

TARTU ÜLIKOOL

Majandusteaduskond

Rahvamajanduse instituut

Carmen Liliu

**FEBUKSOSTAADI FARMAKOÖKONOOMILINE
HINDAMINE EESTIS**

Magistritöö ärijuhtimise magistri kraadi taotlemiseks ärijuhtimise erialal

Juhendaja: Janek Saluse

Tartu 2013

Soovitan suunata kaitsmisele.....

(juhendaja allkiri)

Kaitsmisele lubatud “ “..... 2013. a.

..... õppetooli juhataja

(õppetooli juhataja nimi ja allkiri)

Olen koostanud töö iseseisvalt. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, põhimõttelised seisukohad ja mujalt pärinevad andmed on viidatud.

.....

(töö autori allkiri)

Sissejuhatus.....	4
1. Podagra	7
1.1. Haiguse tekkepõhjused ja avaldumine	7
1.2. Podagra majanduslikud aspektid.....	13
1.3. Podagra ravi.....	17
2. Ravimite farmakoökonomika	24
2.1. Farmakoökonomika vajalikkus Eestis.....	25
2.2. Farmakoökonomilise hindamise meetodid.....	26
2.3. Teistes riikides läbi viidud febüksostaadi farmakoökonomilised analüüsid ..	42
3. Febüksostaadi farmakoökonomiline analüüs Eestis.....	44
3.1. Andmed podagra levimuse kohta Eestis	44
3.2. Analüüsi mudeli kirjeldus, sisendandmed	47
3.3. Esmane kulutõhususe analüüs podagrahaigete üldkohordis.....	56
3.4. Teisene kulutõhususe analüüs alternatiivsetes patsientide gruppides	61
3.5. Tundlikkusanalüüs	68
3.6. Analüüsi tulemused.....	72
Kokkuvõte.....	75
Kirjanduse loetelu.....	79
Lisad.....	89
Lisa 1. Eesti podagrahaigete soo ja vanuseline jaotus	89
Lisa 2. Podagrahaigete visiidid eriarstide juurde Eestis 2012. a	90
Lisa 3. Töös kasutatud lühendid	90
Lisa 4. Podagrahaigete tervishoiuteenused 2012. a	91
Lisa 5. Markovi mudeli sisendandmed.....	97
Lisa 6. Tundlikkusanalüüsi tulemused	101
Lisa 7. Farmakoökonomiliste analüüside tulemustabelid	102
SUMMARY	110

Sissejuhatus

Podagra on haigus, mille levimus Euroopas on ~1,4%, kuid mille esinemissagedus maailmas on elanikkonna vananemise ning eluviiside muutumise tõttu kasvamas (Annemans 2008). Eestis sai podagra diagnoosiga 2012. a ravi ligi 14 000 patsienti (Haigekassa statistika 2012). Haigust esineb enam meestel ning vanemas eas naistel. Podagra põhjustab patsientidel olulist elukvaliteedi halvenemist, samuti ägedas faasis tööealiste inimeste eemalejäämist töökohustusest ning produktiivsuse langust. USA-s läbi viidud uuringu kohaselt puudub podagraga töötaja aastas 4,6 päeva enam kui podagrata töötaja, samuti on tema produktiivsus 2,38% madalam (Kleinman 2007). Haiguse tagajärjel võivad kujuneda pikaajalised tüsistused nt neerupuudulikkus, mis samuti võivad tööjõulise inimese enneaegselt tööturult kõrvale jätta. Seega tekitab haigus otsest majanduslikku kahju.

Podagra tekke riski suurendab oluliselt tailiha, mereandide ning alkoholi tarbimine (Choi 2010), seetõttu on seda ajalooliselt peetud rikkaste inimeste haiguseks. Podagra tekib, kui kusihappe kontsentratsioon vereseerumis (sUA) tõuseb erinevatel, suures osas elustiilist tingitud põhjustel üle kusihappe saturatsioonipunkti, mille tagajärjel sadenevad liigeses kusihappe kristallid. Viimased tekitavad tugevat valu ja põletikku ning tekitavad ägeda podagraataki (Teng 2006). Atakkide esinemine on korrelatsioonis sUA tasemega (Shoji 2004). Patsientidest, kellel on esinenud äge atakk, kuid kellel ei alustata kusihappe taset langetavat ravi, kogeb 62% järgmist atakki ühe aasta jooksul ning 78% ja 90% vastavalt 2 ja 5 aasta jooksul pärast esimest atakki. Samuti hakkavad kristallide kogumid (toofused) ravi puudumisel suurenema, mis põhjustab liigeses põletikku ning lõhub luud ja kõhre, lõppedes kroonilise liigesepõletiku tekkega ja liigese funktsiooni langusega (Hoskison 2007).

Kusihappe taset saab mingil määral langetada elustiili muutusega – tuleb korrigeerida toiduvalikut ning langetada kehakaalu. Väljakujunenud podagra puhul on siiski vajalik

kusihappe taset langetav ravi. Eestis on hetkel haiguse raviks kasutusel vaid üks kusihappe taset langetav ravim, mis on maailmas kasutusel alates 1964. a (Hoskison 2007). 50% allopurinooli patsientidest on madala ravisoostumusega (Gaffo 2009). Enim kasutatakse ravimit annuses 300 mg, millega ligi pooled patsiendid ei saavuta ravi eesmärki. 10-15% patsientidest ei talu nimetatud ravimit (Becker 2010a), 5% lõpetatakse ravi kõrvaltoimete tekkimise tõttu (Hoskison 2007). Kuna puudub alternatiivne ravivõimalus, jäävad need patsiendid täna ravita. Kusihappe eesmärkväärtuse saavutamine on aga seotud pikaajaliste kulude vähenemisega – patsientidel, kelle sUA tase oli vahemikus 6.9 mg/dl, olid 58% kõrgemad podagra seotud kulud kui patsientidel, kelle sUA on ≤ 6 mg/dl (Halpern 2009). Kõige suurema osa podagra kuludest moodustavad ägenemise tagajärjel hospitaliseerimise kulud (Hanly 2009), seejuures on hinnatud, et adekvaatse kusihappe taset langetava raviga oleks võimalik $\sim 1/3$ hospitaliseerimistest ära hoida (Nitchaikultvatana 2011, Sabanathan 2013).

2008. a toodi Jaapani ettevõtte Teijin Pharma poolt turule podagraravim febüksostaat, mis on näidanud paremaid tulemusi kusihappe taseme langetamisel (Becker 2005) ja on esindatud mitmete suurte riikide (USA, Suurbritannia jt) podagra ravijuhistes (Khanna 2012, Jordan 2007). Febüksostaat on olemasolevast ravimist ligi 10 korda kallim. Seetõttu tuleb hinnata, kas uus ravim on vanast põhjendatult nii palju kallim ning parandab patsiendi elukvaliteeti ning kas uue ravimi soodusravimite nimekirja lisamine on majanduslikult otstarbekas. Samuti seda, kas ravimi kättesaadavus peaks olema soodustingimustel võimaldatud kõigile podagrahaigetele või ainult neile, kellel allopurinooliga ravieesmärki ei saavutata.

Magistritöö eesmärk on anda hinnang febüksostaadi kulutõhususele podagra ravis ja anda soovitusi febüksostaadi kasutuselevõtu kohta Eestis.

Magistritöö eesmärgi saavutamiseks püstitatud uurimisülesanded on:

- Kirjeldada podagra olemust ja levimust Eestis
- Anda ülevaade podagra majanduslikest aspektidest
- Anda ülevaade podagra ravimeetoditest
- Kirjeldada farmakoökonomika olemust, vajalikkust ja meetodeid

- Anda ülevaade teistes riikides läbi viidud febüksostaadi farmakoökonomilistest hindamistest
- Hinnata febüksostaadi kulutõhusust võrreldes ravi puudumisega ja allopurinooliga podagrahaigete üldpopulatsioonis
- Hinnata febüksostaadi kulutõhusust võrreldes ravi puudumisega ja allopurinooliga kerge kuni mõõduka neerukahjustusega podagrahaigetel
- Hinnata febüksostaadi kulutõhusust podagrahaigetel, kes ei saa allopurinooli kasutada

Töö teoreetilise osa koostamisel kasutati erinevaid teadusinfo andmebaase: Emerald, EBSCO, PubMed jt, kust pärineb suur osa infost nii podagra meditsiiniliste kui majanduslike aspektide kohta. Oluline roll haiguse olemuse ning Eestile omase podagra ravitaktika ning podagrahaigete olukorra kirjeldamisel on ka Eesti reumatoloogidel.

Kulutõhususe analüüsi läbiviimiseks kasutatakse ettevõtte RTI Health Solutions ja febüksostaadi turustaja Menarini koostöös valminud Markovi mudelit, mida on kasutatud febüksostaadi kulutõhususe hindamiseks ka nt Šotimaal ja Hispaanias (SMC 2010, Cuesta 2012). Analüüside tulemusena tunnistati febüksostaat kulutõhusaks neile patsientidele, kes ei saa allopurinooli mingil põhjusel võtta (kõrvaltoimed, langenud neerufunktsioon jm) ning kes ei saavuta allopurinooliga soovitud ravieesmärki.

Mudeli rahvusvahelised sisendandmed pärinevad febüksostaadiga läbi viidud kliinilistest uuringutest ning Rahvusvahelise Meditsiinistatistika ettevõtte (IMS – *Intercontinental Medical Statistics*) populatsiooniuringust podagrahaigete hinnangu kohta oma tervisele. Eesti-põhised andmed podagrahaigete soo ja vanuselise jaotumise, ravimikasutuse ning tervishoiuteenuste kasutamise kohta on saadud Haigekassa päringu tulemusel saadud info töötlemisel. Samuti on arvesse võetud Eesti reumatoloogide hinnanguid. Eestis ei ole podagraalaseid uurimusi autorile teadaolevalt eelnevalt läbi viidud, samuti puudub Eestis podagra ravijuhend.

1. Podagra

1.1. Haiguse tekkepõhjused ja avaldumine

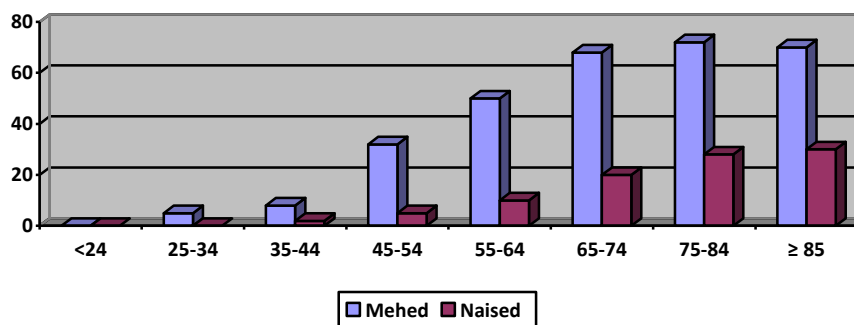
Podagra on üks paremini kirjeldatud haigusi – esimesed kirjeldused pärinevad 5. sajandist e. m. a. Hippokrates nimetas podagrat „kuningate haiguseks“ selle seotuse tõttu küllusliku toiduvalikuga (Kim 2003). Haiguse nimi tuleneb kreekakeelsetest sõnadest *pous*, *podos* (jalg) ning *agra* (tabamine) (Pärnu Haigla info).

Tegemist on kroonilise progresseeruva põletikulise haigusega, mida iseloomustab nõelakujuliste kusihappe naatriumuraadikristallide kuhjumine liigestes ning pehmetes kudedes (Kim 2003). Kui seerumi kusihappe tase tõuseb üle teatud taseme – kusihappe saturatsioonipunkti (6,8 mg/dl), hakkavad kusihappest sadestuma kusihappe kristallid. 10-15% patsientidest toodetakse kusihapet liiga palju, 85-90% juhtudest on aga põhjuseks kusihappe langunud ekskretsioon (Teng 2006). Teatud ajahetkel võib kristallide kuhjumine esile kutsuda põletikulise reaktsiooni. Tegu on enim esineva liigesepõletikuga meestel ning vanemaealistel naistel. Krooniline hüperurikeemia, mille korral kristalle ei esine, ei ole podagra ning kõigil hüperurikeemiaga patsientidel ei pruugi kunagi podagrat tekkida (Doherty 2009).

Podagra tekkes saab eristada järgmisi faase: asümptomaatiline hüperurikeemia (võib esineda aastaid enne haiguse diagnoosimist), korduvad ägedad podagraatakid vaheldumisi asümptomaatiliste perioodidega ning krooniline väljakujunenud podagrasõlmede e. toofustega podagra, mille korral on silmaga näha liigese deformatsioon. Haigus ei ole eluohtlik, kuid vähendab oluliselt inimese elukvaliteeti (Doherty 2009, Kim 2003).

Podagraatakke võib esile kutsuda ka kusi happetaset langetava ravi liiga äge alustamine – kusi happe taseme (sUA) järsk langus mobiliseerib kudedes olevad naatriumuraadi kristallid verre, kus need kutsuvad esile ägeda põletikulise vastuse (Jackson 2012).

Viimastel aastakümnetel on nii hüperurikeemia kui podagra levimus suurenenud, samuti esineb järjest enam podagra raskemaid vorme, kus rohkematel patsientidel esinevad toofused ning haaratud on lisaks jalgadele ka käed. USA-s tõusis podagra levimus aastatel 1990-1999 2,9-ilt 5,2-ni 1000 inimese kohta. Kasv oli suurim > 75a meeste hulgas, kus levimus kahekordistus. Euroopas on podagra levimus väiksem. Podagrahaigete soo ja vanuseline jaotus Suurbritannias on toodud joonisel 1, kus on selgelt näha, et podagra on enam levinud meeste hulgas. Naiste hulgas kasvab osakaal pärast menopausi (Doherty 2009). Suurbritannias ning Saksamaal läbi viidud uuringus saadi aastatel 2000-2005 podagra levimuseks 1,4% (Annemans 2008). Suurbritannias 2005. a avaldatud uuringus leiti kõrgeim podagra esinemissagedus olevat 75-84 a meestel - 8% (Hoskison 2007). Prantsusmaal 2008-2009. a läbi viidud epidemioloogilises uuringus olid 87,6% podagrahaigetest mehed. Keskmise podagra diagnoosimise vanus oli $54,5 \pm 12,9$ aastat (Liote 2012). Kuigi tegu on valdavalt meeste haigusega, siis viimase 20 aastaga on kahekordistunud podagra esinemine naiste hulgas, olles suurim ≥ 80 a naiste hulgas, kus levimus on 5,6%. Põhjusteks on kõrgem vanus, rasvumine, suurenenud alkoholitarbimine, kõrgvererõhutõbi ning diureetikumide kasutamine. Nooremaid naisi kaitseb enne menopausi östrogeen, mis aitab kusi happe taset madalamal hoida (Bhole 2010). Kuna elanikkond vananeb, võib oodata podagra levimuse suurenemist.



Joonis 1. Podagra levimus Suurbritannias 1000 elaniku kohta (Doherty 2009)

Podagrat esineb võrreldes euroopiidse rassiga enam afroameeriklastel ja maooridel (Maynard 2010, Singh 2013, Doherty 2009), samas näiteks jaapanlastel on geneetiliselt väiksem eelsoodumus podagrasse haigestuda (Doherty 2009). Seetõttu tuleb erinevate riikide podagra levimusnäitajate uurimisel võtta arvesse nende rahvastikulist koosseisu – näiteks USA levimusnäitajat ei ole mõttekas Eesti uurimustöös kasutada, kuna afroameeriklaste osakaal on seal autori hinnangul suurem kui Eestis.

Podagra teket mõjutab inimese toiduvalik. Haiguse tekke riski suurendavateks toiduaineteks on punane liha, fruktoos, õlu (Doherty 2009). Podagra tekke riski vähendab suurem kohvi, madala rasvasisaldusega piimatoodete ning C-vitamiini tarbimine.

Olulisimaks riskifaktoriks on hüperurikeemia – mida kõrgem on kusihappe tase, seda suurem risk (Doherty 2009). USA-s läbi viidud *Normative Aging* uuringus selgus, et inimestel, kelle sUA oli < 7 mg/dl, oli aastane podagra levimus 0,1% ning inimestel, kelle sUA ≥ 9 mg/dl, 4,9% (Kim 2003). Kusihape on puriinide ainevahetuse lõpp-produkt (2/3), samuti süüakse seda sisse toiduga (1/3). 70% kehas toodetud kusihappest eritatakse neerude kaudu, seega neerufunktsiooni langemine on üheks podagra tekke põhjuseks (Doherty 2009). Normaalne sUA tase on meestel < 7 mg/dl ja enne menopausi naistel < 6 mg/dl (Teng 2006).

Podagra tekke riski mõjutavad:

- **Geneetika.** Defektsete ensüümide tõttu esinevat kusihappe ületootmist esineb harva. Primaarse podagra esinemine meesliinis näib siiski olevat seotud pärilikkusega, kuigi täpne geneetiline tagapõhi on teadmata. See, kui hästi neerud kusihappest vabanevad, näib kaksikutel läbi viidud uuringute põhjal siiski olevat pärilik. Uurijate huviobjektiks on ka geenid, mis reguleerivad kusihappe transporti (Doherty 2009).
- **Sugu, vanus ja osteoartriit.** Igas vanuses meestel on võrreldes naistega kõrgem kusihappetase ja seega kõrgem podagra esinemissagedus. Noortel naistel esineb podagrat harva, sest östrogeenil on urikosuuriline toime. Pärast menopausi kusihappe tase tõuseb ning podagra esinemissagedus suureneb. Vanusega suureneb kusihappe tase nii meestel kui naistel (peamiselt langenud

neerufunktsiooni tõttu), diureetiliste ning teiste kusihappetaset tõstvate ravimite kasutamise tõttu, samuti vanusega seotud muutuste tõttu sidekoos, mis aitavad kaasa kristallide tekkele. Ka osteoartriidi esinemissageduse suurenemine suurendab podagra tekke riski. Viimasega kaasnevad muutused liigestes, mis aitavad kaasa kusihappe kristallide tekkele (Doherty 2009).

