

Reumatoidartriidi bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusus võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga Eestis

Janika Alloja¹, Mikk Jürisson¹, Kati Otsa², Sandra Tälli²

Taust. Bioloogiliste haigust modifitseerivate ravimite tõhususe tõttu soosib reumatoidartriidi (RA) ravijuhendite üldine suundumus bioloogilise ravi varasemat alustamist.

Eesmärk. Hinnata RA ravis kasutatavate bioloogiliste haigust modifitseerivate ravimite varasema kasutamise kulutõhusust ja eelarvemõju. Artikkel tugineb TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis koostatud tervisetehnoloogiate hindamise raportile.

Metoodika. Uuringus analüüsiti varem alustatud bioloogilise ravi tulemuslikkust ja kulutõhusust modelleerimise meetodil. Simulatsioonil kasutati Eesti andmeid ja nende puudumisel andmeid teaduskirjandusest. RA bioloogilise ravi tavapraktika hindamiseks analüüsiti Ida-Tallinna Keskhaigla bioloogilise ravi patsientide raviandmeid. Markovi mikrosimulatsioonimudeliga hinnati varasema bioloogilise raviga kaasnevaid tervisetulemeid ning ravi- ja töövõime kaotusest tulenevaid kulusid. Eelarvemõju analüüsis hinnati varem alustatud ravi mõju haigekassa eelarvele.

Tulemused. RA ravi tavapraktikas kasutatakse enne bioloogilise ravi algust keskmiselt 3,4 (standardhälve = 0,9) haigust modifitseerivat sünteetilist ravimit (sHMR). Kui bioloogilist ravi alustatakse pärast ravikuuri 1 või 2 sHMR-iga, võidetakse eluea jooksul keskmiselt 0,1–0,2 QALYt (ingl *quality adjusted life year*) patsiendi kohta ja võidetud QALY maksumus on keskmiselt 67 000 eurot. Bioloogilise ravi varasema alustamisega kaasnev lisakulu haigekassale on 0,4–0,8 miljonit eurot aastas.

Järeldused. RA varem alustatud bioloogilise raviga võidetud tervisetulem on pigem väike ja selle maksumus suhteliselt suur, kuid haigekassa eelarve suurenemine ei ole märkimisväärne. Seega tuleb sHMR-ide arvulise piirangu muutmisel lähtuda ravijuhenditest ja solidaarse tervisekindlustuse võimalustest.

Tervisetehnoloogiate hindamise raporti „Reumatoidartriidi bioloogilise ravi kulutõhusus Eestis“ (1) üks eesmärke oli hinnata reumatoidartriidi (RA) bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusust võrreldes tavapraktikaga Eestis ja selle mõju haigekassa eelarvele. Alljärgnevalt on tutvustatud selle uuringu tulemusi.

REUMATOIDARTRIIT JA SELLE RAVI

RA on krooniline progresseeruva kuluga põletikuline liigesehaigus, millega kaasnevad tervisega seotud elukvaliteedi halve-

nemine, süsteemsete tüsistuste teke, suremusrisi suurenemine ja sotsiaal-majandusliku koormuse kasv (2). Eestis on RA levimus 0,44% (3) ja avaldumus 100–150 juhtu 100 000 inimese kohta aastas (4). Avaldumus naistel on kolm korda suurem kui meestel, sagedamini haigestuvad 55–74aastased inimesed (4).

RA ravi eesmärk on remissioon või haiguse madal aktiivsus (5, 6). Õigeaegne ja küllaldane ravi mõjutab oluliselt haiguse kulgu ning pidurdab liigeste kahjustuse ja funktsiooni piiratuse teket (7). Ravis kasutatakse eelkõige sünteetilisi haigust

Eesti Arst 2017;
96(7):391–399

Saabunud toimetusse:
24.01.2017
Avaldamiseks vastu võetud:
07.04.2017
Avaldatud internetis:
28.08.2017

¹ TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut,
² Ida-Tallinna Keskhaigla sisekliiniku reumatoloogiakeskus

Kirjavahetajaautor:
Janika Alloja
janika.alloja@ut.ee

Võtmesõnad:
tervisetehnoloogiate hindamine, kulutõhusus, reumatoidartriit, haigust modifitseerivad bioloogilised ravimid

modifitseerivaid ravimeid (sHMR) ja bioloogilisi haigust modifitseerivaid ravimeid (bHMR), mis erinevad toimemehhanismi poolest. Ravi alustatakse üldjuhul sHMR-i(de)ga, ja kui raviga eesmärki ei saavutata, lisatakse raviskeemi bioloogiline ravim (5, 6). Bioloogiliste ravimite kasutuselevõtt on oluliselt parandanud RA ravitulemusi (2).

RA bioloogilise ravi rahastamise eeltingimus paljudes Euroopa riikides on ravi ebaõnnestumine sünteetiliste ravimitega (8). Nõutav sünteetiliste ravimite arv ja ravi kestus enne bioloogilise ravi alustamist varieerub riigiti. Eesti Haigekassa on seadnud RA bioloogilise ravi rahastamise eeltingimuseks eelneva ravi ebaõnnestumise nelja erineva sHMR-iga (neist ühe võib asendada glükokortikoidiga) vähemalt 6 kuu jooksul ravi algusest. Ravikindlustuse eelarvest rahastatakse ravi kuni nelja bHMR-iga (9).

