelus järgmised:

Psoriaatiline artriit:

- ekspertkomisjoni otsusel patsientidele, kes vastavad Eesti Haigekassa ravimite loetelus M07.0–3 diagnoosi korral kehtivatele TNF-alfa inhibiitori hüvitamistingimustele ning kes on saanud haigekassa rahastusel ravi vähemalt ühe bioloogilise haigust modifitseeriva toimeainega, mis on osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele on TNF-alfa inhibiitori kasutamine vastunäidustatud.

Anküloseeriv spondüliit:

- ekspertkomisjoni otsusel patsientidele, kes vastavad Eesti Haigekassa ravimite loetelus M45 diagnoosi korral kehtivatele TNF-alfa inhibiitori hüvitamistingimustele ning kes on saanud haigekassa rahastusel ravi vähemalt ühe bioloogilise haigust modifitseeriva toimeainega, mis on osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele on TNF-alfa inhibiitori kasutamine vastunäidustatud.

Rakendustingimuste lõplik sõnastus selgub koostöös ERS-iga.

4. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, neljanädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Haigekassa	
Teenuse alternatiivid	JAK-inhibiitorid, mis on kättesaadavad teenuse 250R kaudu.	
Kulutõhusus	Kulutõhususe hindamine pole tõenäoliselt võimalik, sest puuduvad uuringud, mis võrdleksid omavahel kõiki PsA ja AS ravis kasutatavaid bioloogilisi haigust modifitseerivaid ravimeid. Seetõttu pole teada, milline on toimeainete kõige kulutõhusam	

	<p>järjekord. Bioloogilist ravi oleks otstarbekas alustada hinnalt soodsaimate TNF-alfa inhibiitoritega ning seejärel järk-järgult üle minnes hinnalt kallimatele preparaatidele. Teenuse 224R raames kasutatavate bDMARD-ide kasutamist varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist võiks lubada, kui see ei tooks haigekassale kaasa täiendavat lisakulu – nii nagu seda aktsepteeriti psoriaasi bioloogilise ravi kaasajastamisel 2021. aastal. Lisaks tuleb arvestada, et alternatiivina on PsA ja AS näidustusel patsientidele kättesaadav ravi JAK-inhibiitoritega, mis on teenuse 224R raames kasutatavatest bDMARD-idest ca 41% soodsam, kuid teadmine, kas bDMARD ravi on JAK-inhibiitoritest efektiivsem haigekassal puudub.</p>	
Omaosalus	Juhul kui ravimid lisada haigekassa ravimite loetellu, oleks patsiendi omaosalus ühe soodusretsepti realiseerimisel 2,50 eurot.	
Vajadus	Pole praegusel hetkel oluline.	
	Pole praegusel hetkel oluline.	
Teenuse piirhind	<p>1090,28 eurot; samas on teada, et osades Euroopa riikides on teenuse 224R raames PsA ja AS näidustusel kasutatavate bDMARD-ide neljanädalase ravikuuri hind ca 24% madalam – 833,60 eurot. Lisaks on teada, et JAK-inhibiitorite kasutamine on nende bDMARD-idega võrreldes veelgi soodsam – ühe patsiendi neljanädalase ravikuuri piirhind on 643,38 eurot.</p> <p>Et aktsepteerida nende bDMARD-ide kasutamist varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist nagu seda on täna psoriaasi näidustusel, peaks piirhind langema ca 43% ehk ravimite neljanädalase ravikuuri hind ei tohiks ületada 618 eurot.</p>	
Kohaldamise tingimused	Vajalikud ja selguvad koostöös ERS-iga.	

Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu ei kaasne, kui ravimite müügiloahoidjad langetavad oma ravimite hinda soovitud tasemeni.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Haigekassa on teinud ettepaneku muuta sobiva hinnalanguse korral psoriaatrilise artropaatia (PsA) ja anküloseeriva spondüliidi (AS) korral kasutatavad bioloogilised haigust modifitseerivad ravimid kättesaadavaks teenuse 224R asemel läbi haigekassa ravimite loetelu – nii nagu seda on tänaseks tehtud psoriaasi näidustusel. Muudatus parandaks bioloogilise ravi kättesaadavust psoriaatrilise artropaatia ja anküloseeriva spondüliidiga patsientidele ning vähendaks haiglate koormust, kuna patsiendid saaksid ravimeid iseseisvalt kodus kasutada.	