- **Toitumine.** Ajalooliselt on podagrat seostatud rikaste elustiiliga, mis hõlmab tavapärasest suuremas koguses liha ning alkoholi. Eriti suureneb risk tailiha ning mereandide rohkel tarvitamisel. Riski suurendavad erinevate uurimuste alusel veel suhkruga magustatud karastusjoogid, fruktoos, apelsinimahla. Riski vähendab urikosuurilise toimega vitamiin C ning kohvi (sõltumata kofeiinisaldusest) tarbimine (Choi 2010, Doherty 2009). Inimestel, kes joovad vähemalt korra päevas piima, on madalam kusihappe tase kui neil, kes piima ei tarbi (Hoskison 2007).
- **Alkohol.** Alkohol iseenesest suurendab sõltuvalt kogusest podagra tekke riski, sest selle ainevahetuse käigus tekib kusihappe eelühend adenosiinmonofosfaat. Samuti suurendab alkohol piimhappe tootmist, mis pärsib kusihappe eritumist. Riski suurendavad enim puriine sisaldavad alkohoolsed joogid nagu õlu. Väiksem on risk piirituse baasil tehtud alkohoolsete jookidega. Vein riski ei suurenda (Choi 2004, Doherty 2009, Teng 2006).
- **Ravimid.** Diureetikumid, pürasamiin ning tsüklosporiin (kasutatakse organite transplantatsiooni järgselt) tõstavad kusihappe taset. Urikosuurilised ravimid ning vitamiin C langetavad kusihappe taset. Aspiriin omab madalates annustes (kasutatakse vanuritel infarkti, insuldi ärahoidmiseks) sUA taset tõstvat ning kõrgetes annustes (kasutatakse valu ja põletiku vastu) sUA taset langetavat toimet (Doherty 2009, Teng 2006).
- **Neeruhaigus.** Algav neeruhaigus võib tekitada hüperurikeemiat ja seega suurendada podagra tekke riski. Samuti võib podagra tagajärjel neerudesse tekkivate kristallide tõttu sekundaarselt tekkida krooniline neeruhaigus (Doherty 2009).
- **Metaboolne sündroom.** Hüperurikeemia on koos kõrgvererõhutõve, rasvumise, düslipideemia ning insuliinresistentsusega metaboolse sündroomi üheks osaks. Ülekaal, rasvumine ja kõrgvererõhutõbi on kõik iseseisvateks podagra tekke

riskifaktoriteks (Choi 2005, Doherty 2009). Metaboolse sündroomi korral kasvab ka insuliini tase veres, mis omakorda vähendab neerude ekskretsioonivõimet ja tõstab seega kusihappetaset (Bhole 2010). Vaid ~20% podagrahaigetest olid Prantsusmaal teostatud uuringus normaalse kehamassiindeksiga (Liote 2012). Kõrgvererõhutõbi on ka metaboolse sündroomita iseseisvaks podagra tekke riskifaktoriks (Kim 2003, Teng 2006).

Kõrge kusihappe tase iseenesest on lisaks podagrale riskifaktoriks ka kardiovaskulaarhaiguste tekkeks (Doherty 2009), kuid asümptomaatilise hüperurikeemia ravi ei ole täna siiski soovitatud (Gaffo 2009).

Podagra esmaseks tunnuseks on kiiresti arenev ühe liigese suure varba põhiliigese (50% juhtudest) äge põletik. Harvem avaldub podagra teistes jalalaba liigestes, pahklus, põlves, küünarnukis või sõrmedes (Doherty 2009, Kim 2003, Teng 2006). Podagra-atakk algab tavaliselt öösel või varahommikul, patsient ärkab valu peale. Lisaks ägedale valule tekib paistetust, liiges muutub soojaks ning puudutustele ja liigutamisele väga tundlikuks. Võib kaasneda palavik ning vanuritel ka sonimine. Sümptomid saavutavad maksimumi 6-48 h jooksul ning leevenevad iseenesest paari päeva kuni kahe nädala jooksul (Becker 2010, Kim 2003, Teng 2006). Ataki võivad vallandada liigesetrauma, vedeliku puudus või atsidoos, sepsis, kiire kaalulangus, nälgimine, operatsioon; alkoholi, puriinirikka toidu, diureetikumide või tsüklosporiini tarbimine. Samuti võib ataki esile kutsuda kusihappe taset langetava ravi alustamine või ravimi doosi tõstmine (Doherty 2009, Teng 2006). Prantsusmaal 2008-2009. a läbi viidud epidemioloogilises uuringus esines ägenemisi keskmiselt $1,9 \pm 1,5$ korda aastas (Liote 2012).

Atakkide esinemine on seotud sUA väärtusega – Saksamaa elanikel, kelle sUA tase oli 6-7 mg/dl, oli võrreldes patsientidega, kelle sUA tase oli < 6 mg/dl, risk ägenemise tekkeks 1,37; patsientidel, kelle sUA oli > 9 mg/dl, oli risk 2,48. Seega esines positiivne korrelatsioon sUA taseme ja ägenemiste esinemissageduse vahel (Annemans 2008). Ägenemiste vältimiseks tuleb üritada raviga saavutada võimalikult eesmärkväärtuse lähedane sUA tase.

Mitmete atakkide esinemine ning ebaadekvaatne ravi võib 10-20 aasta jooksul viia kroonilise liigesepõletikuni, mida iseloomustavad toofused (kusihappe kogumid

pehmetes kudedes ja liigestes), liigete deformatsioon, liigese liikuvuse vähenemine ning krooniline valu (Pluta 2010, Kim 2003).

Patsientidest, kellel on esinenud äge atakk, kuid kellel ei alustata kusihappetaset langetavat ravi, kogeb 62% järgmist atakki ühe aasta jooksul ning 78% ja 90% vastavalt 2 ja 5 aasta jooksul pärast esimest atakki. Samuti hakkavad toofused ravi puudumisel suurenema, mis põhjustab liigeses põletikku ning lõhub luud ja kõhre ning lõpeb kroonilise liigesepõletiku tekkega (Hoskison 2007).

Podagra patsientidel esineb sageli metaboolne sündroom (rasvumine, hüperlipideemia, diabeet või insuliinresistentsus), kõrgvererõhutõbi, kardiovaskulaarhaigused: trombembooliaga seotud haigusseisundid (müokardiinfarkt, insult või perifeersed arterite haigused) ning kongestiivne südamepuudulikkus. Samuti esineb podagrahaigetel kroonilisi neeruhaigusi (Becker 2010a). Suurbritannias ja Saksamaal läbi viidud uuringus esines podagrahaigetel sageli ülekaal, diabeet, kõrgvererõhutõbi (Annemans 2008). Erinevatel andmetel sineb 43-71% podagrahaigetest krooniline neeruhaigus (Whelton 2013, Liote 2012, Abdellatif 2012). Seejuures on kõrgema sUA tasemega ($\geq 8,5$ mg/dl) patsientidel kaheksa korda suurem risk neerupuudulikkuse tekkeks kui patsientidel, kelle sUA jääb vahemikku 5-6,4 mg/dl (Abdellatif 2012). Seetõttu on oluline neerufunktsiooni langusega patsientidel sUA taset võimalikult suurel määral langetada.

Podagra tõsisemateks tüsistusteks on:

- Toofuste teke - põhjustab liigese deformatsiooni, kahjustab ümbritsevaid kudesid ning hävitab liigest. Samuti põhjustavad toofused valu ning võivad survestada närve (Kim 2003).
- Neerudega seotud tüsistused – kusihappekivide teke, neerukivid (10-15% patsientidest), kusihapest tingitud nefropaatia (Kim 2003). Mida madalamaks õnnestub patsiendi kusihappe tase viia, seda vähem neerufunktsioon haigusega langeb - kusihappe taseme langetamine 1 mg/dl võrra aitab säästa kreatiniini kliirensit 1,15 ml/min võrra (Whelton 2013).

1.2. Podagra majanduslikud aspektid

Podagra vähendab inimeste elukvaliteeti ning produktiivsust ja suurendab tervishoiukulusid. Tihti patsiendid ise alahindavad haigust. See viib ravisoostumuse vähenemiseni ning hiljem hospitaliseerimise kulude suurenemiseni (Trieste 2012).

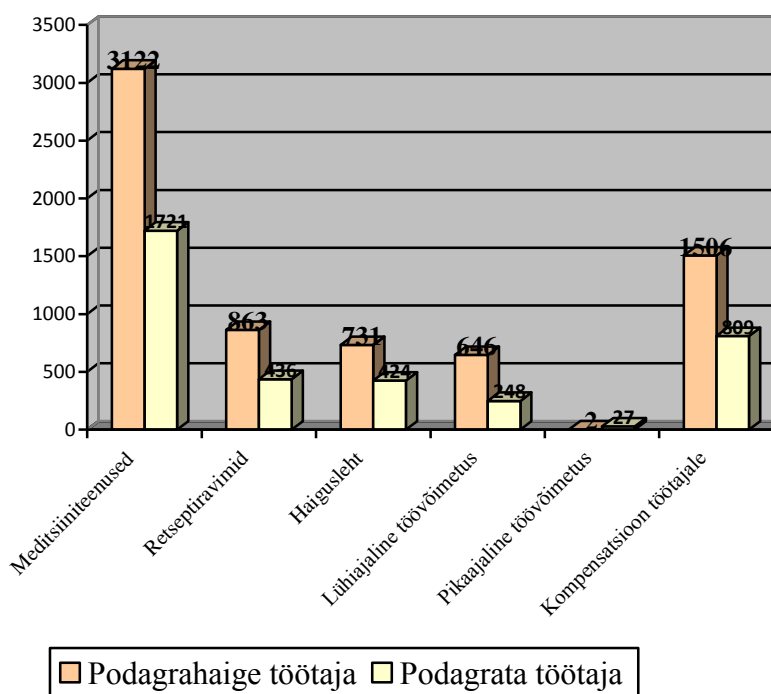
Podagra kaasnevad mitmed otsesed (arstivisiidid, erakorralise meditsiini osakonna visiidid, ravimid jne) ja kaudsed kulud (töölt puudumisega kaasnevad kulud). USA-s läbi viidud uuringu kohaselt puudub podagraga töötaja aastas töölt keskmiselt 4,6 päeva enam kui podagrata töötaja ning tema produktiivsus on 2,38% madalam (Kleinman 2007). Kuna Eestis ei märgita haiguslehele diagnoosikoode, siis ei ole Eestis statistikat selle kohta, kui palju podagrahaiged töölt haiguse tõttu puuduvad (Haigekassa päring 2013), seda saaks hinnata patsiente intervjuerides.

Erinevad autorid on välja toonud, et podagrahaige kaotab ägedate atakkide tõttu keskmiselt 3-5 tööpäeva aastas (Sicras-Mainar 2013). Toofuste (pikaajalise podagra tõttu liigesesse tekkinud kusihaige kristallide) olemasolu vähendab aktiivsust ja produktiivsust ning vähendab igapäeva toimingutega hakkama saamist (Khanna 2012).

Uue podagra patsiendiga kaasnevad järgmised otsesed kulutused: patsient läheb valuga erakorralise meditsiini osakonda, seal nõuavad diagnoosi kindlakstegemiseks kulutusi kusihaige kristallide aspiratsioon liigesest ning liigesevedeliku mikroskoopiline analüüs, samuti vereanalüüs sUA taseme määramiseks. Lisandub ataki leevendamiseks määratavate põletikuvastaste ravimite kulu ning kordusvisiidi kulu. Korduva ataki puhul jäävad diagnoosimisega seotud kulud ära, kuid lisanduda võib sUA taset langetava ravimi kulu (Kim 2003).

Põhilisteks kuluallikateks on arstiabikulud ning kulu ravimitele, samuti haiguse tõttu töölt puudumise kulud. Podagraga töötajale tehtud kulutused on kokku keskmiselt kaks korda suuremad kui podagrata patsiendi kohta. Päeviku-uuringus, kus patsiendid ise oma seisundit hindasid, selgus, et ravile halvasti alluva podagra korral võib podagrahaige kaotada keskmiselt 25 tööpäeva aastas (Brook 2006). Teise USA uuringu andmetel on podagrahaigete tervishoiukulutused 2,5 korda suuremad kui podagrata inimestel, samuti tuleb neil sagedamini ette hospitaliseerimisi, ambulatoorseid ning

erakorralise meditsiini visiite jm. Ravile raskesti alluva podagra patsiendi kõigist tervishoiukuludest olid 40% seotud podagra (Wu 2011). Otsesed kulud ning töölt puudumise tõttu lisandunud kaudne kulu kokku olid podagrahaigetel ligi kaks korda suuremad kui podagrata töötajatel. Täpsem kulude jaotus on toodud joonisel 2. Uuringus järeldatakse, et podagra mõjutab tööandjat oluliselt nii otseste tervisekulude katmise kui podagrahaige töölt puudumisega (Kleinman 2005). Kanada uuring, mis viidi läbi eakate podagrahaigete hulgas (keskmise vanus 77 a), leidis, et keskmine erinevus podagrahaige ja podagrata patsiendi tervishoiukulutustes on 5 aasta jooksul ühe inimese kohta 8020 USD (Hanly 2009).



Joonis 2. Podagra seotud kulud töötaja kohta aastas (USD) ($p < 0,05$) (Kleinman 2005).

Kulutused on seda suuremad ning elukvaliteet seda madalam, mida kõrgem on kusihappetase, samuti suurendab kulusid toofuste esinemine (Wu 2008, Halpern 2009, Khanna, 2012). 2013. a avaldatud USA uuringu andmetel on kulutused neil patsientidel, kellel esineb vähemalt 3 podagra-atakki aastas, oluliselt suuremad, kui kuni 2 atakiga patsientidel (Lynch 2013), seega on oluline haiguse ägenemised kontrolli all hoida. Uuringus, kus osales 11935 podagra patsienti vanuses ≥ 65 aasta, ilmnis korrelatsioon

sUA tasemete ja tervishoiukulutuste vahel (Wu 2009). Statsionaarsed tervishoiukulud ligi kahekordistusid (10059 USD) podagrapatsientidel, kellel oli sUA tase > 9 mg/dl võrrelduna patsientidega, kellel oli sUA < 6 mg/dl (6516 USD) (p < 0,001) (Wu 2009). Keskmise kohandatud tervishoiukulu ja podagra seotud kulud kokku olid ühe podagra ataki kohta kõrge sUA tasemega grupis oluliselt suuremad (vastavalt 2555 USD ja 356 USD võrra suuremad) kui patsientidel, kelle sUA tase oli kontrolli all (p < 0,001) (Wu 2008).

Ägenemiste hulgast sõltusid kulud oluliselt ka Hispaania uuringus, kus patsientide kulud, kellel esines 1-2 ägenemist aastas, olid ligi ¼ võrra väiksemad võrreldes patsientidega, kellel esines vähemalt 3 ägenemist aastas. Samuti oli esimeses grupis väiksem keskmine töökoha kaotuse (1,2 vs 2,3, p < 0,006) ning töölt puudunud päevade hulk (0,6 vs 2,6 päeva, p < 0,001). 96,9% kuludest olid otseselt seotud ravimisega ning 3,1% olid kaudsed kulud (vähenenud tootlikkus). Kulude protsentuaalne jaotus on toodud tabelis 2 (Sicras-Mainar 2013). On näha, et suurima osa kuludest moodustavad hospitaliseerimise kulud.

Tabel 2. Kulud patsiendi kohta ning vähenenud tootlikkus Hispaanias (kohandatud Sicras-Mainar 2013)

Tervishoiukulud	% kõigist kuludest (va ravimid)
Esmatasandi meditsiini visiit	3,3%
Erakorralise meditsiini osakond	16,8%
Hospitaliseerimine (1 päev)	45,9%
Erialaarsti vastuvõtt	14,9%
Laborianalüüsid	3,2%
Regulaarne radioloogia	2,6%
Diagnostika / terapeutilised testid	5,3%
Töölt puudunud päevade maksumus	8%

Haiglas viibimise kulud olid suurimad ka USA-s. Ühe aasta jooksul pärast podagra diagnoosimist jagunesid üle 65 a patsientide otsesed kulutused järgnevalt: haiglas viibimise kulud (57,6%), ambulatoorsed (väljaspool haiglat) arstikulud (23,6%), ravimid (7,1%), erakorralise meditsiini kulud (2,4%), muud teenused (9,4%) (Wu 2008). Hospitaliseerimise kulud osutusid kõige suuremaks kuluallikaks ka Kanadas läbi viidud uuringus (Hanly 2009). Seejuures on hinnatud, et 29-38% hospitaliseerimistest

oleks võimalik adekvaatse kusihappe taset langetava raviga ära hoida (Nitchaikultvatana 2011, Sabanathan 2013).

Podagra patsiendid satuvad suurema tõenäosusega haiglasse ning kasutavad enam tervishoiuteenuseid. 40508 USA veterani hulgas läbi viidud uuringus selgus, et podagrahaiged (n=1090) sattusid rohkem haiglasse (18% vs 15% aastas) ja neil oli suurem arv esmatasandi meditsiini konsultatsioone (3,5 vs 2,7 aastas) võrreldes veteranidega, kellel polnud podagrat (Singh 2008).

USA-s läbi viidud uuringu kohaselt ei olnud 30% podagra patsientidest nõus ravi eest midagi maksma. Enim olid nõus maksma nooremad patsiendid, kõrge sissetulekuga inimesed ning patsiendid, kelle jaoks podagra oli peamine tervisemure, samuti patsiendid, kes kogesid tihti podagra-atakke (Khanna 2008). Põhjuseid võib olla mitmeid – vanurite kehvem elatustase ja seetõttu teistsuguste prioriteetide seadmine, aga ka asjaolu, et vanurid reeglina liiguvad vähem ja seetõttu ei langeta podagra nende elukvaliteeti nii suurel määral.

Selleks, et kahju oleks võimalikult väike, tuleb podagra võimalikult varakult diagnoosida ning adekvaatselt ravida. Uuringus, kus võrreldi podagrapatsiente, keda ravisid reumatoloogid või üldarstid, selgus, et esimeste puhul oli diagnoosimine täpsem, sümptomite kestus 3,1 päeva ja hospitaliseerimise kestus 7,4 päeva lühem ning keskmine hospitaliseerimise kulu madalam (Kim 2003). Samas Prantsusmaal 2008-2009. a läbi viidud epidemioloogilises uuringus oli perearstide poolt ravitud patsientide podagra-ataki kestus mediaanväärtusega 1 päev, reumatoloogide patsientidel aga 5,5 päeva (Liote 2012). Erinevused numbrites võivad tuleneda sellest, et podagra ravi on muutunud efektiivsemaks ja lihtsamate patsientidega tegelevad perearstid ning spetsialistide juurde suunatakse vaid raskema haiguskuluga patsiendid.

Halpern jt (2009) näitasid, et ainult 45,6% podagrapatsientidest võtsid allopurinooli nii, nagu arst oli määranud. 49,3-56,8% neist patsientidest saavutasid sUA < 6mg/dl. Selle väärtuse saavutamine on seotud pikaajaliste kulude vähenemisega - podagra seotud kulud olid patsientidel, kelle sUA tase oli vahemikus 6-9 mg/dl 58% kõrgemad, kui patsientidel, kelle sUA oli kontrolli all.

1.3. Podagra ravi

Õigeaegse sekkumise, patsiendi jälgimise ning tema harimise korral on podagra hästi kontrolli all hoitav seisund. Oluline on tagada patsiendi ravisoostumus. Siiski on podagra tihti alaravitud – üheks põhjuseks on neerufunktsiooni langus patsientidel (Teng 2006), mis muuhulgas takistab ravimite manustamist adekvaatses annuses. Podagra ravimata jätmise korral haaravad atakid järjest enam liigeseid, on sagedasemad ning pikema kestusega (Kleinman 2007).

Uuringud on näidanud, et sUA taseme langetamine on seotud podagra ägenemiste esinemise vähenemisega (Shoji 2004). Seetõttu on ravijuhistes ravi eesmärgidena välja toodud just sUA taseme väärtused (Stevenson 2011). Ravi on oluline, kuna ravimata jätmise korral võivad inimest hakata tabama korduvad podagra-atakid ning lõpuks võivad välja kujuneda kroonilised sümptomid ja liigesekahjustus ning liikumisulatus vähenemine (Doherty 2009). Suurbritannia üldarstide andmebaasi analüüsid selgus, et vaid kolmandik podagra diagnoosiga patsiente saab kusihappe taset langetavat ravi (Doherty 2009). Ravi eesmärgiks on langetada sUA < 6 mg/dl, kuna selle sUA taseme juures esineb vähem podagra ägenemisi, vähem kristalle liigestes ning olemasolevad kristallid lagunevad ja toofuste suurus väheneb (Teng 2006, Doherty 2009).