Varem alustatud bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus

Varem alustatud bioloogilise ravi eesmärk on saavutada parem ravivastus. On leitud, et bioloogilise raviga saavutatakse haiguse varasemas faasis parem ravivastus võrreldes ravi algusega haiguse hilisemas järgus (10–12) ning osal haigetest ravimivaba remissioon (13, 14). On võimalik, et varem alustatud bioloogilise raviga saab kokku hoida pikaajalisi ravikulusid. Samas ei ole olemasolev tõendus varasema bioloogilise ravi ja ravimivaba remissiooni põhjusliku seose kohta seni piisav (6, 15, 16).

Olemasolev tõendus RA bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhususe kohta on piiratud (17–19). Ükski olemasolev uuring ei kinnita varem alustatud ravi kulutõhusust võrreldes ravi hilisema algusega. Welsing jt leidsid, et varem alustatud bioloogilise raviga võideti 5 aasta perspektiivis patsiendile vaid 0,02 kvaliteetselt eluaastat (ingl *quality-adjusted life year*, QALY) ja lisanduv täiendkulu tõhususe määra (ingl *incremental cost-effectiveness ratio*, ICER) 1 QALY kohta oli 1,2 miljonit eurot (18). Schipper jt leidsid, et 5 aasta jooksul võideti varasema raviga vaid 0,003 QALYt ja ICER 1 QALY kohta oli 437 000 eurot (17). Finckh jt võrdlesid varem alustatud bioloogilist ravi bioloogilise raviga, mida alustati pärast 3 sHMR-i kasutamist (19). Analüüsi kohaselt võideti esimese 5 aasta jooksul 0,1 QALYt ja esimese 10 aasta jooksul 0,2 QALYt ning

ICER 1 QALY kohta oli vastavalt 443 000 ja 418 000 dollarit. Samas peab arvestama, et kulutõhususe hinnangute üldistatavus on piiratud nii tervishoiuteenuste maksumuse kui ka tervishoiusüsteemide erinevuse tõttu.

Käesolevas uuringus hinnati RA bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusust võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga Eestis ning selle mõju ravikindlustuse eelarvele. Uuringus analüüsiti, kas RA bioloogilise ravi alustamisele kehtestatud rahastamise tingimusi tuleks leevendada.

METOODIKA

RA varasema bioloogilise ravi kulutõhususe hindamiseks võrreldi praegu tavaks oleva bioloogilise ravi efektiivsust ja kulu Eestis simulatsioonimudelil varem algava bioloogilise raviga. Koostati ka eelarvemõju analüüs. Täpsem metoodika ülevaade on toodud raportis (1).

Ravistrateegiad

1. RA bioloogilise ravi tavapraktika

RA bioloogilise ravi tavapraktikat kirjeldati ja ravitulemusi hinnati retrospektiivse kohortuuringu meetodil Ida-Tallinna Keskhaiglas (ITK) aastatel 2007–2014 RA bioloogilist ravi alustanud patsientide umbisikutatud raviandmete alusel. Uuringu valimi moodustasid RA diagnoosiga täiskasvanud patsiendid ($n = 144$), kelle haigus enne bioloogilise ravi alustamist oli aktiivne (*Disease Activity Score* ehk DAS28 > 3,2) vaatamata ravile sHMR-i(de)ga.

81% haigetest olid naised, keskmine vanus bioloogilise ravi alustamisel oli 51 aastat. Bioloogilisele ravile eelnenud sünteetiliste ravimite kasutust analüüsiti patsientidel, kelle haigus oli diagnoositud 2007. aastal või hiljem ($n = 33$), mil Eestis oli alternatiivse raviviisina võimalik kasutada bioloogilist ravi. Eestis tehtud RA bioloogilise ravi (haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kood 342R) osakaal 2014. aasta andmetel oli ITKs 44% (20).

Uuringule andsid loa Tartu Ülikooli inimuuringu eetika komitee (protokoll nr 247/T-4) ja Andmekaitse Inspektsioon.

Ravimikasutuse analüüsil selgus, et enne bioloogilise ravi algust olid patsiendid tarvitanud keskmiselt 3,4 sHMR-i 3,2 aasta jooksul. Ravi esimese sHMR-iga kestis keskmiselt 0,9 aastat, teisega 0,8 aastat, kolmandaga 0,5 aastat ja neljandaga 1 aasta,

ravi kestus varieerus patsienditi. Ravi algas sagedamini metotreksaadiga, sellele järgnes ravi sulfasalasiini ja hüdroksüklorokviiniga. Ekspertide hinnangu kohaselt kasutati valdavalt kombinatsioonravi. Bioloogilise ravi alguseks oli uuritavate keskmine DAS28 skoor 5,2, kusjuures haigus oli mõõduka aktiivsusega (DAS28 = 3,2 – 5,1) 45%-l ja suure aktiivsusega (DAS28 > 5,1) 55%-l uuritavatest.