Olulisel kohal on elustiili muutus – alkoholi tarvitamise vähendamine, muudatused toiduvalikus ning kaalulangus. Samuti vaadatakse võimalusel üle patsiendi ravimid vähendamaks nende hulka, mis tõstavad kusihappe taset. Patsientidele, kellel on olnud vähemalt kaks podagraatakki, rakendatakse ka farmakoloogilist ravi (Gaffo 2009).

Farmakoloogilises ravis eristatakse 2 erinevat etappi: ägeda podagrahoo sümptomaatiline ravi (põletikuvastane ning valuvaigistav) ning kroonilise hüperurikeemia ravi (kusihappe taset langetav) (Abdellatif 2012). Viimane on mõeldud uute podagrahoogude ärahoidmiseks ning määratakse patsiendile, kelle podagra on progresseeruv vältimaks liigese, luu ja pehmete kudede kahjustusi. Kusihappe taset langetava ravi alustamisel võib teadmata põhjustel paradoksaalselt esineda podagra ägenemine – mida kiiremini kusihappe taset langetada, seda suurem tõenäosus ägenemiseks (Hoskison 2007). Ägenemise ärahoidmiseks rakendatakse ka kusihappe

taset langetava ravi alustamisel profülaktilist ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (NSAID), mis võivad kuni 80% ägenemistest ära hoida (Becker 2010a).

Kusihappe taset langetavad ravimid

Allopurinool

Allopurinool on olnud podagra ravis kasutusel alates 1964. a (Hoskison 2007). Allopurinool on ksantiini oksüdaasi inhibiitor, mille metaboliit oksüpurinool blokeerib kusihappe sünteesi viimast etappi. Tegu on esmavaliku ravimiga podagra ravis tänu lihtsale annustamisskeemile, madalale hinnale ja rahuldavale ohutusprofiilile. Ravimit tuleks ravi alguses manustada 100 mg päevas ning seejärel suurendada doosi iga 2-4 nädala järel kuni saavutatakse soovitud kusihappe tase või kuni on saavutatud maksimaalne annus (erinevatel andmetel 800-1000 mg) (Becker 2010a, Teng 2006). Reaalses elus alustatakse ravi sageli ka fikseeritud doosiga 50-300 mg. Väiksema doosiga alustatakse, et vältida ravi alustamisel tekkida võivat podagra ägenemist ning ülitundlikkusreaktsiooni, mis avaldub palaviku, nahalööbe, ägeda neerupuudulikkuse, eosinofiilia, maksakahjustuse ning veresoonte põletikuna ning millesse suremus on kuni 20% (Gaffo 2009).

Enim kasutatakse ravimit annuses 300 mg, ligi 50% allopurinooli patsientidest ei saavutata sellega aga ravieesmärki. Suuremaid doose kasutatakse vaid < 5% patsientidest. Põhjuseks on näiteks neerufunktsiooni langus, mille puhul ravijuhised näevad ette väiksema annuse kasutamist (Reinders 2009, Becker 2010a), aga ka vähene teadlikkus ning mure kõrvaltoimete pärast arstkonna hulgas (Gaffo 2009, Eesti reumatoloogid). Neerufunktsioonile kohandatud annustega jääb ravieesmärk sageli saavutamata (Gaffo 2009, Abdellatif 2012). 50% allopurinooli patsientidest on madala ravisoostumusega, eriti juhul, kui neil tekib ravi alustamisel podagra ägenemine, seega peab doose suurendama väga ettevaatlikult (Gaffo 2009).

10-15% patsientidest esineb allopurinooli talumatus, mis reeglina on kerge ning pöörduv. Eriti just diureetikumravi saavatel neerukahjustusega patsientidel esineb ka ülitundlikkusreaktsiooni allopurinoolile (0,2-4 patsiendil 1000-st), millega kaasnevad eluohtlikud nahareaktsioonid (Becker 2010a). Kõrvaltoimetest teatab ~30% patsientidest, ravi katkestab vaid 5% (Hoskison 2007). Enim esinevateks

kõrvaltoimeteks on allopurinoolravi korral lööve, seedetrakti häired nagu kõhulahtisus, peavalu ja leukopeenia. Kõrvaltoimete esinemissagedus on suurem langenud neerufunktsiooniga patsientidel (Gaffo 2009). Allopurinool on ka väga harva esinevate eluohtlike seisundite toksilise epidermaalse nekrolüüsi ning Steven-Johnsoni sündroomi sagedaimaks tekitajaks. Seejuures on risk nende seisundite tekkeks kõrgem suuremate (> 200mg) annuste korral (Halevy 2008). Seega on arstkonna hirm suurte dooside ees kohati põhjendatud.

Sellistel patsientidel, kes allopurinooli ei talu või kellele see on vastunäidustatud ning kes ei saavuta allopurinooliga ravieesmärki, kasutatakse mujal maailmas urikosuurilisi e. kusihapet lagundavaid aineid. Eestis hetkel alternatiivne ravim puudub. Suurel osal neist patsientidest esineb ka neerufunktsiooni langus, mistõttu nende ravi piirdub vaid ägedate atakkide leevendamise (Gaffo 2009).

Allopurinool on Eestis saadaval 100 mg ja 300 mg tablettidena, 50 tabletti pakendis. Podagrapatsiendile saab allopurinoolravi retseptiga välja kirjutada 75/90% soodustusega.

Febuksostaat

Febuksostaat on näidustatud kroonilise hüperurikeemia raviks seisundite korral, mil on toimunud uraadi ladestumine (sealhulgas varasem või olemasolev podagrasõlm ja/või podagra) täiskasvanutel (Adenuric ravimi omaduste kokkuvõtte (SPC)). Febuksostaat sai Euroopa Liidus müügiloo 2008. a nimega Adenuric ning USA-s 2009. a nimega Uloric (Gaffo 2009). Euroopas on febüksostaat 2012. a juuni seisuga kasutusel 19-s riigis, neist 12-s soodusravimite nimekirjas (Menarini andmed juuni 2012).

Febuksostaat on võrreldes allopurinooliga selektiivsem ksantiini oksüdaasi inhibiitor, mis seondub nii ksantiini oksüdaasi oksüdeerunud kui redutseerunud vormiga ning tagab seega pikaajalise ensüümi inhibeerimise. Febuksostaati kasutatakse annustes 40-120 mg päevas. Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse vähendamine vajalik (va viimases neerupuudulikkuse faasis), sest erinevalt allopurinoolist toimub tema metabolism maksas (Teng 2006). Lisaks sellele, et neerufunktsiooni langus pole takistuseks febüksostaatravi kasutamisel, väheneb febüksostaatravi saavatel patsientidel

neerufunktsioon aeglasemalt kui ravimiata hüperurikeemiaga patsientidel (Whelton 2013).

3. faasi FACT uuringus (Becker 2005) (n=762) võrreldi febüksostaadi annuseid 80 mg ja 120 mg allopurinooliga annuses 300 mg. Esmaseks tulemusnäitajaks oli sUA taseme saavutamine < 6,0 mg/dl. Selle saavutasid vastavalt 53% patsientidest febüksostaat 80 mg grupis, 62% febüksostaat 120 mg grupis ning 21% allopurinooli grupis. Patsientide osakaal, kes kannatasid ravi ajal podagra ägenemise all, oli ravi alguses suurem febüksostaadi ning ravi lõpus allopurinooli grupis. Toofuste vähenemine oli kõigis gruppides sarnane. Tõsiste kõrvaltoimete esinemine oli gruppides sarnane. Uuringu järeldusena toodi välja, et febüksostaadi grupis saavutas suurem osa patsiente sUA ≤ 6 mg/dl või vähem, kuid kliiniliste näitajate osas (ägenemiste ning toofuste vähenemises) erinevust polnud.

3. faasi APEX uuringus (Schumacher 2008) (n=1072) võrreldi febüksostaati annustes 80 mg, 120 mg ja 240 mg allopurinooli ning platseeboga. Erinevalt eelmisest uuringust osalesid siin ka neerufunktsiooni langusega patsiendid, kellele määrati allopurinool annuses 100 mg. Teised allopurinooli patsiendid võtsid annust 300 mg. Kõigis febüksostaadi gruppides oli patsientide hulk, kes viimasel kolmel visiidil saavutasid sUA ≤ 6 mg/dl oluliselt suurem kui allopurinooli või platseebo gruppides. Taas esines ravi alustamisel febüksostaadi gruppides enam podagra ägenemist, kuid uuringu jooksul erinevus gruppide vahel kadus.

Mõlema uuringu puhul on heidetud ette allopurinooli kasutamist vaid annuses 300 mg, mis ei anna võimalust lõplike järelduste tegemiseks febüksostaadi ja allopurinooli efektiivsuse võrdlemisel (Gaffo 2009). Samas on tegu tavapraktikas enim kasutatava annusega (Annemans 2008).

EXCEL uuring (Becker 2009) (n=753) on 3. faasi FACT uuringu laiendus, kus samuti saavutati febüksostaadiga võrrelduna allopurinooliga suuremal osal patsientidest sUA ≤ 6 mg/dl.

CONFIRMS uuringus (Becker 2010b) (n=2269) osutus febüksostaat annuses 40 mg sama efektiivseks allopurinooliga annuses 300 mg (patsientide osakaal, kes saavutasid

sUA \leq 6 mg/dl oli neis gruppides vastavalt 45% ja 42%). Febuksostaat 80 mg grupis saavutasid ravi eesmärgi 67% patsientidest. Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni langusega (n=1483) patsientide hulgas oli efektiivseim febüksostaat 80 mg (72%) võrrelduna febüksostaat 40 mg (50%) ja allopurinooliga 200 mg (42%). Toofuste suuruse ja ägenemiste arvu osas gruppide vahel erinevusi polnud. See võib tuleneda asjaolust, et patsiente jälgiti vaid 6-12 kuud ning sarnaselt APEX uuringuga põhjustas ka siin febüksostaat ravi alustamisel ägenemisi, mis hiljem kaovad.

Nii CONFIRMS, FACT kui APEX uuringutes toodi välja, et febüksostaat on allopurinoolist efektiivsem patsientidel, kelle sUA $>$ 10 mg/dl või kellel esinevad toofused (Gaffo 2009). On näiteid, kuidas toofustega patsiendil, kes võttis allopurinooli annuses 800 mg, kuid kelle sUA tase oli siiski ligi 9 mg/dl, viis febüksostaat 80 mg sUA tasemele 5,96 mg/dl (Uh 2011). Samuti on febüksostaat osutunud ohutuks patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud allopurinoolraviga tõsiseid kõrvaltoimeid (Chohan 2011).

Sagedasemad febüksostaadi kõrvaltoimed on kõhulahtisus ning maksafunktsiooni häired. Kuna mõnedes uuringutes (Schumacher 2008, Becker 2010b) on ilmnunud febüksostaadi kasutajatel kardiovaskulaarseid tüsistusi, kuid pole suudetud kindlaks teha nende kindlat seotust ravimiga, alustati 2010. a CARES uuringuga, kuhu on plaanis kaasata kuni 7500 podagra patsienti, kellel esineb mõni kardiovaskulaarhaigus. Uuringu tulemusena peaks selguma nii febüksostaadi kui allopurinooli ohutus kardiovaskulaarhaigusega patsientidel (White 2012). Seniks ei soovitata febüksostaati südame isheemiatõvega või kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel kasutada (Adenuric SPC).

Febüksostaadis nähakse valikuvõimalust patsientidele, kes ei saa mingil põhjusel allopurinooli kasutada, kellel on väga kõrge seerumi kusihappe tase (sUA $>$ 10 mg/dl) või kellel on juba väljakujunenud toofused (Gaffo 2009).

Allopurinool ja febüksostaat ravijuhistes

2012. aastal ameerika reumatoloogide poolt koostatud podagra ravijuhises on allopurinool (100 mg – 800 mg) ja febüksostaat (kuni 120 mg) võrdsetena esmavaliku ravimiteks, millega tuleks ravi alustada juba ägeda podagrahoo ajal (kui esinevad

toofused või kui tegu on vähemalt teise atakiga). Mõlema ravimi puhul tuleks annus tiitrida maksimaalse talutava ja efektiivse annuseni, sest allopurinooli 300 mg annus ei ole piisavalt efektiivne. Samas tunnistavad autorid, et suuremate annuste kohta puudub pikaajaline ohutusinfo, eriti just neerukahjustusega patsientidel. Ravi eesmärkväärtuseks on sUA vähemalt < 6 mg/dl, kuid soovitatavalt paljudel juhtudel < 5 mg/dl (Khanna 2012). Tegu on esimese ravijuhisega, mis lubab febüksostaati kasutada ka esmavaliku ravimina.

2012. a täiendatud NICE ravijuhis (NICE guideline 2008) soovib febüksostaati kasutada patsientidel, kes ei talu allopurinooli (esinevad kõrvaltoimed, mis põhjustavad ravi katkestamist või takistavad allopurinooli doosi tiitrimist optimaalse efektiivsuse saavutamiseks). Samuti patsientidel, kellele allopurinool on vastunäidustatud. Ravi alguses tekkida võiva ägenemise leevendamiseks on soovitatud paralleelselt alustada madalas annuses NSAID-ravi.

2006. aastal koostatud EULAR ravijuhises on esmavalikupreparaadiks allopurinool. Rõhutatakse ravi eesmärki $sUA \leq 6$ mg/dl. Febüksostaati on selles juhises arusaadavatel põhjustel mainitud vaid põgusalt (Zhang 2006) – aastal 2006 ei olnud preparaat veel kliinilises praktikas kasutusel. Hiljem 2010. a on suurelt jaolt EULAR ravijuhise autoritest koosnev seltskond koostanud seisukohavõtu febüksostaadi teemal, kus nad leiavad, et febüksostaat võiks sobida teise valiku ravimina patsientidele, kes ei talu allopurinooli või kellele allopurinool on vastunäidustatud. Samuti patsientidele, kes ei saavuta allopurinooliga kõrgeimas soovitatud või talutavas annuses ravieesmärki (Jansen 2010).

2007. aastal publitseeritud Briti ravijuhis on selles osas teistest karmim, et soovib kõigile patsientidele ravi eesmärgiks $sUA < 5$ mg/dl ning julgustab allopurinooli tiitrima annuseni kuni 900 mg (Jordan 2007). Febüksostaati pole siin ravijuhises mainitud.

Põletikuvastased ravimid ägeda podagraatiki raviks

Selles haiguse faasis on eesmärgiks valu ja põletiku vähendamine. Enim kasutatakse atakkide raviks NSAID-e, kolhitsiini ning kortikosteroide (Becker 2010a). Viimased on pigem mõeldud patsientidele, kellel on atakis haaratud mitu liigest ning kes NSAID-e ei talu või kellele need on vastunäidustatud (Kim 2003, Teng 2006).

Erinevad NSAID-id on efektiivsusest sarnased ning nende valik sõltub konkreetsest patsiendist, tema kaasuvatest haigustest ja ravimitest (Becker 2010a). Eestis registreeritud NSAID-idest on podagra näidustus (Ravimiregister 2013):

- Arcoxia (etorikoksiib) 120mg, raviks nähakse SPC-s ette 8 päeva – 2 nädala ravi hind patsiendile 10,13 EUR
- Naprokseenil 875 mg päevas – käsimüügis on saadaval 275 mg tabletid, mida tuleks võtta 3 x päevas – 2 nädala ravi hind ~11 EUR

Erinevates uuringutes kasutatakse siiski ka teisi NSAID-e: indometatsiin, naprokseen, etorikoksiib, tselekoksiib (Hoskison 2007). Eestis kasutatakse enim etorikoksiib 120 mg, harvem indometatsiin, diklofenak ja naprokseen (Eesti reumatoloog). Kolhitsiini Eestis registreeritud ei ole ja seega kasutatakse vaid erandjuhtudel. Suukaudsetest kortikosteroididest on kasutusel prednisoloon 20-40 mg 1-2 korda päevas 10-21 päeva jooksul (Becker 2010a, Teng 2006).

2. Ravimite farmakoökonoomika

Ravimid moodustavad tervishoiukulutustest olulise ning kõige kiiremini kasvava osa, sellest olulise osa moodustavad just krooniliste haiguste raviks kasutatavad ravimid (Bustacchini 2009). Kuna iga päevaga tuleb turule järjest uusi ravimeid, siis on pidev vajadus ühelt poolt kulusid optimeerida ja teisalt teha efektiivsed ravimeetodid patsientidele kättesaadavaks. 20. sajandil otsustati uute ravimite efektiivsuse üle peamiselt randomiseeritud kliiniliste uuringute alusel, mis tihti mõõdavad vaid ravimi mõju surrogaattulemusnäitajatele (nt seerumi kusihappetase). 21. sajandil tuleb lisaks hinnata mõju kliinilistele näitajatele (nt podagraatakkide esinemissagedus) ning hinnata ka ravimi majanduslikku mõju (nt podagraataki tõttu töölt puudunud päevade vähenemine) (Avorn 2004). Farmakoökonoomika (FÖ) on majandusharu, mille eesmärk on tagada ravimite (ja teiste ravimeetodite) kõige ökonoomsem ja efektiivsem kasutamine. Eesmärk on tagada patsientidele, tervishoiu rahastajatele ning ühiskonnale tervikuna piiratud ressursidega maksimaalne väärtus (Arenas-Guzman 2005). FÖ aitab selgitada, kas uued, kallimad ravimid pakuvad võrreldes olemasoleva raviga piisava kliinilise eelise, et õigustada kallimat hinda (Avorn 2004). Üks ravimeetod on teisest tõhusam, kui suurem või samaväärne efekt saavutatakse madalama hinnaga (Višnjić 2011).

Elanikkond vananeb kogu maailmas. Euroopas oli keskmine vanus 2008. a 40,4 eluaastat, eeldatakse, et 2060. aastaks kasvab see 47,9 eluaastani, üle 65-aastaste vanuste osakaal kasvab seejuures 17,1%-lt 30%-le (Eurostat 2008). Seega on oodata vanemal generatsioonil esinevate haiguste (sh podagra) levimuse kasvu, mis toob endaga kaasa ka suuremad kulutused ravimitele. Eakad patsiendid kasutavad võrreldes noorematega mitmete haiguste koosesinemise tõttu suurema osa ravimitest (~60%). Seejuures uued lisanduvad ravimeetodid on reeglina olemasolevatest kallimad. Ühelt poolt tuleb hinnata ravimile tehtavaid kulutusi ja teisalt mõõta tulu, mis tuleneb ravimite

eakate inimeste töövõimetust ära hoidvast toimest. Uuringud on näidanud, et eakate tervisenäitajad on viimastel aastatel paranenud. Võib oletada, et ravimitel on selles oma roll ja ehk õnnestub ravimitele kulutatud raha arvelt muudelt tervishoiukulutustelt kokku hoida. Seetõttu on oluline valida ravimid, mis optimaalsete kulude juures annavad maksimaalse efekti ning farmakoökonomikat kasutatakse igapäevaste otsuste tegemisel järjest enam (Bustacchini 2009). Kui arstid lähtuvad otsuste tegemisel pigem kohestest säästudest (võrreldakse kahe tableti hinda), siis FÖ eesmärk on säästmine pikas perspektiivis. Ravimite hinnad ning kliiniline praktika on erinevates riikides erinev ja kuluefektiivsust tuleb igal pool hinnata eraldi ning tulemusi ei saa teistesse riikidesse ekstrapoleerida (Arenas-Guzman 2005). Paljudes riikides sh Eestis on farmakoökonomilise analüüsi esitamine kohustuslik uue ravimi soodusravimite nimekirja lisamise taotlemisel. Ideaalis peaks see vähendama turul olevate kallite, kuid väheefektiivsete ravimite hulka (Avorn 2004).

2.1. Farmakoökonomika vajalikkus Eestis

Eestis on üks igapäevasemaid farmakoökonomika kasutuskohti ravimi soodusravimite nimekirja lisamise protsess. See on reguleeritud sotsiaalministri määrusega „Eesti Haigekassa ravimite loetelu koostamise ja muutmise kord ning loetelu kehtestamise kriteeriumide sisu ja kriteeriumidele vastavuse hindajad“ (RT I, 19.11.2010, 4). Taotlus koos lisadega tuleb esitada nii paber kandjal kui elektrooniliselt 3 eksemplaris Raviametile, Haigekassale ja Sotsiaalministeeriumile. Lisade hulka kuuluvad: ravimi soodustingimustel väljastamise aluseks oleva kasutamiselvaldkonna iseloomustus Eestis, ravimi kasutamise oodatavad meditsiinilised tulemused koos viidetega teaduspublikatsioonidele ja –uuringutele, ravimi annustamise ning ravimi kasutamise optimaalse kestuse kirjeldus, ravimi kõrvaltoimete kirjeldus ja meditsiinilis-majanduslik hinnang neile, ravimi kõigi pakendite hulgimüügi ostuhinnad ning hindade muutumise prognoos 3 aasta ulatuses, ravimi kasutamise farmakoökonomiline analüüs, ülevaade kõikidest ravimit käsitlevatest teaduspublikatsioonidest jt.

Taotluse esitamise järgselt peab 30 päeva jooksul oma arvamuse kujundama Raviamet, seejärel 30 päeva jooksul Haigekassa. Viimasena tuleb taotlus arutlusele

Sotsiaalministeeriumi komisjonis (esindajad järgmistest institutsioonidest: Eesti Arstide Liit, Eesti Perekarstide Selts, Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut, Eesti Puuetega Inimeste Koda, Eesti Patsientide Nõukoda, Sotsiaalministeerium, Ravimiamet, Eesti Haigekassa), kus otsustatakse, kas ja mis tingimustel taotlus rahuldatakse. Määruse kohaselt ei tohi kogu protsess aega võtta rohkem kui 180 päeva.

Taotluses esitatav farmakoökonomiline analüüs peab vastama Balti riikide juhisele (Behmane 2012), kus see on defineeritud kui teoreetiline majanduslik analüüs, mis võtab aluseks kliiniliste või muude uuringute andmeid, teavet kulude kohta ja muid asjakohaseid andmeid. Võib kasutada ka välismaal läbi viidud analüüse, kui need on kohandatud Balti riikide tingimustele. Uut ravimit võrreldakse kasutusel oleva standardraviga. Analüüs tuleb eelkõige läbi viia tervishoiust lähtuvalt (hõlmates vaid otseseid tervishoiualaseid kulutusi ning selles valdkonnas saadavat kasu), lisaks võib esitada ühiskonna perspektiivist lähtuvaid analüüse. Tulemuse indikaatoriks on tervise paranemine ravi tulemusena – nt surma vältimine, tüsistuste sageduse vähenemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine jne.

Uue ravimi turule toomisel võib analüüsis võrdlusena kasutada olemasolevat ravi kuldstandardit, kui uue ravimiga soovitakse olemasolevat ravimit asendada. Kui aga uut ravimit soovitakse kasutada neil patsientidel, kes olemasolevat ravi ei talu või kes ei saa sellest piisavat efekti, sobib võrdluseks ka platseebo või ravi puudumine (Bodrogi 2010).

Eestis moodustavad tervishoiukulutused 5,9 % sisemajanduse koguproduktist ning see osakaal on langustrendis (TAI 2011).

2.2. Farmakoökonomilise hindamise meetodid

Ravimeid saab majanduslikult hinnata sõltuvalt andmete kogumise viisist erinevatel meetoditel (Bodrogi 2010):

- **Kliinilistel uuringutel põhinev majanduslik hindamine** – kasutatakse enim ravimite registreerimiseks vajaliku info saamiseks. Kuna kliinilistes uuringutes randomiseeritakse patsiente hoolikalt saamaks võimalikult sarnased patsientide

grupid, on sellisest hindamisest saadava info sisemine valiidsus kõrge. Samas on selline patsientide „valimine“ ka negatiivne ja tekitab pigem kunstliku ravikeskkonna (Ramsey 2005) – näiteks jäetakse uuringutest tihti kõrvale väga eakad ja kaasuvate haigustega patsiendid. Reaalses elus aga vajavad ka nemad ravi. Samuti käivad uuringupatsiendid regulaarselt ettenähtud aegadel arsti juures, mida tavapatsiendid ei pruugi teha. Kliinilised uuringud on ka piiratud kestusega ning keskendutakse pigem kliinilise kui majandusliku info saamisele. Kui patsienti tabab uuringu käigus mõni ebasoovitav kliiniline tulemus, nt müokardi infarkt, siis arvatakse ta uuringust välja ja edasisi andmeid tema kohta ei salvestata. See on oluline puudus just krooniliste haiguste ravimite uurimisel. Seega saab selle uuringumeetodiga pigem ideaalse kui reaalse olukorra analüüsi.

- **Loomulik terviseökonomiline analüüs** – uuritakse tavalisi patsiente igapäevapraktikas, mis tagab tulemuste kõrge välise valiidsuse. Tulemused kajastavad kulusid ja ravimite eeliseid reaalses praktikas. Eeliseks on ka suur patsientide arv. Miinuseks on andmete kogumise keerulisus, valikuvead (arst võib ravimi määramisel lähtuda haiguse tõsidusest, patsiendi majanduslikust seisust). Seda meetodit saab kasutada alles pärast ravimi soodusravimite nimekirja kandmist, sest vastasel juhul pole mõeldav ravimi massidele kättesaadavus.
- **Ökonoomiline modelleerimine** – levinumateks alaliikideks on otsustuspuu, Markovi mudel ning diskreetse sündmuse analüüs. Modelleerimine põhineb varem tehtud kliiniliste uuringute andmetel, millele lisatakse ka epidemioloogiliste uuringutest saadud, tervishoiustatistika- ning muud kättesaadavad retrospektiivsed andmed. Tavalisest paari aasta pikkuse ajahorisondiga kulutõhususanalüüsist saadakse andmed ka ravimi kulutõhususe kohta vaid paari aasta jooksul, samas ravimile soodustust taotletakse ja ka kroonilise haiguse ravimit võetakse reeglina terve elu. Ökonoomiline modelleerimine lubab projitseerida olemasolevaid andmeid (ka siis, kui need pärinevad paari aasta pikkusest kliinilisest uuringust) pikema ajahorisondi peale ning hinnata ravimite pikaajalist mõju (Weinstein 2003). Tulemusi saab kohandada konkreetsele patsiendigrupile (nt neerukahjustusega patsiendid) ning konkreetsetele kohalikele oludele (nt Eesti), seetõttu sobib modelleerimine enim

kohalikes oludes ravimi vajalikkuse tõestamiseks. Et mudel annaks võimalikult täpse tulemuse, tuleb kriitiliselt hinnata sisestatavaid parameetreid ning kindlasti tuleb läbi viia ka tundlikkusanalüüs. Modelleerimise tulemusena ei esitata tavaliselt täppishinnangut ega tingimusteta väidet efektiivsuse või kulude kohta, vaid näidatakse, kuidas mudeli väljund sõltub loogiliselt mudeli sisenditest ning modelleerimisel tehtud eeldustest (Weinstein 2003).

Ravimite FÖ hindamise tüübid erinevad ka selle osas, mida mõõdetakse (Arenas-Guzman 2005, Bodrogi 2010):

- Kuluvähendamise analüüs (*cost-minimization analysis, CMA*) – võrreldakse erinevate samasugust ravitulemust (seda ei mõõdata) andvate ravimite hinda, eesmärgiga valida välja soodsaim.
- Kulutõhususe analüüs (*cost-effectiveness analysis, CEA*) – võrreldakse erinevat ravitulemust andvate ravimite kulusid ühe efektiivsuse/toime ühiku kohta. Ravitulemust mõõdetakse ühikuliselt kliinilistes uuringutes kasutatavates tulemusnäitajates (nt kusihaape taseme langus mg/dl), kui on tõestatud nende tulemusnäitajate mõju reaalsele kliinilisele tulemusele (nt podagraatakkide vähenemisele). Tegu on enim kasutatava analüüsi tüübiga (Hyewon 2012).
- Kulu-kasulikkuse analüüs (*cost utility analysis, CUA*) – võrreldakse erinevat ravitulemust andvate ravimite kulusid kvaliteedile kohandatud eluaasta (QALY) või teiste kunstlikult tekitatud ravimist saadavat kasu väljendavate ühikute kohta. See meetod võimaldab üksteisega võrrelda põhimõtteliselt kõiki olemasolevaid ravimeid või muid tervist mõjutavaid protseduure.
- Kulu-tulu analüüs (*cost-benefit analysis*) – võrreldakse erinevat ravitulemust andvatele ravimitele tehtavaid kulutusi (nt kui palju maksab keskmine või võrreldes olemasoleva ravimeetodiga lisandunud QALY) ja ka tervisele saadavat tulu mõõdetakse rahaliselt (Višnjić 2011). Ravimist saadava efekti rahaline väärtus peab ületama ravimile tehtavad kulutused. Samas on kõiki tulemeid keeruline või võimatu rahasse ümber arvutada (Hyewon 2012).

Eesti Haigekassa juhised, mis on koostatud ühiselt 3 Balti riigile, lubab kasutada kolme esimest analüüsivarianti, seejuures kulukasulikkuse analüüsi vaid koos kulutõhususe analüüsiga (Behmane 2012). Kulutõhususe analüüsi tulemuse ühikuna soovitatakse

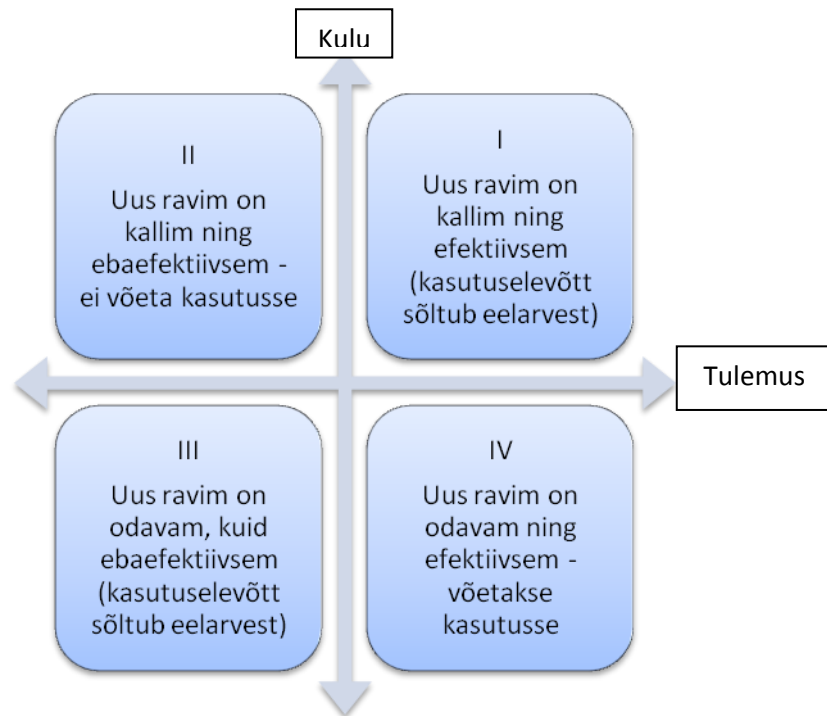
selles juhises kasutada täiendkulu tõhususe määra ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), kulukasulikkuse analüüsi ühikuna eelpool defineeritud QALY.

Farmakoökonomilise analüüsi teostamisel on oluline kindlaks teha (Arenas-Guzman 2005):

- Kelle vaatenurgast analüüsi teostatakse – nt valitsus, kindlustusfirma, patsiendid, kogu ühiskond jne
- Ajahorisont – kui pikale perioodile kliiniliste uuringute tulemusi projitseeritakse
- Kulud (otsesed meditsiinilised kulud, otsesed mittemeditsiinilised kulud, kaudsed mittemeditsiinilised kulud, mittemateriaalsed kulud)
- Tulemus (lisandunud eluaastad, haigusevabalt elatud aastad, paranemise määr)

Otseste kulude alla kuuluvad näiteks ravimi ostmiseks ja manustamiseks vajalikud ressursid, patsiendi ambulatoorsed ja haiglaviisidid, laboratoorsed testid ja protseduurid, transport meditsiinasutusse, ravimiga seotud hospitaliseerimise kulud. Kaudsete kulude alla kuuluvad haiguse ja ravi tõttu kaotatud tööviljakus ning elukvaliteet (Bustacchini 2009).

FÖ analüüsi käigus võib selguda, et uus ravim ei paku eelist võrreldes odavamate olemasolevate alternatiividega või pakub eelise, kuid võrreldes lisakuluga ei ole see piisav. Samas võib FÖ analüüs aidata tõestada kalli ravimi suurt eelist odavama ees ja veenda arste, patsiente ja teisi otsustajaid ravimi vajalikkuses (Avorn 2004). Üldistatult võib FÖ analüüsil kahe erineva ravimeetodi võrdlemisel esineda neli erinevat tulemust (Arenas-Guzman 2005), mida saab kujutada kulutõhususe tasapinnal (joonis 3) (*cost-effectiveness plane*) (Hyewon 2012):



Joonis 3. Kulutõhususe tasapind (Hyewon 2012)

II ja IV sektorit nimetatakse dominantsteks - alati tuleks tagasi lükata II veerandisse jäävad ravimeetodid ning vastu võtta IV veerandisse jäävad. I ja III sektorit nimetatakse mittedominantseteks, see tähendab, et nende kulutõhususe aktsepteerimine sõltub suuresti otsustajast ning tema kehtestatud kulutõhususe piirmäärast (Hyewon 2012).

Farmakoökonoomikas kasutatavad mõõtühikud

Kulutõhususe analüüsi (CEA) tulemuse ühikuna soovitatakse kasutada täiendkulu tõhususe määra ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*), mis väljendab lisanduvat kulu, mis on vajalik lisanduva terviseseisundi paranemise saavutamiseks. ICER arvutatakse järgnevalt (King 2005):

$$ICER = (KULU_{uus\ ravim} - KULU_{olemasolev\ ravim}) \div (EFEKT_{uus\ ravim} - EFEKT_{olemasolev\ ravim})$$

Tulemusteks võivad olla suremus, kliiniline sündmus või QALY (Hyewon 2012).

Selleks, et otsustada, millise ICER väärtusega ravim tuleks kasutusele võtta, on mitmed institutsioonid seadnud aktsepteeritavad ICER väärtuste vahemikud, näiteks Suurbritannia NICE poolt 20000 - 30000 £. Kui ICER lisanduva QALY kohta on alla 20000 £, võetakse ravimeetod farmakoökonoomilise analüüsi tulemusel kasutusse. Kui

ICER lisanduva QALY kohta jääb vahemikku 20000 - 30000 £, hinnatakse lisaks veelgi kriitilisemalt konkreetse analüüsi arvutusi, uue tehnoloogia innovatiivsust; seda, kas ravimeetod pakub lisaks veel mingeid sotsiaalseid hüvesid, mida analüüsi ei kaasatud, ning konkreetse patsientide populatsiooni iseärasusi, kellele uus ravimeetod on mõeldud (McCabe 2008). Euroopa näitena võib tuua ka Hispaania, kus kulutõhususe piirväärtuseks on 30000 EUR/QALY kohta (Cuesta 2012). Erinevate ülevaadete põhjal on Kanada autori andmetel peetud mõistlikuks 50000-100000 \$/QALY kohta (Hyewon 2012). WHO võtab aluseks, et kui analüüsi tulemusena leitud täiendkulu tõhususe määr on väiksem SKT-st inimese kohta aastas, võib sekkumist pidada väga kulutõhusaks. Kulutõhusaks ei peeta sekkumisi, mille korral on ICER-i väärtus suurem kui 3 SKT-d aastas (WHO 2001). 2012. a oli sisemajanduse koguprodukt (SKP) Eestis 16998,2 mln EUR (Statistikaamet 2013), see teeb inimese kohta 13212 EUR.

Teiseks meetodiks on koondtabeli koostamine, kus järjestatakse erinevate valdkondade ravimeetodid kulutõhususe järjekorras ning madalama ICER väärtusega meetodeid kasutatakse esmajärjekorras (Hyewon 2012).

Saab arvutada ka suhtelise väärtuse indeksi (*Relative Value Index - RVI*), mille leidmiseks jagatakse olemasoleva ravimi keskmine kulutõhususe määr (ACER) uue ravimi kulutõhususe määraga:

$$ACER_{olemasolev\ ravim} = KULU_{olemasolev\ ravim} / EFEKT_{olemasolev\ ravim}$$

Tegu on juba kasutusel oleva ravimi kulutõhususe määraga, järelikult on selline kulutõhusus ühiskonna poolt aktsepteeritud. See võetakse aluseks suhtelise väärtuse indeksi arvutamisel:

$$RVI = ACER_{olemasolev\ ravim} / ICER$$

Kui $RVI > 1$, siis on uue ravimi kasutamisel lisanduv kulu lisanduva efekti kohta madalam kui olemasoleva ravi kulu/efekti suhe. See tähendab, et uue ravimiga saab lisaefekti, mis maksab vähem kui olemasoleva ravimiga ning uus ravim võetakse kasutusse. Kui RVI on oluliselt väiksem kui 1 ja läheneb pigem 0-le, siis tähendab see, et lisanduv efekt maksab rohkem kui varasemalt „aktsepteeritud“ kulu efekti kohta (Hyewon 2012).

QALY mõõdab ravimi mõju tulemust kahes dimensioonis: terviseseisundi paranemise määra ja ajaperioodi, mille jooksul see paranemine on nähtav, sh eluea pikkus. QALY loodi aastal 1956 kahe terviseökonomika spetsialisti Christopher Cundell'i ja Carlos McCartney poolt. QALY peegeldab ravitulemust paremini kui lihtsalt lisandunud eluaastate mõõtmine, kuna ravim võib samaaegselt pikendada elu, kuid põhjustada ka kõrvaltoimeid, mis vähendavad selle elu kvaliteeti. Samuti võib ravim parandada elukvaliteeti pikendamata seejuures eluiga. Eriti oluline ongi QALY just krooniliste haiguste ravimite hindamisel (Višnjić 2011). Näiteks podagra puhul ongi oluline tagada patsiendile nii podagra-atakkide vähenemine, kui ka ära hoida kroonilisest hüperurikeemiast tulenevaid surmaga lõppeda võivaid tüsistusi.