Keskmine bioloogilise ravi kestus uuritavatel 2014. aasta lõpu seisuga oli 3,4 (standardhälve = 2,2) aastat. Selgus, et EULARi (*European League Against Rheumatism*) kriteeriumide järgi (21) saavutas bioloogilise ravi 3. kuul vähemalt mõõduka ravitulemuse 89% patsientidest, 6. kuul 92% patsientidest. Võrreldes hiljutise metaanalüüsiga, mille kohaselt saavutas 6. ravikuul vähemalt mõõduka ravitulemuse 62–85% patsientidest (22), on tegemist väga hea tulemusega. Sagedamini kasutati ravis etanertsepti, infliksimabi ja adalimumabi. *Biosimilar*’iga (sarnane bioloogiline ravim) oli ravitud 3% uuritavatest. 50% patsientidest oli ravitud ühe, 30% patsientidest kahe ja 20% patsientidest kolme või enama toimeainega. Ravimit oli vahetatud 68%-l juhtudest ebatõhususe ja 31%-l kõrvaltoime(te) esinemise tõttu. Samas tuleb arvestada, et 88% uuritavatest oli 2014. aasta lõpu seisuga endiselt bioloogi-

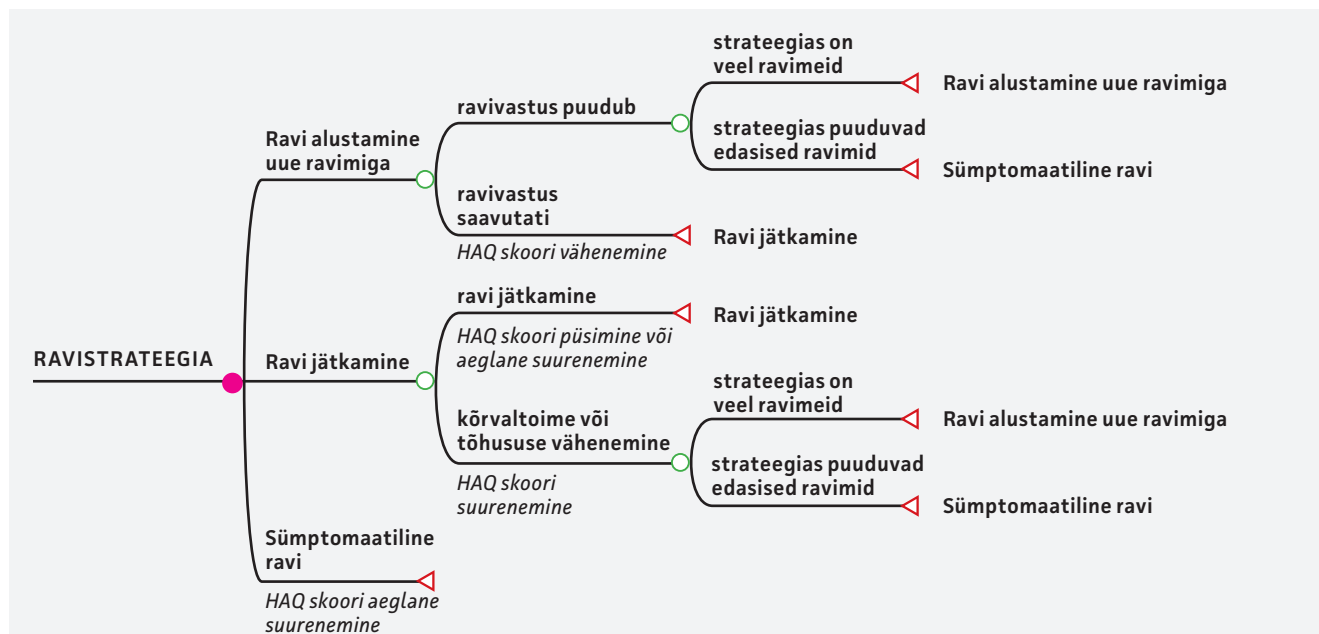
lisel ravil ja paljude ravi oli algfaasis (50%-l oli bioloogiline ravi kestnud alla 4 aasta).

2. Varem alustatud bioloogiline ravi

Eestis võib RA bioloogilise ravi varasemaks alustamiseks pidada ravi bHMR-idega pärast ravi ebaõnnestumist 1–2 sHMR-iga senise keskmiselt 3,4 sHMR-i asemel. Seetõttu võrreldi analüüsis kolme bioloogilise ravi strateegiat, mis põhinevad ravimite (ja nende kombinatsioonide) järjestusel ravis: 1) tavapraktika, kus bioloogilist ravi alustatakse, kui keskmiselt on kasutatud 3,4 erinevat sHMR-i; 2) bioloogiline ravi, mida alustatakse pärast ravi 2 erineva sHMR-iga; ja 3) bioloogiline ravi, mida alustatakse pärast ravi 1 sHMR-iga. RA ravi algas kõigis strateegiates ühe sHMR-iga, selle ravi ebaõnnestumisel jätkati kas sHMR-ide kombinatsioonraviga (2–3 sHMR-i omavaheline kombineerimine) või bHMR-i kombinatsioonraviga (bHMR-i ja sHMR-i(de) kombineerimine). Analüüsis ei eristatud konkreetseid toimeaineid.

Kulutõhususe hindamise mudeli kirjeldus

Uuringus analüüsiti varem alustatud bioloogilise ravi tulemuslikkust ja kulutõhusust modelleerimise meetodil. Kulutõhususe



Märkus: võrreldi kolme ravistrateegiat: 1) ravi 3,4 erineva sHMR-iga → ravi kuni 4 bHMR-iga, 2) ravi 2 erineva sHMR-iga → ravi kuni 4 bHMR-iga ja 3) ravi 1 sHMR-iga → ravi kuni 4 bHMR-iga. Kõik patsiendid alustasid ravistrateegia algusest.