Elukvaliteeti mõõdetakse terviseskaalal 0...1, kus 0 tähistab halvimat võimalikku seisundit või surma ning 1 on parim võimalik seisund. QALY arvutatakse järgnevalt:

$$(1) \quad QALY = t * Q,$$

kus Q – terviseseisundi kasulikkuse hinnang,

t – ajaperiood, mil patsient saavutatud seisundis viibib.

Näiteks, kui patsient elab 1 aasta parimas tervislikus seisundis, siis $QALY=1$, kui 2 aastat seisundis, mille väärtus skaalal 0...1 on 0,75, siis $QALY=1,5$ (Višnjić 2011).

Näide eluaasta ja QALY kasutamise erinevusest lisakulu määramisel kahe ravimeetodi vahel valimisel:

Ravim	Kulu (EUR)	Oodatav eluiga (a)	Hinnang terviseseisundile	QALY
R1	10000	4	0,6	2,4
R2	5000	3	0,5	1,5

$$ICER = (10000 - 5000 \text{ EUR}) / (2,4 - 1,5 \text{ QALY}) = 5555,5 \text{ EUR QALY kohta}$$

$$ICER = (10000 - 5000 \text{ EUR}) / (4 - 3a) = 5000 \text{ EUR eluaasta kohta}$$

Viimane tulemus ei võta arvesse patsiendi paranenud elukvaliteeti lisandunud eluaastal. Kuna QALY võimaldab võrrelda ka erinevaid meditsiinivaldkondi, kasutatakse seda meetodit tervishoiukulude jagamisel sagedasti, siiski mängivad rolli ka konkreetse riigi tervishoiuprintsiibid ning poliitika (Višnjić 2011).

Reaalsuses kasutatakse QALY-t kulutõhususe analüüsidest hindamiseks kvaliteedile kohandatud eluaja muutust mingi konkreetse ravimeetodi (i) rakendamisel võrreldes olukorraga, kui ravimeetodit ei rakendata või rakendatakse alternatiivne ravimeetod. Sel juhul arvutatakse QALY järnevalt (Sassi 2006):

$$(2) \quad \text{Lisanduvad QALYd} = \sum_{t=a}^{a+L^i} \frac{Q_t^i}{(1+r)^{t-a}} - \sum_{t=a}^{a+L} \frac{Q_t}{(1+r)^{t-a}},$$

kus t – ajahetk, mil ravimeetodit hinnatakse

a – patsiendi vanus

Q^i – elukvaliteet, kui on rakendatud ravimeetod i

L – haiguse kestus ilma ravita (oodatav järelejäänud eluiga)

L^i – periood, mil on rakendatud ravimeetod i (võib olla pikem kui L^i , kui ravimeetod pikendab eluiga)

Ökonoomilistes analüüsidest enam kasutatavateks mudeliteks on otsustuspuu ning Markovi mudel. Esimese puuduseks on asjaolu, et pole võimalik hinnata sündmusi, mille toimumisel on oluline ka toimumise aeg – nt kas podagraatakk tabab inimest täna või 10 aasta pärast. Samuti võib otsustuspuu kasutamine pikkade krooniliste haiguste kujutamisel minna oma ülesehituselt liiga keeruliseks ning ka selle hindamine ning analüüs oleks komplitseeritud (Drummond 2005).

Markovi mudel

Krooniliste progresseeruvate haiguste puhul lühikestes kliinilistes uuringutes saavutatud muutused mõjutavad patsiendi terviseseisundit kas täiel või vähemalt osalisel määral ka pärast uuringuperioodi lõppu. Seetõttu tuleb ka ravimeetodi kulusid hinnata võttes arvesse tulevikus lisanduvat tulu. Eriti oluline on seda asjaolu silmas pidada, kui lisanduv ravimeetod on olemasolevast märkimisväärselt kallim (Kobelt 2006).

Võrreldes kliiniliste uuringute (lühikese kestusega võrreldes kogu haiguse kestusega) alustel tehtud järeldustega kuluefektiivsuse kohta võimaldab modelleerimine kliinilistest uuringutest pärinevaid andmeid projitseerida vajalikule ajaperioodile hindamiseks uue teraapia efekti ravikuludele ja elukvaliteedile. Modelleerimisel kujutatakse protsesse

lihtsustatult, eesmärgiga teha need lihtsamalt järgitavaks. Siiski tuleb mudelisse kaasata kõik olulised detailid võimaldamaks teha tuleviku sündmuste kohta kehtivaid ennustusi (Bala, 2006).

Pikaajaliste ravimi kulude ja efekti hindamiseks kasutatakse modelleerimist. Üheks modelleerimise meetodiks on Markovi mudel, mida on kasutatud ka käesolevas uurimustöös. Markovi mudel sobib selliste kliiniliste probleemide hindamiseks, millega kaasneb pidev risk kogu haiguse kestuse jooksul, kus kliinilised sündmused (nt podagra-atakk) võivad juhtuda korduvalt ning kus kliinilise sündmuse kasu/kahju sõltub sellest, millal see avaldub (Sonnenberg 1993).

Optimaalse ravimeetodi valik on tänapäeval vajalik, sest krooniliste haiguste ravi muutub kallimaks, kuna turule tulevad uued efektiivsemad ent samas kallimad ravimid. Üheks põhiküsimuseks on, kas alustada ravi kohe agressiivsemalt uute ravimitega või lisada need raviskeemi siis, kui on selge, et soodsamate ravimitega ei õnnestu ravitulemust saavutada (Bala, 2006). Seetõttu võiks Markovi otsustusmudel olla abiks hindamisel, kas febüksostaat oma tugevama kusihappe taset langetava toimega tuleks lisada koheselt iga podagrahaige raviskeemi või teha seda alles siis, kui ligi 10 korda soodsam allopurinool patsiendil efekti ei anna.

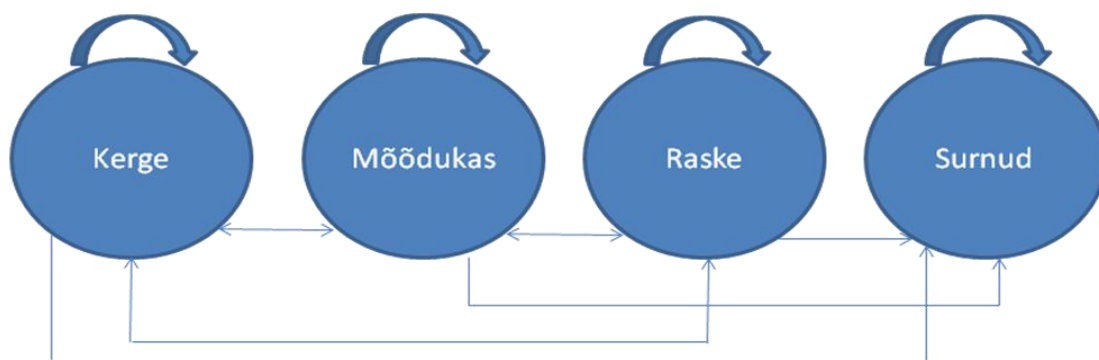
Markovi mudeli kasutamist meditsiiniliste otsuste vastuvõtmisel kirjeldasid esmakordselt 1983. a Beck ja Pauker. Mudel on eriti vajalik juhul, kui lahendatav probleem hõlmab riski, mis püsib pika aja vältel (Sonnenberg 1993). Nii on näiteks igal podagrahaigel risk kusihappe taseme tõusuks ja sellega kaasneva haiguse valuliku ägenemise tekkeks. Seejuures on olulised kaks aspekti – esiteks aeg, mil ägenemine tekib, ei ole teada. Samas kui ägenemine tekib täna, siis on see patsiendile kahjulikum kui ägenemine 10 aasta pärast. Teiseks – ägenemised võivad tekkida korduvalt (Sonnenberg 1993).

Markovi mudelit kasutatakse krooniliste seisundite pika-ajaliste kulude ja tulemuste hindamiseks. Modelleerimise tehnika põhineb eeldustel patsientide liikumise kohta ühest terviseseisundist teistesse ning sellel, kuidas uus ravim neid liikumisi mõjutab. Analüüs uurib reeglina, kas vana ravimi vahetamine uue vastu teatud ajaperioodil on

kulutõhus. Selleks võrreldakse lisanduvat kulu ühe lisandunud QALY kohta mingi võrdluseks võetava summaga (Bala, 2006).

Modelleerimise aluseks on tervisesisundite ning neile vastavate ravimeetodite kindlaks määramine. Markovi meetodite puuduseks on eeldus, et tulevikusündmuste tõenäosus ei sõltu hetke seisundisse jõudmise viisist – st oluline on ainult praegune situatsioon, mitte, kuidas sellesse jõuti (Bala, 2006). Igal Markovi seisundil on sellega kaasnev konkreetne kulu ning kasulikkus (Drummond 2005). Viimast saab defineerida kui eelistust, mis patsient/üldpopulatsioon igas terviseseisundis omab ning seda väljendatakse skaalal 0 (surm) ... 1 (täielik tervis). Kasulikkust hinnatakse kasutades intervjuudel baseeruvat tehnikat näiteks EuroQol (Kobelt 2003).

Markovi protsessi olemus koos terviseseisundite vaheliste üleminekutega on graafiliselt kujutatud joonisel 4.



Joonis 4. Haigusseisundite üleminekute diagramm. Ringides on kujutatud terviseseisundid. Nooled näitavad patsientide võimalikke liikumisi terviseseisundite vahel (Bala 2006)

Ringides on erinevad terviseseisundid, mille arv on lõplik ning mis on üksteist välistavad, see tähendab, et patsient saab korraga olla ainult ühes neist. Üleminekutõenäosus on defineeritud kui tõenäosus patsiendi liikumiseks tsükli jooksul ühest seisundist teise. Seejuures just Markovi protsessile on iseloomulik asjaolu, et tulevikusündmuste tõenäosus sõltub ainult praegusest terviseseisundist ning mitte varasemast haiguse kulust. Sellist nõuet nimetatakse Markovi e. mäleta omandiks (*property*). Selline piirang aitab probleemi lihtsustada ja võimaldab hindamisse kaasata

vähem parameetreid. Joonisel 4 kujutatud protsessi saab kujutada ka ülemineku tõenäosuste maatriksis (tabel 3) (Sonnenberg 1993, Bala 2006).

Tabel 3. Haigusseisundite üleminekute maatriks. Kulude ja kasulikkuse hüpoteetiline näide (Bala 2006)

Seisundist	Seisundisse			
	Kerge	Mõõdukas	Raske	Surnud
Kerge	0,75	0,15	0,09	0,01
Mõõdukas	0	0,6	0,38	0,02
Raske	0	0	0	1
Surnud	0	0	0	1
Kulud	10000	15000	25000	0
Kasulikkus	0,9	0,8	0,5	0

Markovi protsessi viimaseks seisundiks meditsiinilistes küsimustes on *surm* – seisund, kuhu protsessi lõppedes jõuab kogu uuritav patsientide kohort ning kust lahkuda ei saa (ülemineku tõenäosus on 0) (Sonnenberg 1993).

Markovi protsesse saab hinnata kolmel viisil: kohordi simulatsioon (üks protsess, palju isikuid), Monte Carlo simulatsioon (mitu protsessi, iga jaoks üks isik) ning maatriks-algebra lahendus (sh Markovi ahel). Viimane eeldab, et üleminekutõenäosused on kogu protsessi vältel konstantsed (Sonnenberg 1993).

Markovi kohordi simulatsioonis osaleb hüpoteetiline hulk patsiente, kes on protsessi alguses jaotunud erinevate terviseseisundite vahel. Igas tsüklis jaotatakse patsiendid vastavalt üleminekutõenäosustele taas ümber ning tulemuseks on samade patsientide uus jaotumine erinevate terviseseisundite vahel. Kasulikkus tsüklis arvutatakse *tsükli summana*:

$$(3) \quad \sum_{s=1}^n f_s \times u_s,$$

kus n – terviseseisundite arv

f_s – kohordi osa, mis on terviseseisundis s

u_s – terviseseisundi s sisemine kasulikkus

Simulatsiooni korratakse nii kaua, kui kõik patsiendid on jõudnud seisundisse *surnud*. Kohordi simulatsiooni on võimalik esitada tabeli kujul (tabel 4).

Tabel 4. Markovi kohordi simulatsioon (Sonnenberg 1993)

Tsükkel	Hea seisund	Halvatud	Surnud	Tsükli summa	Kumulatiivne kasulikkus
Start	10000	0	0	-	-
1	6000	2000	2000	7400	7400
2	3600	2400	4000	5280	12680
*	*	*	*	*	*
*	*	*	*	*	*
23	0	1	9999	7	23752
24	0	0	10000	<1	23752
Kokku	15000	12500		23752	23752

Tabeli 4 esimeses reas on toodud algjaotus – kõik 10000 patsienti on heas tervise seisundis (võivad alustada ka teistest seisunditest). Teises reas on toodud patsientide jaotus esimese tsükli lõpus vastavalt tabelis 5 toodud üleminekutõenäosustele. Tulbas *Tsükli summa* on kohordi liikmete arv igas tervise seisundis korrutatud iga seisundi lisanduva kasulikkusega. Näiteks kui seisundi *Halvatud* lisanduv kasulikkus on 0,7, siis esimese tsükli summa saab arvutada: $(6000 \times 1) + (2000 \times 0,7) = 7400$. Viimases tulbas on toodud iga tsükli järel kumulatiivne kasulikkus (Sonnenberg 1993).

Tegelikuses on *Surnud* seisundis oleva kohordi osakaal alati < 100%, sest igas tsükli lõpus on siiski teatud tõenäosus patsiendil elama jääda. Seetõttu lõpetatakse simulatsioon, kui tsükli summa langeb alla teatud kehtestatud piirväärtuse, (nt ainult 1 inimene tsükli lõpus) või kui elus oleva kohordi osakaal langeb alla teatud väärtuse (Sonnenberg 1993).

Üleminekutõenäosuseks nimetatakse tõenäosust minna ühe tsükli jooksul ühest seisundist teise. Kui tõenäosused on aja jooksul konstantsed, saab need esitada maatrikstabelina (tabel 5). Mittelubatud ülemineku tõenäosus on 0 (Sonnenberg 1993).

Tabel 5. Üleminekutõenäosuste maatriks (Sonnenberg 1993)

		Seisundisse		
		Hea seisund	Halvatud	Surnud
Seisundist	Hea seisund	0,6	0,2	0,2
	Halvatud	0	0,6	0,4
	Surnud	0	0	1

Reaalsuses on üleminekutõenäosuste arvutamine keerukas, kuna üleminekud ühest seisundist teise võivad toimuda erinevatel põhjustel, näiteks inimene võib surra nii insuldi, õnnetuse kui mõne teise kaasuva haiguse tagajärjel. Kõiki neid võimalusi tuleb üleminekutõenäosuste arvutamisel arvesse võtta. Samuti tuleb arvestada asjaoluga, et üleminekutõenäosused muutuvad aja jooksul – näiteks suremuse tõenäosus suureneb kohordi vananedes. Selle asjaolu kaasamiseks mudelisse võib näiteks igale tsüklile arvutada sobiva suremuse tõenäosuse ning arvestada seda ka ülemineku tõenäosuse arvutamisel (Sonnenberg 1993). Algsete ülemineku tõenäosuste algallikaks on reeglina pikaajalised kohortuuringud, millest pärinevate andmete alusel arvutatakse sobivate analüütiliste meetoditega ülemineku tõenäosused. Kuna patsient on alati ühes mudeli seisunditest, siis tsükli lõikes on erinevatesse seisunditesse ülemineku tõenäosuste summa alati 1 (Drummond 2005).

Kuna Markovi protsessi ajaperiood võib ulatuda aastakümnetesse, tuleb arvesse võtta ka seda, et kulud ja kasulikkus, mis ilmnevad täna, on mudelis kõrgemalt hinnatud kui need, mis ilmnevad tulevikus. See on inimlik, et kasu tahame saada kohe, kulutusi teha aga pigem tulevikus. Selleks, et lisanduvat kasulikkust ja kulusid ka pikema perioodi vältel adekvaatselt hinnata, kasutatakse diskonteerimist järgmise valemi abil (Sonnenberg 1993):

$$(4) \quad U_t = U_0 / (1 + d)^t,$$

kus U_t - lisanduv kasulikkus ajal t
 U_0 - algne lisanduv kasulikkus
 d – diskonteerimismäär

Eesti Haigekassa farmakoökonomilise hindamise juhises on diskonteerimismäärana ette nähtud 5% aastas (Behmane 2012).

Monte Carlo simulatsiooni abil saab prognoosida suure hulga individuaalsete patsientide saatuse. Iga patsient alustab protsessi esimesest seisundist (nt *Hea seisund*), seejärel randomiseeritakse ta üleminekutõenäosusi arvesse võttes järgmise tsükli jaoks sobivasse seisundisse. Simulatsioon lõpeb, kui patsient satub seisundisse *Surnud*.

Kokkuvõtvalt on erinevate Markovi protsesside omadused esitatud tabelis 6 (Sonnenberg 1993).

Tabel 6. Markovi protsesside omadused (Sonnenberg 1993)

Omadus	Mudeli tüüp		
	Markovi kohordi simulatsioon	Monte Carlo simulatsioon	Fundamentaalne maatriks
Üleminekutõenäosused	Ajast sõltuvad	Ajast sõltuvad	Konstantsed
Lisanduv kasulikkus	Ajast sõltuv	Ajast sõltuv	Konstantne
Täpsus	Sõltub tsükli pikkusest	Sõltub katsete arvust	Ei sõltu tsüklitest
Mõõtühikute varieeruvus	Ei	Jah	Jah

Markovi mudelit saab kasutada hindamaks erinevate ravistrateegiate mõju. Stateegiad erinevad üksteisest reeglina ravi esmase ravimeetodi poolest. Kõik hilisemad ravimeetodid ja nende kasutamise eeldatavad tagajärjed on kindlalt määratletud nende ülemineku tõenäosuste ja kuludega ning terviseseisundit paradava toimega. Kõik parameetrid on seostatud mudelis kasutatud terviseseisunditega. Kui uurija eesmärgiks ei ole vaid ravi alustamiseks optimaalse teraapia määramine, vaid leida optimaalne ravi muutuvate terviseseisundite jaoks, siis on sobivaks meetodiks Markovi otsustuspuu (Bala, 2006). Traditsioonilises Markovi mudelis modelleeritakse läbi suur hulk erinevaid stsenaariumeid, et määrata erinevaid ravivõimalusi. Markovi otsustuspuu võimaldab aga efektiivsemalt modelleerida muutuvaid ravimeetodeid muutuvates terviseseisundites (Bala, 2006).

Analüüsi ajahorisont on jaotatud võrdseteks ajavahemikeks, mida nimetatakse Markovi tsükliteks. Iga tsükli jooksul võib patsient üle minna ühest tsüklis teise, seejuures ühe tsükli jooksul saab teha maksimaalselt ühe ülemineku. Tsükli pikkus valitakse nii, et see esindaks kliiniliselt olulist ajaperioodi pikkust. Mudeli jaoks, mis hõlmab terve patsiendi eluea, sobib tsükli pikkuseks 1 aasta (Sonnenberg 1993).

Markovi protsess kujutab kogu kroonilise haiguse ajalugu patsientide liikumisena ühest terviseseisundist teise. Ökonoomilise analüüsi läbiviimiseks tuleb hinnata keskmist kulu ning keskmist kasulikkust patsiendi kohta ühes tsüklis igas terviseseisundis. Tsükli keskmine kulu patsientide kohordis arvutatakse järgnevalt:

$$j = \sum_{i=1}^n c_i p_{i,j} ,$$

(5)

kus j – keskmine kulu tsükli

$p_{i,j}$ – patsientide osakaal tervises seisundis i tsükli j jooksul

c_i – keskmine kulu patsiendi kohta tervises seisundis i tsükli jooksul

n – seisundite arv

Sarnaselt arvutatakse tsükli jooksul keskmine kasulikkus. Kui mudeli ajahorisont on T tsükli, siis keskmine kulu kohordi kohta modelleeritud ajahorisondi jooksul arvutatakse järgnevalt:

$$\text{Keskmine kulu } T \text{ tsüklite kohta} = \sum_{j=1}^T (1+r)^{-j} \sum_{i=1}^n p_{i,j} c_i$$

(6)

kus r – diskonteerimismäär

Selle valemi puhul on tehtud eeldus, et keskmine kulu c_i patsiendi kohta tervises seisundis i ei varieeru erinevate tsüklite lõikes. Sarnaselt arvutatakse ka keskmine QALY.

Markovi modelleerimine aitab majanduslikus analüüsis uurida, kuidas uue ravimi kasutusele võtmine mõjutab Markovi protsessi üleminekutõenäosusi ning kas lisanduvad eelised õigustavad potentsiaalselt lisanduvaid kulusid. Mõnede uute ravimite abil liigub teatud osa patsientidest kehvemast tervises seisundist paremasse. On ka ravimeid, mille toime ei avaldu kohe kliinilise pildi muutusena, kuid mis võivad mõjutada üleminekutõenäosusi ning seeläbi pikema perioodi jooksul viia paremate tulemusteni. Mõned ravimid võivad teha mõlemat. Et hinnata uue ravimi kulutõhusust, hinnatakse keskmist kulu ja kvaliteetseid eluaastaid T arvu tsüklite jooksul ilma uue ravimita ning uue ravimiga. Uue ravimiga lisanduva kulu ja kasulikkuse suhet võrreldakse aktsepteeritavate nn piirväärtustega hindamaks, kas uus ravim on kulutõhus. Piirväärtused pannakse paika otsustajate poolt ning on erinevates riikides erinevad (Bala 2006). Eestis ei ole sellist väärtust kehtestatud.

Markovi modelleerimine eeldab, et patsient jätkab ravi uue ravimiga teatud etteantud aja jooksul sõltumata sellest, milliseid tervise seisundite üleminekuid patsient sel ajal läbib. Samas teatud juhtudel on otsustajad huvitatud teada saamast, millised tervise seisundid on uue ravimi jaoks asjakohased ning kuidas raviotsused mõjutavad patsiendi tervise seisundit. Markovi otsustuspuu võimaldab kõike seda modelleerida, et saada teada, milline on optimaalne ravim iga tervise seisundi jaoks. See võimaldab otsustajatel teada saada, millises haiguse faasis tuleks patsiendile uut ravimit võimaldada (Bala 2006).

Markovi otsustuspuu nagu ka klassikaline Markovi mudel algab tervise seisundite, ravimeetodite ning sõltuvalt ravist tervise seisundite vaheliste üleminekutõenäosuste määramisega. Klassikalise Markovi modelleerimise käigus läbib kogu patsientide kohort mudeli iga võimaliku ravimeetodiga. Lõpptulemusena saab kogukulude ja kasulikkuse ning otsustuskriteeriumide abil kindlaks määrata antud haiguse jaoks optimaalse ravimi. Markovi otsustuspuu võimaldab aga määrata optimaalse ravimi iga tervise seisundi jaoks eraldi – näiteks haiguse leebema vormi raviks on ravim x , keskmise raskusastmega haiguse jaoks ravim y ning tõsise haiguse jaoks ravim z . Selline meetod sobib hästi kroonilise progresseeruva haiguse ravimeetodite optimaalse järjestuse määramiseks maksimaalse kasu saamise eesmärgil. Lihtsustamise eesmärgil eeldatakse, et raviotsus sõltub vaid vaadeldavast tervise seisundist ning mitte ravi- ega haiguse ajaloost (Bala 2006).

Markovi protsesse saab jaotada vastavalt sellele, kas üleminekutõenäosused on kogu protsessi jooksul püsivalt ühesugused või mitte. Kõige üldisema Markovi protsessi puhul võivad üleminekutõenäosused aja jooksul muutuda. See tuleneb näiteks asjaolust, et võetakse arvesse patsiendi suurenenud tõenäosust vanuse tõustes surra erinevate haigusega mitte seotud põhjuste tõttu. Markovi protsessi, kus üleminekutõenäosused on aja jooksul muutumatud, nimetatakse Markovi ahelaks (Sonnenberg 1993).

Kui Markovi protsessil on konstantsed üleminekutõenäosused ning sisemised kasulikkused kõigi tervise seisundite jaoks, siis saab eeldatava kasulikkuse arvutada maatriks-algebra meetodil. Tegu on kiire, kuid nüüdseks ajaloo raamatutesse jäänud meetodiga (Sonnenberg 1993).

2.3. Teistes riikides läbi viidud febüksostaadi farmakoökonomilised analüüsid

USA-s viidi läbi kaks farmakoökonomilist analüüsi, mis võrdlesid allopurinool 300 mg ja febüksostaat 80 mg esimese valiku ravimitena kroonilise podagra patsientidel. Esmavalikupreparaadina osutus allopurinool kulutõhusamaks – kulu patsiendi kohta oli ligi 7 korda väiksem. Tundlikkusanalüüs näitas, et mudel oli kõige tundlikum hinna muutuse suhtes (Jutkowitz 2010). Teises uuringus hinnati samu ravimeid kitsamas patsientide grupis – mehed vanuses 40-80 a, kus selgus, et febüksostaat on kulutõhus esmavaliku ravim meestel vanuses 55-75 a (Rashid 2010).

Hispaanias hinnati febüksostaati 80 mg ja 120 mg Markovi mudeli abil nii 1. kui 2. valiku ravimina. Leiti, et febüksostaat on nii 1. kui 2. valiku ravimina efektiivne, ICER väärtusega 3800-6600 EUR, mis on madalam Hispaanias harilikult tsiteeritud efektiivsest piirväärtusest 30000 EUR QALY kohta. Leiti, et kahe ravimi kasutamise võimaldamine on kulutõhusam kui vaid ühe ravimi (raviskeemis ainult allopurinool või ainult febüksostaat) kasutamine (Cuesta 2012).

2008. a avaldas NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) Suurbritannias oma hinnangu febüksostaadi kuluefektiivsuse kohta, mille alusel tunnistati febüksostaat kulutõhusaks vaid neile patsientidele, kes ei talu allopurinooli (ravi katkestama sundivad või annuse tõstmist takistavad kõrvaltoimeid) või kellele allopurinool on vastu näidustatud. Febüksostaati võrreldi allopurinooli 300 mg annusega ajahorisontidel 1-2 aastat (NICE 2008).

Kanadas võrreldi Markovi mudelit kasutades febüksostaadi kuluefektiivsust nii normaalse kui kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel (5% diskonteerimismäär, ajahorisont 30 a). Mõlemal juhul oli febüksostaat kuluefektiivne (ICER vastavalt 18395\$ vs 15468\$ lisandunud QALY kohta) (Redding 2011).

Šotimaal kasutati farmakoökonomilises analüüsis sama Markovi mudelit, mida käesolevas töös. Võrreldi erinevaid ravimeetodite järjestusi. Šoti Meditsiini Konsortsium pidas seejuures õigeks võrdluspreparaadi allopurinool 300 mg kui enim kasutust leidnud annuse kasutamist. Kõige kulutõhusamaks osutus ravijärjestus, kus

esmavalikupreparaadiks oli allopurinool ning selle mittesobivuse korral alustati ravi febüksostaadiga. Mudeli alusel läbi viidud farmakoökoonoomilise analüüsi põhjal soovitas SMC febüksostaati patsientidele, kes ei saavuta allopurinooliga adekvaatset ravivastust, kes ei talu allopurinooli või kellele allopurinool on vastunäidustatud. SMC heitis ette 5 a ajahorisondi kasutamist mudelis ning pidas korrektseks eluaegset ajahorisonti. Tundlikkusanalüüs näitas, et mudel oli kõige tundlikum muutustele sUA tasemetele vastavate terviseseisundite kasulikkuse väärtustes (SMC 2010).

3. Febuksostaadi farmakoökonomiline analüüs Eestis

3.1. Andmed podagra levimuse kohta Eestis

Eestis ei ole podagra levimusuuringut läbi viidud. Kuna podagra levimus sõltub muuhulgas rassist ja toitumisharjumustest, siis nende riikide hulgast, kus on podagra levimust uuritud, on autori hinnangul rasse ning toidukultuuri (Wikipedia Estonian Cuisine) arvestades kõige lähedasem Saksamaa. Võttes aluseks Saksamaa podagra levimuse – 1,4%, peaks Eestis olema ~18000 podagrahaiget (Eestis elab 1.01.2013 seisuga 1 286 540 inimest) (Statistikaamet 2013).

Tabel 7. Allopurinooli kasutamine Eestis (Haigekassa statistika 2012)

Aasta	Allopurinoolravi saajate arv	100 mg N50 ravimikarpe aastas	300 mg N50 ravimikarpe aastas	Arvestuslikult 300mg karpe aastas	300mg annusega ravitud päevade arv patsiendi kohta
2006	6319	11743	9684	13598	108
2007	7605	13288	11790	16220	107
2008	8971	16935	14775	20420	114
2009	10087	19570	17085	23609	117
2010	12138	22473	19473	26964	111
2011	12608	24065	20945	28966	115
2012	13972	27272	23769	32860	118

Haigekassa statistika alusel kasutas Eestis allopurinooli 13972 patsienti. Tabelist 7 on näha, et kusihappetaset langetavat ravi saavate patsientide hulk kasvab aastate lõikes. See võib tulla nii podagra levimuse suurenemisest tänu Eesti elanikkonna vananemisele ning rikkalikumale elustiilile või on hakatud podagrat mõneti rohkem ravima. Siiski on selgelt näha, et podagra on Eestis alaravitud – kui arvutada kõik müüdnud allopurinooli tabletid ümber 300 mg tablettideks (enim kasutatud annus maailmas), on näha, et seda annust võtab patsient napilt kolmandikul päevadel aastas. Kusihappetaset langetav ravi peaks aga esiteks toimuma suuremate allopurinooli annustega ja teiseks olema rangelt

igapäevane. Neerukahjustusega patsientidel kasutatakse Eestis valdavalt annust 100 mg, kas üks kord päevas või ülepäeviti (Eesti reumatoloog 2013).

Haigekassale esitatud päringu alusel saadud raviarvete statistika kohaselt kasutas arsti juures erinevaid tervishoiuteenuseid 2012. aastal 2168 M10 (podagra) diagnoosiga patsienti. Sellest võib järeldada, et arsti juures käis vaid ligikaudu 1/6 ravile määratud podagrahaigetest, ülejäänud allopurinoolravi saajad pikendasid vaid retsepti ja võib eeldada, et nad on olemasoleva raviga rahul ja/või neil ei esinenud haiguse ägenemisi ja/või nad ei võta ravimeid regulaarselt. Leidmaks kaudset podagra soo-vanuseelist levimust Eestis leiti erinevate soo-vanusegruppide osakaalud ravil viibinud 2168 patsiendi hulgas. Neid osakaalusid kasutati kõigi allopurinoolravi saajate jaotamiseks soo-vanus gruppidesse. Seejärel leiti vastavalt Eesti rahvastiku soo-vanus jaotusele podagra levimus erinevates gruppides ning üldlevimus (LISA 1). Tulemused on toodud tabelis 8.

Tabel 8. Kaudselt arvatud podagra levimus Eestis soo ja vanuse lõikes (autori koostatud Haigekassa päringu alusel)

Vanusegrupp	M rahvaarv	M patsientide hulk	M levimus %	N rahvaarv	N patsientide hulk	N levimus %
<40	323941	1076	0,33%	309219	84	0,03%
40-44	43584	728	1,67%	44642	84	0,19%
45-49	41573	1147	2,76%	44291	174	0,39%
50-54	42838	1521	3,55%	48719	290	0,60%
55-59	38740	1418	3,66%	47688	367	0,77%
60-64	33882	1263	3,73%	45908	541	1,18%
65-69	23083	1083	4,69%	34711	412	1,19%
70-74	23455	1031	4,40%	42014	606	1,44%
75-79	15231	548	3,60%	32454	477	1,47%
80-84	9730	412	4,23%	25895	342	1,32%
84+	4488	155	3,45%	18400	213	1,16%
KOKKU	600545	10382	3,28%	693941	3590	0,88%

Tabelist 8 on näha, et podagrahaigeid on meeste hulgas ligi 3 korda rohkem (74,3%) kui naiste hulgas, seejuures suurima osa podagrahaigetest moodustavad 50-54 aastased mehed, suurim levimus on 65-69 aastaste meeste hulgas. Naiste hulgas on levimus

suurim 75-79 aastastel patsientidel. Podagrahaigete keskmine vanus on 60,1 a (mehed 57,9 a, naised 66,5 a).

Keskmise levimuse saab kaudselt arvutada jagades allopurinoolravi saajate arvu Eesti elanikkonna arvuga. See teeb keskmiseks levimuseks 1,08%. Tegemist on kaudse arvutusega, kuid täpsemaid andmeid levimuse kohta Eestis hetkel ei ole. Sel viisil arvutatud levimus jääb samasse suurusjärku teiste Euroopa riikide podagra levimusega (Annemans 2008). Kirjanduses on valdavaks seisukohaks, et podagra levimus vanusega kasvab (Doherty 2009). Tabelist 8 on näha, et eestlaste hulgas levimus küll teatud vanuseni suureneb, kuid kõige eakamate patsientide hulgas on taas väiksem. Kuna levimus Eestis arvutati arsti külastanud patsientide põhjal, võib see reaalsusest erineda, kuna vanurite liikumisvõimalused (elukoht linnast väljas, ealised iseärasused) vähendavad reeglina arstiabi kättesaadavust.

Haigekassa päringu alusel selgus ka, et enim tegelevad Eestis podagra raviga perearstid – neid külastasid podagrahaiged 2012. aastal 3982 korral. Erialaarstidest külastasid podagrahaiged enim reumatolooge (134 korral), üldkirurge (50 korral) ning ortopeede (18 korral). Kogu külastatud erialaarstide loetelu on toodud lisas 2.

Kõik podagrahaigete poolt 2012. a kasutatud tervishoiuteenused on saadud Haigekassast päringu tulemusena patsientide kaupa ravilehtede alusel, nende andmete süstematiseerimise tulemused on toodud lisas 3. Enim kasutatud teenusteks on kusihaige taseme määramine (3638 korral), perearsti korduv vastuvõtt (2540 korral), kolesterooli ning triglütseriidide määramine (1662 korral), perearsti esmane vastuvõtt (1387 korral), kolesterooli fraktsioonide määramine (1346 korral) ning C-reaktiivse valgu (põletikumarkeri) määramine (1293) korral.

Et hinnata febüksostaadi kulutõhusust, tuleb teda võrrelda praegu kliinilises praktikas kasutatavate ravimeetoditega. Eestis on ainsana kusihaige taset langetavatest ravimitest kasutusel allopurinool. Lisaks on patsiente, kes allopurinooliga tekkivate kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu allopurinoolile ei saa üldse kusihaigepetaset langetavat ravi. Seega tuleks febüksostaati võrrelda allopurinooliga ning olukorraga, kus patsient ei saagi ravi. Podagra on Eestis haiguste loetelus, mille ravi kompenseeritakse 75/90% soodusmääraga (RT I, 12.06.2012, 4). See tähendab suurt Haigekassa osalust patsiendi

ravikuludes ning seetõttu on Haigekassal vaja farmakoökonomilist analüüsi selleks, et võtta vastu otsus febüksostaadi lisamise kohta soodusravimite nimekirja.

Tabel 9. Kusihappe taset langetavate ravimite hinnad Eestis (Allopurinool – Ravimiinfo 2013, Adenuric - ravimitootja poolt soovitud hind)

	Täis-hind (EUR)	Hind 75% soodustusega (EUR)	Haigekassa kompenseerib (EUR)	Hind 90% soodustusega (EUR)	Haigekassa kompenseerib (EUR)	Haigekassa kompenseeritava päevaravi hind (EUR)
Allopurinol Nycomed tbl 100mg N50	3,44	1,81	1,63	1,49	1,95	0,033-0,039
Allopurinol Nycomed tbl 300mg N50	7,08	2,71	4,37	1,85	5,23	0,087-0,105
Adenuric tbl 80mg N28	36,15	9,99	26,16	4,76	31,39	0,934-1,121
Adenuric tbl 120mg N28	36,15	9,99	26,16	4,76	31,39	0,934-1,121

Tabelist 9 on näha, et febüksostaadi päevaravi hind on allopurinoolist 5-11 korda kallim. Eesti haigekassa kompenseeris 2012. aastal allopurinoolravi 184157,72 EUR ulatuses (Haigekassa statistika 2012).

3.2. Analüüsi mudeli kirjeldus, sisendandmed

Farmakoökonomilise analüüsi läbiviimiseks kasutatakse ettevõtte RTI Health Solutions ja febüksostaadi turustaja Menarini koostöös valminud Microsoft Excel programmis koostatud Markovi terviseseisundite mudelit, mida kasutati febüksostaadi kulutõhususe hindamiseks Šotimaal. Šoti Meditsiini Konsortsium otsustas analüüsi alusel, et febüksostaat on sobilik preparaat patsientidele, kes ei saavuta allopurinooliga piisavat ravivastust, kellele allopurinool on vastunäidustatud või kes ei talu allopurinooli (SMC 2010). Mudel võrdleb erinevate ravimijärjestuste kulutõhusust. Mudelisse ei ole kaasatud kaudseid kulusid (kulud ühiskonnale podagrahaige produktiivsuse languse tõttu jm), kuna neid ei ole Eestis hinnatud.

Mudelis on patsientide üldkohordis febüksostaadi võrdluspreparaadina kasutusel allopurinool 300 mg, mis Šoti Meditsiini Konsortsiumi (SMC) hinnangul on korrektne, kuna peegeldab tavalist kliinilist praktikat (SMC 2010). Ka Eestis ei kasutata reeglina annuseid üle 300 mg (Eesti reumatoloog 2012).

Ökonoomiline mudel on disainitud võimaldamaks läbi viia võrdlusi erinevatel ajahetkedel alates 1 a kuni patsiendi elu lõpuni (maksimaalselt 50-aastane jälgimisperiod). Kliinilistes uuringutes on febüksostaadi efektiivsust hinnatud erinevate perioodide jooksul alates 6 kuust kuni 4 aastani. Käesolevas analüüsis on ajahorisondiks valitud patsiendi eluaeg (maksimaalselt 50 a alates analüüsi lülitumisest), kuna podagra on krooniline haigus, mis mõjutab inimest terve elu jooksul. Mudel arvutab patsiendi oodatava eluea arvestades Eesti elanikkonna suremust soo ja vanuse lõikes (Statistikaamet 2011).