HAQ – Health Assessment Questionnaire, sHMR – süntheetiline haigust modifitseeriv ravim, bHMR – bioloogiline haigust modifitseeriv ravim

Joonis 1. Reumatoidartriidi haigust modifitseeriva ravi kulgu kirjeldava mudeli lihtsustatud skeem.

hindamiseks konstrueeriti Markovi simulatsioonimudel programmis TreeAge Pro (vt joonis 1). Mudelit kasutades kirjeldati RA ravi alates haigust modifitseeriva ravi algusest. Ravi toimus eespool kirjeldatud ravistrateegiate kohaselt. Ravi muutmise tingimuseks oli ebapiisav ravivastus 3 kuud pärast ravimivõtu algust EULARi kriteeriumite alusel (21). Ravistrateegia efektiivsust hinnati haiguse aktiivsuse (DAS28 skoor) muutumise ja patsiendi tervise enesehinnangu alusel. Tervise enesehinnangu kirjeldamiseks kasutati *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) skoori (23). Mida parem oli patsiendi terviseseisund (s.o mida väiksem HAQ skoor), seda kõrgem oli hinnang elukvaliteedile. Terviseseisund mõjutas lisaks elukvaliteedile haigusega kaasnevaid kulusid ja suremust. Patsiente jälgiti simulatsioonis vanusespetsiifilise oodatava eluea lõpuni. Kulusid ja elukvaliteeti diskonteeriti 5% aastas. Analüüsi tulemusnäitajad olid võidetud QALYd ja ICER.

Kulutõhususe hindamise mudeli sisendandmed

Simulatsioonimudelis kasutati Eesti andmeid ja nende puudumisel andmeid teaduskirjandusest. Olulisemad sisendandmed on esitatud tabelis 1.

1. Haiguse aktiivsus

Bioloogilise ravi tõhusust hinnati ITK andmetel. Ravi tõhusus vähenes iga järgneva toimeainega ravimisel. Ravi katkestati mõju puudumise või kõrvaltoimete tõttu. Kuna andmed RA varem alustatud bioloogilise ravi tõhususe kohta Eestis teadaolevalt puuduvad, seoti bioloogilise ravi tõhusus mudelis eelneva sünteetilise ravi kestusega. Kuna RA bioloogilisele ravile eelnenud sünteetilise ravi tõhususe kohta Eestis andmed teadaolevalt puuduvad, kasutati sünteetilise ravi tõhususe kirjeldamiseks teaduskirjanduse andmeid.

2. Tervise enesehinnang

Ravi tulemuslikkus kajastus patsiendi terviseseisundi muutumises. Kuna raviandmed HAQ skoori muutuse kohta olid ebapiisavad, kasutati teaduskirjanduse andmeid. Positiivse ravivastuse korral patsiendi terviseseisund paranes. On leitud, et ravi kestel, eelkõige sünteetilise ravi puhul, võib terviseseisund hakata uuesti aeglaselt halvenema (s.t HAQ skoor suurenema) (24).

Terviseseisund halvenes ka ravi katkestamisel (25).

3. Otsesed ja kaudsed kulud

RA ja selle raviga seotud kulusid hinnati ühiskonna perspektiivist. Otseste ravikuludena võeti arvesse kulusid eri- ja üldarstiabile ning ravimitele. Selleks tehti haigekassale andmepäring ITKs ravitud RA bioloogilise ravi patsientide raviarvete ja ravimikasutuse kohta ajavahemikul 01.01.2005–31.12.2014 (RHK-10 diagnoosikoodid M05–M06, s.o RA kui põhi- või kaasuv diagnoos). Mudelis eristati RA bioloogilise ravi teenusega seotud kulusid (teenuse hind, visiidid, uuringud) ja HAQ skoorist sõltuvaid kulusid (näiteks ortopeedilised operatsioonid, taastusravi). Kuna alates 2015. aastast on Eestis bioloogilise ravi rahastamise eeltingimusteks ravi alustamine *biosimilar*'iga, eeldati mudelis järgneva 10 aasta jooksul järkjärgulist üleminekut *biosimilar*'idele ja bioloogilise ravi maksumuse vähenemist. Kaudsete kulude arvestamisel hinnati töövõime vähenemist, mis oli põhjustatud RAs, ja kaotatud tööaeg korrutati keskmise tööjõukuluga.

4. Suremus

Soo- ja vanusespetsiifilise üldsuremuse hindamiseks kasutati Statistikaameti andmeid. Eeldati, et suremusrisk suurenes HAQ skoori suurenemisel.

Eelarvemõju hindamise metoodika kirjeldus

Analüüsis hinnati haigekassa kulu RA bioloogilisele ravile aastatel 2016–2026 eespool toodud ravistrateegiatest lähtudes. Selleks hinnati bioloogilise ravi teenuse maksumuse ja bioloogilise ravi patsientide arvu võimalikku muutust uuringuperioodil. Analüüsis võeti arvesse, et varem alustatud ravi korral on bioloogilist ravi saavate patsientide arv suurem kui praegu tavaks oleva ravipraktika jätkumisel. Eelarvemudel koostati programmis MS Excel.

2014. aasta lõpu seisuga sai Eestis haigekassa raviarvete põhjal bioloogilist ravi 303 RA-haiget ning haigete arv kasvas aastatel 2007–2014 keskmiselt 37 võrra aastas. Raporti ekspertide hinnangul vajab Eestis bioloogilist ravi 15–20% RA-patsientidest, seega ligikaudu 600–900 patsienti.

Põhianalüüsis eeldati, et bioloogilise ravi keskmine maksumus patsiendi kohta väheneb analüüsiperioodil 35%

Tabel 1. Kulutõhususe analüüsi olulisemad sisendandmed

Muutuja	Väärtus põhianalüüsis	Allikas
Valim reumatoidartriidi haigust modifitseeriva ravi alguses		
... naised	81%	ITK
... keskmine vanus	48 aastat	ITK
... keskmine HAQ skoor	1,3	ITK
Ravivastus pärast 3. ravikuud EULARi kriteeriumite alusel		
... sHMR		
	mõõdukas	37% (sHMR-i monoravi) 37% (sHMR-i ja sHMR-i kombinatsioonravi)
	hea	9% (sHMR-i monoravi) 12% (sHMR-i ja sHMR-i kombinatsioonravi)
... bHMR		
	mõõdukas	48% (1. ravim) 31% (4. ravim)
	hea	41% (1. ravim) 23% (4. ravim)
Positiivse ravivastuse väiksem tõenäosus bioloogilise ravi hilisemal alustamisel, riskimäär iga lisandunud aasta kohta	0,98	(26)
Ravi katkestamise tõenäosus 3 kuu jooksul		
... sHMR	14%	ITK
... bHMR	3%	ITK
HAQ skoori vähenemine ravi alguses sõltuvalt ravivastusest EULARi kriteeriumite alusel		
... hea ravivastus	-0,91 punkti	(27)
... mõõdukas ravivastus	-0,59 punkti	(27)
HAQ skoori aastane kasv ravi ajal		
... sHMR	+0,03 punkti	(24)
... bHMR	+0,00 punkti	(24)
Otsest ravikulud kuus (sõltuvalt HAQ skoorist) 1. raviaastal		
... sHMR	45–161 eurot	haigekassa raviarved
... bHMR	1047–1163 eurot	haigekassa raviarved
Kaudsed töövõime halvenemisest tingitud ravikulud kuus (sõltuvalt HAQ skoorist)	0–1004 eurot	(28–30)
Üldsuresus	soo- ja vanusespetsiifiline	(31)
Reumatoidartriidi spetsiifiline suuresus, riskimäär HAQ skoori ühepunktise suurenemise kohta	1,33	(32)
Tervisest sõltuv elukvaliteet	0,87– 0,23 × HAQ	(33)

HAQ – *Health Assessment Questionnaire*, sHMR – sünteetiline haigust modifitseeriv ravim, bHMR – bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, ITK – Ida-Tallinna Keskhaigla; EULAR – *European League Against Rheumatism*

(s.t ravi maksumus originaalravimite ja *biosimilar*-idega väheneb, *biosimilar*-ide osakaal suureneb). Lisaks eeldati, et bioloogilise ravi maksumuse vähenemisest säästetav raha suunatakse RA bioloogilisse ravisse, et selle toel alustada aastas senise 37 patsiendi asemel 45 patsiendi ravi. Optimistlikus stsenaariumis eeldati, et bioloogilise ravi maksumus väheneb prognoositust rohkem

(10 aasta jooksul 52%) ja see võimaldab ravida 55 uut patsienti aastas.

TULEMUSED

Kulutõhususe hinnang

Modelleerimisel leiti, et bioloogilise ravi varasema alustamisega kaasnes parem tervisetulem, seda eelkõige terviseseisundi

kiirema paranemisega ravi algul. Samas oli saavutatav tervisetulem väike: sünteetilise ravi keskmise kestuse lühenemisel 1,7 aastani (2 erinevat sHMR-i) võideti eluea jooksul vaid 0,13 QALYt ja lühenemisel 0,9 aastani (1 sHMR) 0,23 QALYt patsiendi kohta. Ravi varasema algusega kaasnesid suuremad bioloogilise ravi teenusega seotud kulud (teenuse hind, visiidid, uuringud). Kuigi patsiendi terviseseisundist sõltuvad otsesed kulud (nt operatsioonid) ja kaudsed kulud varem alustatud raviga vähenesid, ei olnud see piisav, et katta suuremaid ravikuluseid. Võrreldes tavapraktikaga oleks bioloogilise ravi alustamine pärast ravikuuri 2 sHMR-iga patsiendi kohta 8600 eurot kallim ja pärast ravi 1 sHMR-iga 15 300 eurot kallim. Lisanduv kulu võidetud QALY kohta oli keskmiselt vastavalt 66 000 ja 67 000 eurot (vt tabel 2).

Tulemuste tundlikkuse analüüs

Kuna kõik mudeli sisendandmed ei pruukinud olla täpsed, testiti tundlikkuse

analüüsis, kuidas muutub ICER sisendväärtuste varieerumisel (vt tabel 3). Bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusust mõjutab enim terviseseisundi muutus bioloogilise ravi ajal. Kui HAQ skoor kasvas bioloogilise ravi ajal sarnaselt sünteetilise raviga (0,03 punkti aastas), oli ICER oluliselt suurem, 106 000 – 107 000 eurot. Teised olulisemad ICERi mõjutajad olid diskonteerimismäär, HAQ skoori ja elukvaliteedi seos, bioloogilise ravi varasema alustamise tõhusus ning sünteetilise ravi tõhusus enne bioloogilist ravi. Lisaks selgus, et bioloogilise ravi maksumuse eeldatavast kiirem vähenemine ei mõjutanud oluliselt ravi kulutõhusust, kuna aeg, mille võrra sünteetilise ravi kestus lüheneb, oli eluea kontekstis lühike.