Kuna febüksostaat on allopurinoolist oluliselt kallim, kuid kliiniliste uuringute põhjal on tegu efektiivsema kusihappe taseme langetajaga võrreldes allopurinooli enamkasutatud doosiga (Becker 2005, Schumacher 2008), sobivad kulutõhususe hindamiseks nii kulutõhususe analüüs (CEA), kui ka kulukasulikkuse analüüs. Et esitada tulemused QALY-des ning lisanduva QALY hind, hinnatakse mudelis aega, mille patsient veedab erinevates tervises seisundites. Käesolevas analüüsis kasutatakse klassikalist elukvaliteedile kohandatud kulutõhususe analüüsi.

Kuna Eestis pole podagrahaigete tervises seisundite hinnanguid uuritud, on mudelisse lisatud EQ-5D küsimustiku põhjal saadud andmed konkreetse sUA väärtusega kaasnevate oodatava ägenemiste arvu ja tervises seisundite kasulikkuse kohta, mis pärinevad Suurbritannia, Saksamaa ja Prantsusmaa uuringupopulatsioonist (IMS 2007). Selle populatsiooni moodustasid 78% mehed keskmise vanusega 61,4 aastat. Eesti podagrahaigete hulgas on meeste osakaal 74,3% ja keskmine vanus 60,07 a, jäädes seega samasse suurusjärku. Eesti podagrahaigete hulgas moodustavad eelpool toodud hinnangu alusel mehed vanuses 60-64a 9,04% (Haigekassa päring).

Kuna sUA taseme kiire vähenemine pärast sUA taset langetava ravi alustamist või annuse suurendamist võib esile kutsuda ägeda podagraataki (Yamanaka 1998), on mudelis toodud ka podagra ägenemise profülaktiline ravi etorikoksiibiga annuses 120

mg päevas esimese 8 nädala jooksul pärast kusihappe taset langetava ravi alustamist (nagu Becker 2005, Schumacher 2008 uuringutes). Seda saab vajadusel mudelis ekstrapoleerida ka 6 kuu pikkusele ajaperioodile – sellise pikkusega profülaktika on soovitatud EULAR-i poolt (Jansen 2010), CONFIRMS uuringus (Becker 2010b) ning febüksostaadi ravimi omaduste kokkuvõttes (Adenuric SPC).

Analüüsiks kasutatav Markovi mudel aitab väljendada podagra pikaajalisust ja kroonilisust ning võimaldab:

- Läbi viia majandusliku võrdluse praegu kasutatava raviskeemi (allopurinool või ravi puudumine) ning potentsiaalse uue raviskeemi (lisandub febüksostaat) vahel
- Läbi viia majandusliku võrdluse erinevatel ajahetkedel vahemikus 1 aasta kuni patsiendi eluea lõpuni (50 aastat)
- Anda erinevates sUA terviseseisundites veedetud ajale erinevad kasulikkused, väljendamaks elukvaliteedi erinevust erinevates seisundites
- Täielikult hinnata kulusid ja kliinilist tulemit üle terve ajahorisondi (patsiendi eluea) võttes võimalikult suurel määral arvesse Eesti reaalselt olukoda

Markovi mudel põhineb 3-kuulisel ajatsükliil – väljendamaks aega, mil praktikas hinnatakse patsiendi sUA taset ning võetakse vastu kliinilised otsused ravi jätkamise või muutmise osas. See tähendab, et patsient saab liikuda ühest terviseseisundist teise iga 3 kuu järel. Patsient püsib ühes terviseseisundis nii kaua, kui on saavutatud ravi eesmärk $sUA \leq 6$ mg/dl.

Markovi terviseseisundid on mudelis defineeritud sUA tasemete alusel:

- $sUA1 \leq 6$ mg/dl,
- 6 mg/dl < $sUA2 \leq 8$ mg/dl,
- 8 mg/dl < $sUA3 \leq 10$ mg/dl,
- $sUA4 > 10$ mg/dl

Sellised tasemete valikud peegeldavad haiguse tõsidust – välja on toodud vahemik, kus suurema tõenäosusega algab podagra ägenemine, potentsiaalne pikaajaline toofuste väljakujunemine ning patsiendi üldine elukvaliteedi langus.

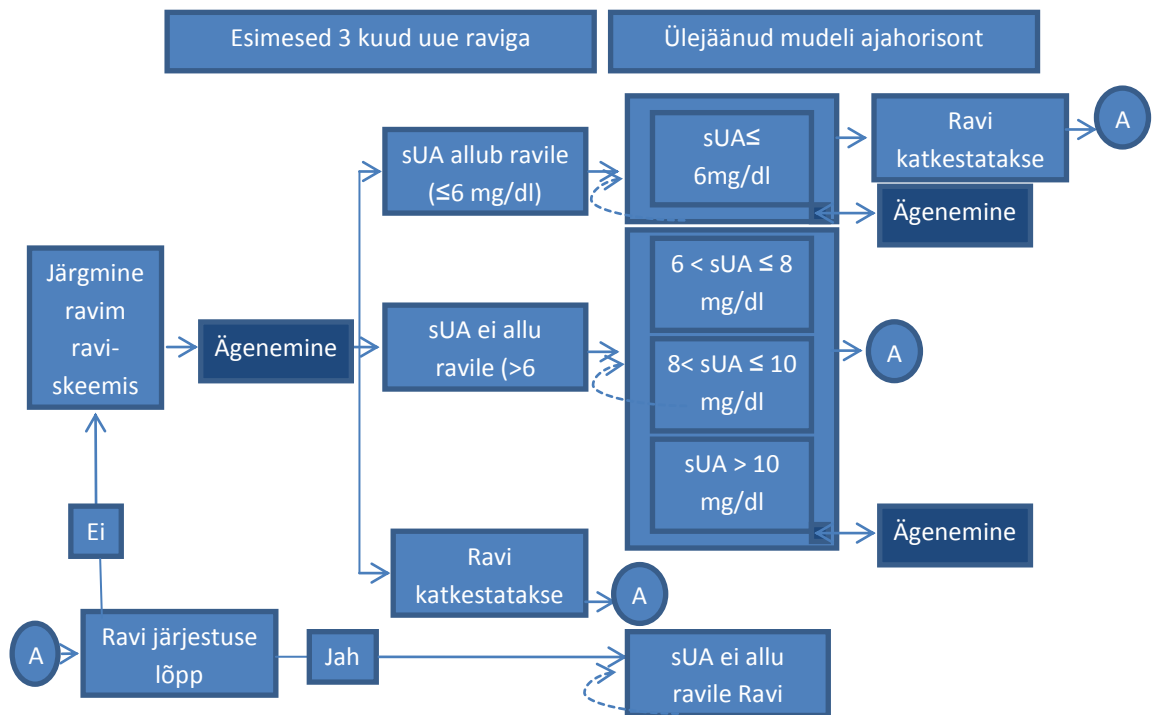
Markovi mudel on ehitatud eesmärgiga kasutada erinevate ravimeetodite järjestusi, kuna see võiks peegeldada kõige paremini reaalselt igapäevapraktikat – kui arst alustab ravi

ühe ravimiga ja see millegipärast ei sobi, siis proovib ta võimalusel järgmist, mitte ei jäta patsienti ravita (Eestis täna neile patsientidele, kes allopurinooliga raviefekti ei saavuta, alternatiivne ravim puudub).

Lisaks kusihappe taset langetava raviga kaasnevatele kuludele ja elukvaliteedi muutusele on mudelis kahel viisil kajastatud ka ägeda podagraataki mõju:

- Teadaolevalt kaasneb kusihappe taset langetava ravi alustamisega esimestel kuudel tihti podagra ägenemine ja atakkide sagenemine enne kui tänu kusihappe taseme langusele hakkab atakkide sagedus vähenema (Jackson 2012). Ägenemine koos sellega kaasneva profülaktilise raviga atakkide leevendamiseks on mudelis kajastatud.
- Mudelis esineb ravi alustamisega seotud ägenemine ravi esimese kolme kuu jooksul, mil kasutatakse profülaktilist ravi (Becker 2005, Schumacher 2008 uuringutes kasutati profülaktilist ravi 8 nädalat, see on võetud käesolevas mudelis aluseks). Mudel võimaldab ka pikendatud profülaktika efekti (praktilis kasutatakse 120 mg etorikoksiibi) hindamist tundlikkusanalüüsis. Samuti võimaldab mudel hinnata stsenaariumi, kus profülaktikat teostatakse 6 kuu jooksul nagu CONFIRMS uuringus ning ravi alustamisega kaasnevat ägenemist ei toimu.

Mudeli ravimeetodite järgnevus, terviseseisundid, kliinilised sündmused ning tsüklisisesed üleminekud on toodud joonisel 5:



Joonis 5. Patsientide liikumine Markovi mudelis (mudeli autorite koostatud)

Mudel on konstrueeritud kasutades mitut individuaalselt aheldatud Markovi mudelit. Iga mudel omab terviseseisundite järjestust, mis kajastab patsientide liikumisi ning kliinilisi sündmusi igas ravi etapis ravimeetodite järjestuses. Kui patsiendid ei saavuta ravivastust või kaotavad selle konkreetsest ravimeetodi grupist välja kukkumise tõttu, vahetatakse nad järgmisele võimalikule ravimeetodile (sisenevad järgmisesse Markovi mudelisse Markovi ahelas). Patsientide liikumine uuele ravimile on kujutatud joonisel 5 ringiga A.

Markovi protsess kordub iga uue ravimeetodi või olemasoleva ravimi annuse tiitrimise korral ravimeetodite järjestuses (tiitrimise korral on mõningad piirangud) järgnevalt:

Esimese kolmekuulise tsükli jooksul võivad toimuda järgnevad sündmused:

- Enne kui patsiendid määratakse teatud kusihappe taseme väärtusega terviseseisundi gruppi, tuleb hinnata kliinilisi sündmusi vastavalt podagra ägenemiste sagedusele esimeses mudeli tsüklis. See põhineb kliinilistel andmetel sUA taset langetava ravi ägenemist esile kutsuva efekti kohta. Mudelis kajastub see nähtus absoluutse ravispetsiifilise riskina. Vaikimisi mudelis kajastub ravi

alguses tekkivate ägenemiste sagedus sisaldab kliinilistes uuringutes ilmnenud olulist sageduse vähenemist tänu 8-nädalasele profülaktilisele ravile.

- Seejärel jagunevad patsiendid kaheks – need, kes kukuvad esimese 3 kuu jooksul ravigrupist välja (reeglina taluvusprobleemid) ning patsiendid, kes eeldatavalt jätkavad ravi.
- Ravi jätkavad patsiendid jagunevad ravi suhtes vastuvõtlikuks (sUA1) ning mittevastuvõtlikuks. Viimased jagunevad omakorda kolme diskreetsesse gruppi (sUA2, sUA3 ja sUA4).
- Patsiendid, kes selle tsükli jooksul kukuvad ravigrupist välja või kelle kusi-happe tase vaatamata ravile ei lange adekvaatselt, vahetuvad eeldatavalt järgmisele ravile ravimeetodite järjestuses (või tiitritakse febüksostaadi annust 80 mg → 120 mg).
- Ravimeetodit vahetanud patsiendid liiguvad järgmisesse Markovi mudelisse ahelas (ring A) ning kogu protsess kordub (välja arvatud ägenemiste sagenemine doosi tiitrimisel).

Pärast esimest 3-kuulist ravitsükli mudeli ajahorisondi lõpuni (säilitusravi periood) on võimalikud järgmised sündmused:

- Ravigrupist välja kukunud või ravimeetodit vahetanud patsiendid ei saa eeldatavasti rohkem ravi, kui nende viimane ravim oli ravimeetodite järjestuses viimane. Patsiendid jäävad sel juhul ülejäänud mudeli ajahorisondi jooksul ühte kolmest ravile mittealluvasse gruppi.
- Ravile alluvad patsiendid, kes saavutavad sUA taseme ≤ 6 mg/dl, jätkavad eeldatavasti ravi, välja arvatud juhul, kui nad kukuvad ravigrupist välja pikema aja jooksul (patsiendid lõpetavad ravimi võtmise, sest sümptomeid pole). Viimasel juhul vahetavad nad ravimeetodit sarnaselt varasemate ravile mittealluvate patsientidega/väljakukkujatega.
- Seetõttu paigutuvad patsiendid mudeli säilitusravi perioodi ajal vastavalt saavutatud sUA tasemele ühte gruppi neljast: sUA1, sUA2, sUA3 või sUA4.

Kuna mudelit saab kohandada kuni elu lõpuni kestvale analüüsile, on oluline kulutõhususe arvutamisel võtta arvesse ka üldsuremust. Kuigi pole vajadust modelleerida otsest podagrast tulenevat riski suremusele, võetakse siiski arvesse

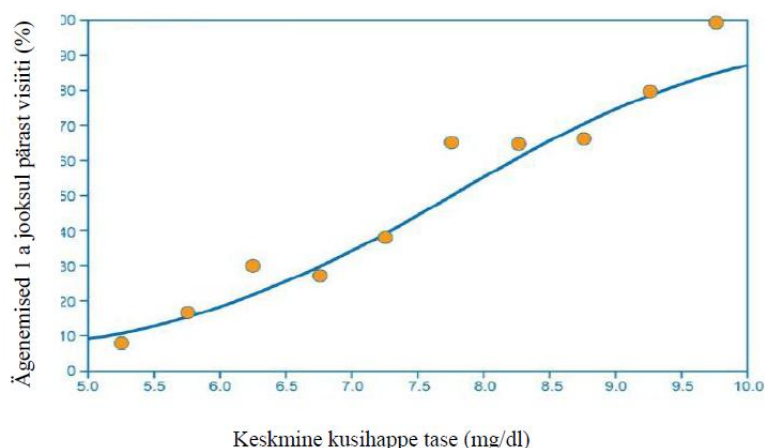
patsientide üldsuremuse riski aja jooksul. Andmed eestlaste suremuse kohta aastal 2011 pärinevad Statistikaametist (Statistikaamet 2012) ning on mudelis kujul surmade arv 1000 elaniku kohta erinevates vanusegruppides.

Kuna nii primaarne ja sekundaarne majanduslik analüüs põhinevad ajaperioodil terve patsiendi eluaeg, on nii mudeli kulud kui tulud diskonteeritud 5% aastas vastavalt Haigekassa farmakoökonomilise hindamise juhisele (Behmane 2012).

Ravimata podagra võib endaga kaasa tuua pikaajalisi terviseprobleeme. Ravi eesmärgiks on langetada kusihaape taset ning vähendada seeläbi ägenemiste esinemist ja toofuste teket, mis mõjutavad oluliselt elukvaliteeti. Mudelis hinnatakse ravimite efektiivsust sUA taset langetava toime alusel.

Käesolevas analüüsis kasutatud mudelis on esmaseks tulemusnäitajaks QALY, selle põhjal arvutatakse lisanduva QALY maksumus ehk ICER. Lisaks on mudelis välja toodud lisanduv aeg, mis patsient veedab tervises seisundis, kus tema sUA on < 6 mg/dl ning ärahoitud ägenemiste hulk pärast 3 kuulist ravi (va esialgne ägenemiste sagedamine ravi alguses, mis kaasneb kõigi uuritud ravimitega)

Esmase analüüsi tulemusnäitajaks on patsientide hulk, kes saavutab sUA taseme eesmärkväärtuse 6 mg/dl. Kuna sUA tase ja podagra ägenemiste ning toofuste teke on omavahel korrelatsioonis (Wu 2009, Shoji 2004, Joonis 6), on just sUA taseme vähendamine esmatähtis pikaajalise elukvaliteedi säilitamisel. Selle alusel arvutatakse kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY) ning kulu lisanduva QALY kohta. Lisaks võimaldab mudel hinnata raviga lisanduvat aega, mis veedetakse tervises seisundis $sUA \leq 6$ mg/dl ning ärahoitud ägenemiste arvu.



Joonis 6. Kusihappetaseme ja ägenemiste vaheline seos (Shoji 2004)

Mudelisse kasutatakse dihhotoomset sUA tulemusnäitajat „eesmärk saavutatud“ või „eesmärk mitte saavutatud“ pärast iga raviskeemi kuuluva aktiivse ravi esimest 3 kuud enne eesmärgi mitte saavutanute klassifitseerimist saavutatud sUA taseme alusel. sUA eesmärkväärtus 6 mg/dl on määratud EULAR podagra ravijuhiste alusel. Mudelisse eeldatakse Becker 2005 ja Schumacher 2008 uuringutele tuginedes, et esmane sUA taseme langus saavutatakse kõigi raviviisidega esimese 2 ravinädala jooksul.

Mudeli sisendandmed

Analüüs viiakse läbi nii patsiendi kui tervishoiu rahastajate vaatenurgast, st et analüüsi kaasatakse nii need kulud, mis tuleb patsiendil endal tasuda kui ka need, mida rahastab riik.

Mudelisse on vastavalt Haigekassa päringust saadud andmetele sisestatud autori poolt arvatud meeste osakaal patsientide hulgas 74,31% ja patsiendi keskmine vanus 60,07 eluaastat (eeldusel, et <40a = 39a ja +84a = 85a, vanusevahemike puhul on võetud keskmine vanus, nt 40-44 = 42).

Mudelisse on kolme liiki sisendandmed:

1. Kliinilised sisendandmed on andmed ravimite efektiivsuse, ravisoostumuse, haiguse ägenemiste kohta, mis pärinevad randomiseeritud kliinilistest uuringutest. Mudeli loojate poolt on läbi viidud Becker 2005 ja Schumacher 2008 uuringute ühendatud analüüs, mis on valdavalt kliiniliste parameetrite aluseks.

2. Suremuse sisendandmeteks on Eesti rahvastiku soo-vanuselised suremusnäitajad – mudel arvutab selle ning kliiniliste uuringute tulemuste alusel patsientide suremuse vastavalt haiguse staadiumile ning patsiendi soole ja vanusele.

3. Kulude sisendandmeteks on:

- Tervise seisundite kasulikkused ning nende muutumine podagra ägenemise korral (IMS 2007).
- Ravimite hinnad (Raviminfo ning febüksostaadi tootja poolt pakutud hind).
- sUA säilitamise hind: mudelis võetakse aluseks, et sUA taseme säilitamise kulude alla kuuluvad patsiendi hospitaliseerimise ning patsiendil läbi viidud tervishoiuteenuste kulud.

Podagra tõttu hospitaliseerimise kestuse kohta Eesti andmed puuduvad. Podagra tõttu hospitaliseeritud patsient oli Inglismaal haiglas keskmiselt 8 päeval aastas (Sabanathan 2013). Reumatoloogia osakonna voodipäeva ravi piirhind Eestis on 68,03 EUR (Haigekassa 2013). Analüüsis eeldatakse, et Eestis on haiglas viibimise kestus sarnane Inglismaaga ning **hospitaliseerimise kulu** 1 kuus 1 patsiendi kohta on $68,03 \times 8 \div 12 = \mathbf{45,35 \text{ EUR}}$.

Podagrahaigete tervishoiuteenuste hulk on saadud Haigekassast infopäringu alusel. Leidmaks tervishoiuteenustele tehtud kulutusi, kõrvutati kogused teenuste hindadega. Viimased pärinevad Eesti tervishoiuasutuste hinnakirjadest (PERH 2013, ITK 2013, Medicum 2013). Nende teenuste puhul, mille hinnad polnud kättesaadavad, võeti aluseks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus toodud piirhinnad (Haigekassa 2013) või arvestati hind autori hinnangul sarnase protseduuriga võrdseks.