Eelarvemõju hinnang

Mõlemale analüüsitud stsenaariumile toetudes (põhianalüüs, optimistlik stsenaarium) saavutati bioloogilist ravi vajavate patsientide arvu miinimumpiiri, kusjuures

Tabel 2. Bioloogilise ravi strateegiate tulemuslikkus ühe patsiendi kohta eluea jooksul

Näitaja (diskonteeritud 5% aastas)	Bioloogilise ravi tavapraktika	Bioloogiline ravi peale 2 sHMRi	Bioloogiline ravi peale 1 sHMRi
QALYd	9,83	9,96	10,06
Kulud eurodes	125 058	133 688	140 402
..sh raviga kaasnevad otsesed kulud	84 190	94 395	102 331
..sh HAQ skoorist sõltuvad otsesed kulud	6066	5917	5811
..sh kaudsed kulud	34 802	33 376	32 260
Võidetud QALYd	–	0,13	0,23
Lisanduv kulu eurodes	–	8630	15 344
ICER eurodes	–	66 120	66 618

QALY – *quality adjusted life year*, HAQ – *Health Assessment Questionnaire*, ICER – *incremental cost-effectiveness ratio*, sHMR – sünteetiline haigust modifitseeriv ravim

Tabel 3. Olulisemad mõjurid põhianalüüsi tulemuste tundlikkuse analüüsis, ICER erinevate stsenaariumite korral võrreldes tavapraktikaga

Stsenaarium	Bioloogiline ravi pärast 2 sHMR-i, eurodes	Bioloogiline ravi pärast 1 sHMR-i, eurodes
Põhianalüüsi tulemus	66 100	66 600
HAQ skoor suureneb bioloogilise ravi ajal sarnaselt sünteetilise raviga	105 900	107 300
Sünteetilise ravi tõhusus on väiksem (hea ravivastus 6%-l, mõõdukas ravivastus 23%-l)	47 100	46 700
HAQ skooril on suurem mõju elukvaliteedile (0,86–0,33 × HAQ)	47 100	48 200
Bioloogilise ravi ravivastus ei sõltu haiguse kestusest	78 300	78 800
Väiksem diskonteerimismäär (3%)	52 600	52 600

ICER – *incremental cost-effectiveness ratio*, HAQ – *Health Assessment Questionnaire*, sHMR – sünteetiline haigust modifitseeriv ravim

Tabel 4. Kulud miljonites eurodes reumatoidartriidi bioloogilisele ravile ravistrateegiate ja stsenaariumite kaupa 2026. aastal ning keskmine lisakulu aastas võrreldes tavapraktikaga

Ravistrateegia	Põhianalüüs		Optimistlik stsenaarium	
	Kulu 2026. aastal	Keskmine lisakulu aastas	Kulu 2026. aastal	Keskmine lisakulu aastas
Bioloogilise ravi tavapraktika	6	–	5,7	–
Bioloogiline ravi pärast 2 sHMR-i tarvitamist	6,5	0,4	6,1	0,3
Bioloogiline ravi pärast 1 sHMR-i tarvitamist	6,9	0,8	6,4	0,6

sHMR – sünteetiline haigust modifitseeriv ravim

optimistlikus stsenaariumis saavutati see varem.

Põhianalüüsis leiti, et haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile suurenevad 4,7 miljonilt eurolt 2016. aastal 6 miljonini 2026. aastal (vt tabel 4). Bioloogilise ravi rahastamisel pärast 2 sHMR-i tarvitamist kasvaks haigekassa kulu RA bioloogilisele ravile 2026. aastaks 6,5 miljonini ja aastane keskmine lisakulu võrreldes tavapraktikaga oleks 0,4 miljonit eurot (kasv 7% võrreldes tavapraktikaga). Juhul kui bioloogilist ravi rahastatakse juba pärast ravi ebaõnnestumist 1 sHMR-iga, oleks vastav kulu 6,9 miljonit ja lisakulu 0,8 miljonit eurot (kasv 14%) aastas.

Kui bioloogilise ravi maksumus väheneb prognoositust rohkem (10 aasta jooksul 52%), võimaldades ravida 55 uut patsienti aastas, oleksid haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile 2026. aastal 5,7 miljonit eurot. Bioloogilise ravi varasemal alustamisel oleks haigekassa vastavad kulud 0,3 ja 0,6 miljonit eurot suuremad (vastavalt 5% ja 11%).

ARUTELU

Uuringu eesmärk oli hinnata, kas RA bioloogilise ravi varasem alustamine oleks Eestis kulutõhus ja millise lisakulu tooks see haigekassale. Analüüsi tulemusel leiti, et bioloogilise ravi varasema alustamisega saavutatakse tervisega seotud elukvaliteedi kiirem paranemine bioloogilise ravi alguses. Samas oleks saavutatav tervisetulem eluea jooksul väike, keskmiselt 0,1–0,2 QALYt patsiendi kohta. Lisanduv kulu võidetud QALY kohta oleks keskmiselt 66 000 – 67 000 eurot. Bioloogilise ravi maksumuse kiirem vähenemine (35% asemel 10 aasta jooksul 52%) ICERI märkimisväärselt ei mõjuta. Seega on bioloogilise ravi varasem alustamine küll tõhus, kuid mitte kulutõhus. Samas puudub piisav tõendus, kuidas mõjutab bioloogilise ravi varasem algus ravi kestust, s.t kas ravi vara-

sema alustamisega suudetakse ennetada püsivate tervisekahjustuste teket ja haigus n-ö välja ravida ning seeläbi bioloogiline ravi (varem) lõpetada. Viimasel juhul oleks võimalik saavutada elukvaliteedi püsiv paranemine ja väiksemad bioloogilise ravi kogukulud ning seega väiksem ICER.

Eelarvemõju põhianalüüsis eeldati, et bioloogilise ravi keskmine maksumus väheneb 10 aasta jooksul 35%, mis võimaldab igal aastal suurendada ravi alustavate patsientide arvu 37-lt 45-ni (kasv 22%). Põhianalüüsi kohaselt kasvavad haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile 10 järgneva aasta jooksul 4,7 miljonilt 6 miljoni euroni. Seega, kuna bioloogilise ravi patsientide koguarv ei suurene piiramatult ja osal patsientidest ravi lõppeb, on eelarve kasv 10 aasta jooksul mõõdukas. Varem alustatud bioloogilise ravi rahastamisel suureneb aastane kulu 2026. aastaks 6,5–6,9 miljoni euroni ehk lisakulu on 0,4–0,8 miljonit aastas ning see ei ole ravikindlustuse eelarvele märkimisväärne (kuni 0,1% ravikindlustuse eelarvest). Juhul kui bioloogilise ravi maksumus väheneb prognoositust enam (52%) ja uute patsientide arv on suurem, on haigekassa eelarve kasv isegi prognoositust väiksem (kulud suurenevad 10 aasta jooksul 4,6 miljonilt 5,7 miljoni euroni), kusjuures varem alustatud raviga seotud lisakulu on vaid 0,3–0,6 miljonit eurot aastas. Sellisel juhul oleks bioloogilise ravi aastane eelarve vaatamata oluliselt suuremale patsientide arvule väiksem kui praeguse ravipraktika jätkumisel.

Eelarvemõju analüüsil eeldati, et *biosimilar*’ide kasutuselevõtt vähendab oluliselt bioloogilise ravi teenuse hinnataset nii osakaalu kasvu kui ka hinnasurve tõttu. Eeldusel, et *biosimilar*’ide kasutuselevõttuga säästetav raha suunatakse reumatoloogia arengusse, saavutatakse

¹ Institute of Family Medicine and Public Health, University of Tartu, Tartu, Estonia,

² Centre of Rheumatology, Clinic of Internal Medicine, East Tallinn Central Hospital, Tallin, Estonia

Correspondence to: Janika Alloja
janika.alloja@ut.ee

Keywords: assessment of health technology, cost-effectiveness, rheumatoid arthritis, biologic disease-modifying antirheumatic drugs

bioloogilist ravi vajavate patsientide arvu miinimumpiir (600 patsienti) juba viie kuni kuue aasta pärast.

Kuna analüüs tugines ainult ühe haigla andmetele, ei pruugi uuring kirjeldada kogu Eesti ravipraktikat. Samas ravitakse ITKs ligi pooli Eestis RA bioloogilist ravi saavaid patsiente. Andmed HAQ skoori muutumise kohta ravi kestel ei olnud piisavad, mistõttu kasutati vastavaid teaduskirjanduse andmeid. Kuna paljude patsientide ravi oli uuringu ajal algfaasis, ei ole veel selge bioloogilise ravi keskmine kestus ja selle lõpetamise järgne praktika. Uuringus ei käsitletud bioloogilise ravi rahastamist ning selle mõju bioloogilise ravi kättesaadavusele ja seeläbi patsientide terviseseisundile.

Analüüsi tugevuseks on, et kasutati Eesti andmeid bioloogilise ravi tõhususe ja raviga kaasnevate kulude kohta. Lisaks arvestati analüüsis lisaks otsestele kuludele ka kaudseid, RAst tingitud vähenenud töövõimega seotud kulusid. Artikli aluseks olev uuring on teadaolevalt esimene, kus on hinnatud RA bioloogilise ravi kulutõhusust Ida-Euroopas, ja üks väheseid olemasolevaid uuringuid, kus on võrreldud bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusust tavapraktikaga.

KOKKUVÕTE

RA bioloogilise ravi varasema alustamise korral võidetud tervisetulem on pigem väike ja täiendkulu tõhususe määr suhteliselt suur. Samas ei ole kaasnev mõju haigekassa eelarvele märkimisväärne. Seega tuleb tervishoiuteenuste loetelus nõutud SHMR-idega ravimise arvulise piirangu leevendamise otsustamisel lähtuda EULARi ravijuhistest ja solidaarse tervisekindlustuse võimalustest.

TÄNUAVALDUS

Artikli aluseks olev analüüs koostati tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi Terve tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ käigus Euroopa Liidu toel. Autorid tänavad Eesti Haigekassat raviarvete ja retseptide väljavõtte koostamise eest ning Ida-Tallinna Keskhaiglat raviandmete väljavõtte koostamise eest.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autorite töös esitatud seisukohad on isiklikud. Autorid kinnitavad, et uuringuga seoses puudub neil huvikonflikt.

SUMMARY

The cost-effectiveness of biologic treatment in rheumatoid arthritis in Estonia

Janika Alloja¹, Mikk Jürisson¹, Kati Otsa², Sandra Tälli²

Background. Early onset biological treatment is favoured in early active rheumatoid arthritis (RA) treatment guidelines.

Aim. To assess the cost-effectiveness and the budget impact of the earlier use of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in treatment of RA. This review is based on the assessment of health technology carried out at the Institute of Family Medicine and Public Health, University of Tartu.

Methods. To describe standard RA treatment, the records of East Tallinn Central Hospital were analysed. The Markov micro-simulation model was used to compare the treatment strategies for lifetime health effects, treatment costs, and indirect costs. The impact of early onset therapy on the public health insurance budget was estimated.

Results. Today, 3.4 (SD=0.9) synthetic DMARDs are used prior to initiating biological treatment. Compared to the use of standard biologic treatment, early onset treatment results in a small health gain of 0.1-0.2 QALY per patient, at a cost of €67,000 per QALY. The annual incremental cost of early onset treatment is 0.4-0.8 mln euro.

Conclusions. Health gain from the early onset biological therapy is relatively small and comes at an escalated economic cost, however, the budget impact is modest. The reallocation decision to support early biological treatment is driven by the treatment recommendations and public insurance capability.

KASUTATUD KIRJANDUS

- Alloja J, Jürisson M, Otsa K, Tälli S, Kiiwet R-A. Reumatoidartriidi bioloogilise ravi kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015. Available from: http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6586/3/TTH17_RA_bioloogiline_ravi.pdf.
- McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365:2205-19.

3. Otsa K, Tammaru M, Vorobjov S, Esko M, Pärsik E, Lang K. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database. *Rheumatol Int* 2013;33:955–8.
4. Tervise Arengu Instituut. Esmashaigestumus 100 000 elaniku kohta soo ja vanuserühma järgi. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. http://pxweb.tai.ee/PXWeb2015/pxweb/et/02Haigestumus/02Haigestumus_01Esmashaigestumus/EH12.px/?rxid=f67d1ba1-274c-4501-b4e3-b2917183b39e.
5. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:1–26.
6. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73:492–509.
7. Peets T. Reumatoidartriidi ravijuhend Eestis. *Eesti Arst* 2004;83:484–507.
8. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, Sokka T, Uhlig T, Boonen A. Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis* 2014;73:2010–21.
9. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu (18.12.2015). RT I 2015, 54. <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>.
10. Emery P, Kvien TK, Combe B, et al. Combination etanercept and methotrexate provides better disease control in very early (<=4 months) versus early rheumatoid arthritis (>4 months and <2 years): post hoc analyses from the COMET study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:989–92.
11. van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YP, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1153–8.
12. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol* 2009;28:413–9.
13. Klarenbeek NB, Guler-Yuksel M, van der Kooij SM, et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on the 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1039–46.
14. Saleem B, Keen H, Goeb V, et al. Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1636–42.
15. Tanaka Y, Hirata S, Saleem B, Emery P. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(4 Suppl 78):S22–7.
16. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther* 2015;17:181.
17. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1320–30.
18. Welsing PM, Severens JL, Hartman M, van Riel PL, Laan RF. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis Rheum* 2004;51:964–73.
19. Finckh A, Bansback N, Marra CA, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009;151:612–21.
20. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste, sh DRG kasutus raviausutustes (va üldarstiabi): 2014. <https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/arengukava-eelarved-ja-aruanded/finantsandmed/statistika>.
21. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 Suppl 39):S93–9.
22. Stevenson M, Archer R, Tosh J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Sheffield: University of Sheffield School of Health and Related Research; 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag313/documents/rheumatoid-arthritis-adalimumab-etanercept-infliximab-certolizumab-pegol-golimumab-abatacept-and-tocilizumab-review-assessment-report2>.
23. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137–45.
24. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R35.
25. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:62–72.
26. Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT. Factors predicting response to treatment in rheumatoid arthritis: the importance of disease duration. *Arthritis Rheum* 2000;43:22–9.
27. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68:954–60.
28. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Use of the Stanford Health Assessment Questionnaire in estimation of long-term productivity costs in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38:96–103.
29. Statistikaamet. 15-74-aastaste hõiveseisund soo ja vanuserühma järgi. http://pub.stat.ee/px-web.2001/Dialog/varval.asp?ma=TT330&ti=15%2D74%2DAASTASTE+H%2D5IVEISEISUND+S00+JA+VANUSER%DCHMA+J%4RGI&path=../database/Sotsiaalelu/15Tooturg/12Tooturu_uldandmed/02Aastastatistika/&search=TT330&lang=2.
30. Statistikaamet. Keskmise bruto-ja netokuupalk põhitegevusala (EMTAK 2008) järgi. http://pub.stat.ee/px-web.2001/Dialog/varval.asp?ma=PA5211&ti=KESKMINE+BRUTO%2D+JA+NETOKUUPALK+P%D5HITEGEVUSALA+%28EMTAK+2008%29+J%4RGI&path=../Database/Majandus/12Palk_ja_toojeukulu/01Palk/02Aastastatistika/&lang=2.
31. Statistikaamet. Suremustöenäosus ja ellujääjad sünnipõlvkonna hulgast soo ja vanuse järgi. http://pub.stat.ee/px-web.2001/Dialog/varval.asp?ma=RV046&ti=SUREMUST%D5EN%C4OSUS+JA+ELLUJAJAD+S%D5EN%2D+J%4RGI&path=../database/Rahvastik/01Rahvastikunaitajad_ja_koosseis/02Demograafilised_pehinaaitajad/&search=SUREMUST%D5EN%C4OSUS&lang=2.
32. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481–94.
33. Standfield L, Norris S, Harvey C, et al. Relationship between rheumatoid arthritis disease severity, health-related utility, and resource use in Australian patients: A cross-sectional, multicenter study. *Clin Ther* 2010;32:1329–42.