Kuna töö autor pole pädev otsustamaks, millised analüüsid on seotud spetsiifiliselt kusihappe taseme säilitamisega, kaasatakse mudelisse kõigi Eestis 2012. aastal raviarve avanud podagrahaigetel läbi viidud **tervishoiuteenuste maksumus** 134647,4 EUR (Lisa x). Hind patsiendi kohta 1 kuus on $134647,4 \div 13927 \div 12 = \mathbf{0,81 \text{ EUR}}$.

Kogu sUA säilitamise hind kuus (va ravimi hind) on mudelis kajastatud 45,35 + 0,81 = 46,16 EUR kuus.

- Ägenemise hind põhineb Eesti reumatoloogidelt saadud infol, mille kohaselt kasutatakse ägenemise raviks enim etorikoksiib 120 mg. Selle 8 nädalase ravi maksumuseks on 68,28 EUR (Raviminfo 2013)
- Lisanduvad analüüsikulud febüksostaatravi korral – mudelisse on kaasatud võimalike febüksostaatraviga kaasneda võiva maksafunktsioonihäire tuvastamiseks maksaanalüüside läbiviimiseks iga 3 kuu järel, nende hind pärineb Regionaalhaigla hinnakirjast: maksafunktsioonitest (S-ALAT (1,30 EUR) + S-ASAT (1,30 EUR) + teofülliin seerumis (14,20 EUR) maksab kokku 16,80 EUR) (PERH 2013)

Kõik mudeli sisendandmed on toodud lisas 5.

3.3. Esmane kulutõhususe analüüs podagrahaigete üldkohordis

Analüüsis tehakse patsientide jagamisel erinevatesse gruppidesse järgmised eeldused:

- Kuna puudub info, kui palju on Eestis langenud neerufunktsiooniga podagrahaigeid, eeldatakse mudelis, et langenud neerufunktsiooniga patsiendid on need, kes on ostnud 100 mg allopurinooli ning moodustavad kohordi, kes saab allopurinooli annuses 100-200 mg
- 10% nii langenud neerufunktsiooniga patsientidest kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidest ei talu allopurinooli (Chohan 2011) ja moodustavad kohordi, kes täna ei saa allopurinoolravi
- Podagrapatsientide üldkohordi moodustavad kõik podagrapatsiendid, sh langenud neerufunktsiooniga patsiendid, kes taluvad allopurinooli
- Kuna Eesti patsientide arvu ning nende ravimite annuste kohta täpsemad andmed puuduvad, siis selliste eelduslike patsientide arvude kasutamisel hindab

autor eelkõige kulusid ühe lisandunud QALY kohta et vältida valede hinnangute andmist üldiste kulude hindamisel.

Esmane majanduslik analüüs viiakse läbi täiskasvanud podagrahaigete kohordis. Mudelis eeldatakse, et need on patsiendid, sh langenud neerufunktsiooniga patsiendid, keda enim ravitakse allopurinooliga annuses 300 mg päevas, suuremaid annuseid kasutatakse reaalses praktikas harva (Annemans 2008, Eesti reumatoloogid). Selles kohordis võrreldakse febüksostaati lisaks allopurinoolile ka ravi puudumisega. Patsientide liikumine terviseseisundite vahel toimub 3-kuuliste tsüklitena vastavalt febüksostaati ja allopurinooli võrdlevates kliinilistes uuringutes (Becker 2005, Schumacher 2008) saadud efektidele ning nende projitseerimisel patsiendi eluaja pikkusele ajahorisondile. Selliselt hinnatakse käesolevas töös kõiki Eestis podagra diagnoosiga ravi saavad isikuid, va allopurinooli mitte taluvad patsiendid: $13972 \times 90\% = 12575$ **patsienti** (eeldatavalt 10% patsientidest ei talu allopurinooli (Chohan 2011)).

Esmane kulutõhususe analüüs põhineb ravimeetodite järjestusel, kus febüksostaat on kasutusel kas 1. või 2. valiku ravimina tüüpilistel kroonilise podagra patsientidel. Peamisteks ravivalikuteks on Markovi mudelis allopurinool 300 mg, febüksostaat 80 mg või 120 mg või „ravita“.

Kuna kulutõhususe mudel on disainitud võtmaks arvesse alternatiivseid ravimeetodite järjestusi, siis on ravivõimalused esimeses analüüsis järgnevad:

- Allopurinool 300 mg → febüksostaat 80 mg → febüksostaat 120 mg → ravita
- Febüksostaat 80 mg → febüksostaat 120 mg → allopurinool 300 mg → ravita
Allopurinool 300 mg → ravita
- Febüksostaat 80 mg → febüksostaat 120 mg → ravita
- Ravita

Kliinilised andmed ravimeetodite järjestamiseks podagra patsientide üldpopulatsioonis pärinevad randomiseeritud kliinilistest uuringutest (Becker 2005, Schumacher 2008), kuhu kaasati kõik podagra patsiendid, kes talusid allopurinooli ning kus võrreldi omavahel febüksostaati ja standardannuses allopurinooli ning ravi puudumist (platseebo kontrollgrupi abil). Täismahus analüüside tulemused on toodud

lisas nr 7. Lisanduvad kvaliteetselt elatud eluaastad ning lisanduv kulu ajahorisondil „patsiendi eluaeg“ on toodud tabelis 10.

Tabel 10. Ravimeetodite järjestuste võrdlus ravi puudumisega patsientide üldkohordis (n=12575). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: patsiendi eluaeg.

	Kontroll- grupp - ravita	Allo 300mg→ Feb 80mg→ Feb 120mg→ ravita	Feb 80mg→ Feb 120mg→ Allo 300mg→ ravita	Allo 300mg→ ravita	Feb 80 mg→ Feb 120mg→ ravita
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	19 964 013	21 981 418	1 365 130	21 143 046
Lisanduvad QALY	n/a	3 896	3 860	953	3 138
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	5 124	5 695	1 433	6 737

Tabelis 10 on toodud esmase majandusliku analüüsi tulemused, kus eelpool defineeritud ravimeetodite järjestusi on võrreldud ravi puudumisega. Tabelites on selguse huvides kasutatud lühendeid allopurinool (Allo) ja febüksostaat (Feb). Kogu kulu = kulu sUA taset langetavatele ravimitele + sUA säilitamise kulud (tervishoiuteenused) + ägenemise kulu.

Kõige vähem kvaliteetselt elatud eluaastaid (QALY) lisandub võrreldes mitteravimisega juhul, kui ainus ravivõimalus on allopurinool. Samas on allopurinooli korral lisanduva QALY hind ka kõige soodsam (1433 EUR) ehk tegu on kulutõhusaima ravimiga, kui eesmärk on ravikulusid vähendada. Kõige rohkem (~4 korda enam kui ainult allopurinooliga) kvaliteetseid eluaastaid lisandub võrreldes mitteravimisega raviskeemiga, kus ravi alustatakse allopurinooliga, kuid patsiendid, kes seda ei talu või kellele see on vastunäidustatud, viiakse üle allopurinoolravile. Samas on viimase variandi puhul iga lisanduva QALY hind ~3,6 korda kõrgem (5124 EUR) kui ainult allopurinooliga. Seega sõltub rahastajate finantsseisust ja strateegilistest otsustest, kas soovitakse minimaalse väljaminekuga tagada patsientidele minimaalne kogus kvaliteetselt elatud eluaastaid või leitakse ressursse maksmaks 3,6 korda enam, ent saada ka ligi neli korda rohkem kvaliteetselt elatud eluaastaid. Kui eesmärk on pakkuda

patsiendile võimalikult palju kvaliteetselt elatud eluaastaid, on kõige kulutõhusamaks ravimeetodite järjestuseks seega „Allopurinool → Febuksostaat → ravita“.

Eestis ei ole kehtestatud piirväärtuseid, mille alla peaks lisanduva QALY maksumus jääma. Kui võrrelda käesolevas analüüsis saadud tulemust Hispaanias läbi viidud kulutõhususanalüüsiga, siis lisanduva QALY hind jääb ravimeetodite järjestuse „Allopurinool → Febuksostaat → ravita“ korral samasse suurusjärku (3 800-6 600 EUR), seejuures Hispaanias on aktsepteeritavaks lisanduva QALY maksumuseks kuni 30 000 EUR QALY kohta (Cuesta 2012), WHO peab väga kulutõhusaks ravimit, mille ICER jääb alla SKP väärtuse inimese kohta (Eestis 13212 EUR). Selle kriteeriumi alusel on febuksostaat teise valiku preparaadina podagrahaigete üldkohordis väga kulutõhus preparaat.

Võrreldes mitteravimisega annavad QALY-sid juurde ka raviskeemid, mis algavad febuksostaatraviga, kuid need on alternatiividega võrreldes kallimad ja vähemefektiivsed kui ravimeetodite järjestus, mis algab allopurinooliga ja seejärel minnakse vajadusel üle febuksostaatravile. Mõlemad ravimeetodite skeemid, kus on lubatud kahe erineva toimeainega ravimi kasutamine, toovad patsientidele rohkem kvaliteetseid eluaastaid, kui kumbki ravim ainsa võimaliku ravivariandina.

Patsientide üldkohordis viidi ajahorisondil „patsiendi eluaeg“ läbi ka teine analüüs, kus võrreldi ravijärjestusi praegu kasutusel oleva ravi „Allopurinool 300mg → Ravita“ ravijärjestusega.

Tabel 11. Ravimeetodite järjestusi võrreldi allopurinooliga 300 mg patsientide üldkohordis (n=12 575). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontroll- grupp Allopurinool 300 mg → Ravita	Allo 300mg→ Feb 80mg→ Feb 120mg→ Ravita	Feb 80mg→ Feb 120mg→ Allo 300mg→ Ravita	Allo 300mg→ Ravita	Feb 80 mg → Feb 120mg → Ravita
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	18 598 884	20 616 288	0	19 777 916
Lisanduvad QALY	n/a	2 943	2 907	0	2 185
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6 319	7 093	-	9 050

Tabelis 11 on toodud majandusliku analüüsi tulemused, kus on võrreldud erinevaid ravimeetodite järjestusi praegu Eestis kehtiva olukorraga, kus ainus võimalik sUA taset langetav ravim on allopurinool. Kui Eesti turule tuua febüksostaat, siis sõltumata sellest, kas kasutada ainult uut ravimit või kasutada seda enne või pärast allopurinoolravi – kõigil juhtudel lisandub kvaliteetseid eluaastaid. Kõige rohkem QALY-sid lisandub ning lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumus on kõige väiksem (6319 EUR) ravimeetodite järjestuse puhul, kus ravi alustatakse allopurinooliga ning selle ebaefektiivsuse/talumatus korral (täna jäävad need patsiendid ravita) on patsiendi jaoks alternatiivne ravimeetod febüksostaat.

Võrreldes ainult allopurinooli kasutamisega, esineb febüksostaadi raviskeemi lisandumisel ilmselt kiire sUA taseme languse tõttu ravi alguses rohkem ravimist tingitud ägenemisi, kuid sUA tasemest tingitud ägenemiste hulk samas väheneb ning kogu ägenemiste hulk on väiksem. Lisanduv kulu QALY kohta on febüksostaadi teise valiku preparaadina turule toomisel võrreldes ainult allopurinoolraviga 6319 EUR.

Ülal toodud analüüsid viidi läbi ajahorisondil „patsiendi eluaeg“ iseloomustamiseks podagrat kui kroonilist haigust. Selleks, et oleks selge, kui suur lisakulu kaasneb lähiaastatel, kui febüksostaat täna turule tuua, viidi siin kohordis läbi võrdlus allopurinooliga ka ajahorisondil 5 aastat. Analüüsi tulemused on toodud tabelis 12.

Tabel 12. Ravimeetodite järjestusi võrreldi allopurinool 300 mg annusega patsientide üldkohordis (n=12575). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: 5 aastat

	Kontroll- grupp - Allo 300 mg	Allo 300mg→ Feb 80mg→ Feb 120mg→ ravita	Feb 80mg→ Feb 120mg→ Allo 300mg→ ravita	Allo 300mg→ ravita	Feb 80 mg→ Feb 120mg→ ravita
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	10 601 915	13 415 579	0	12 835 625
Lisanduvad QALY	n/a	1 625	1 609	0	1 181
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6 526	8 336	-	10 872

Tabelis 12 on näha lisanduvad kulud ning kvaliteetsed eluaastad 5 a ajahorisondil. Ravijärjestuse „Allopurinool → Febuksostaat → Ravita“ kasutamisel lisandub võrreldes praeguse raviga 1625 kvaliteetset eluaastat. Lisakulu febüksostaadi kasutusele võtmisel teise valiku preparaadina on 10 601 915 EUR, see on 168,6 EUR patsiendi kohta aastas. Reaalsuses on kulud ilmselt väiksemad, kuna vaadeldes Haigekassa ravimistatistikat on näha, et podagrahaiged on kehva ravisoostumuga. Ühe kvaliteetse eluaasta maksumus on sellise ravijärjestuse korral 6526 EUR.

3.4. Teisene kulutõhususe analüüs alternatiivsetes patsientide gruppides

Teisene analüüs on vajalik juhuks, kui otsustajad leiavad, et podagrahaigete üldkohordile ei ole febüksostaatravi kompenseerimine majanduslikult võimalik. Tegu on kahe patsientide grupiga, kes ei saa allopurinooli selle tavapärasel 300 mg annuses võtta. Vaadeldakse kahte spetsiifilist patsientide gruppi:

- 1. Kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni langusega patsiendid** (kreatiini kliirens vahemikus 30 - 89 ml/min) – sellistel patsientidel kasutatakse madalamaid allopurinooli annuseid (allopurinooli ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt kuni 200 mg, Eesti reumatoloogi hinnangul 100 mg). Täpsemate andmete puudumisel eeldatakse analüüsis, et maksimaalne neerukahjustusega patsientide hulk on 2012. a

100 mg allopurinooli ostnud patsiendid. 100 mg pakendite osakaal kõigist ostetud allopurinooli pakenditest on 53,4% (Tabel 7). Mudelis eeldatakse, et maksimaalne neerukahjustusega podagrahaigete arv võiks Eestis olla $13972 \times 53,4\% = 7461$ patsienti, neist 10% ei talu eeldatavalt allopurinooli (Chohan 2011), seega jääb neerufunktsiooni langusega gruppi **6715 patsienti**. Kindlasti on see number reaalsuses väiksem, sest 100 mg annust kasutatakse lisaks neeruhaigetele ka tavapatsientidel ravi alguses annuse tiitrimiseks, kuid nemad võtavad seda lühiajaliselt. Samuti võib erineda ravisoostumus 100 mg ja 300 mg annust võtvate patsientide grupis, seega pole pakendite proportsioonide ülekanndmine patsientidele korrektne, kuid täpsemate andmete puudumisel seda siiski tehakse. Erinevatel andmetel esineb 43-71% podagrahaigetest krooniline neeruhaigus (Whelton 2013, Liote 2012, Abdellatif 2012), olles seega sage kaasuv haigusseisund. Ka käesolevas töös kaudselt arvatud osakaal jääb sellesse vahemikku.

Võimalikud raviskeemid sellistel patsientidel:

- Allopurinool 100-200 mg → febüksostaat 80-120 mg → ravita
- Febüksostaat 80-120 mg → allopurinool 100-200 mg → ravita
- Allopurinool 100-200 mg → ravita
- Febüksostaat 80 -120 mg → ravita
- Ravita

Raviskeemid pärinevad uuringust (Becker 2010b), kus võrreldi febüksostaati allopurinooli madalamate algannustega (200 mg) sõltuvalt neerukahjustuse staadiumist. Suurel osal selle uuringu patsientidest (65%) oli nõrk kuni mõõdukas neerufunktsiooni langus glomerulaarfiltratsiooni (GFR) väärtusega 30-89 ml/min.

Tabel 13. Erinevad ravimeetodite järjestused võrrelduna ravi puudumisega neeruhaigete kohordis (n=6715). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontroll- grupp Ravita	Allo 100-200mg→ Feb 80mg → Feb 120mg → Ravita	Feb 80mg → Feb 120mg→ Allo 100-200mg → ravita	Allo 100- 200mg → ravita	Feb 80 mg → Feb 120mg→ ravita
Lisanduv kulu	n/a	12 049 378	13125 173	525 099	12 841 663
Lisanduvad QALY	n/a	2 245	2 234	401	1 944
Kulu QALY kohta	n/a	5 366	5 876	1 308	6 605

Tabelis 13 on näha kulutõhususe analüüsi tulemused langenud neerufunktsiooniga patsientide kohordis (n=6715) ravi puudumisel. Kõige kulutõhusam on allopurinoolravi, kus lisanduv QALY maksab kõige vähem – 1308 EUR. Kõige rohkem kvaliteetseid eluaastaid (4 korda enam kui ainult allopurinooliga) lisandub juhul, kui ravi alustatakse allopurinooliga, kuid kui sellega raviefekti ei saavutata, jätkatakse febüksostaadiga – lisanduva QALY hind on 5366 EUR. Ka siin kohordis võrreldi febüksostaadi lisandumist raviskeemidesse praeguse raviga neeruhaigetel – allopurinool 100-200 mg.

Tabel 14. Ravimeetodite järjestusi võrreldi olemasoleva raviga (allopurinool 100-200 mg) neeruhaigete patsientide kohordis (n=6715). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontroll-grupp Allo 100-200 mg → Ravita	Allo 100-200mg→ Feb 80 mg → Feb 120 mg → ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → Allo 100- 200 mg → Ravita	Allo 100-200 mg → ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → ravita
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	11 524 279	12 600 075	0	12 316 564
Lisanduvad QALY	n/a	1 844	1 832	0	1 543
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6 250	6 877	-	7 983

Tabelis 14 on toodud analüüsi tulemused, kus on võrreldud ravimeetodite järjestusi olemasoleva raviga (allopurinool 100 – 200 mg) neerufunktsiooni langusega patsientide kohordis. Enim lisandub kvaliteetseid eluaastaid ning seda väikseima lisanduva QALY hinnaga ravimeetodite järjestuse puhul „Allopurinool 100-200 mg → febüksostaat → ravita“. Selle ravimeetodite järjestuse rakendamisel ainult allopurinoolravi asemel suureneb päevade arv, mil sUA tase on ≤ 6 mg/dl ligi kolm korda. Täna ongi neeruhaigete patsientide probleemiks see, et nad saavad allopurinooli küll väikestes doosides manustada, kuid sellest ei piisa sUA taseme piisavaks langetamiseks. Kulu lisanduva QALY kohta on sellise ravimeetodite järjestuse puhul 6250 EUR, mis jääb teistes Euroopa riikides aktsepteeritud piirväärtuse piiresse (Cuesta 2012, McCabe 2008)

Ka siin kohordis viidi täiendavalt läbi analüüs ajahorisondil 5 aastat, et hinnata lähiaastate kulusid febüksostaadi kasutusele võtmisel. Analüüsi tulemused on toodud tabelis 15.

Tabel 15. Ravimeetodite järjestusi võrreldi olemasoleva raviga (allopurinool 100-200 mg) neeruhaigete patsientide kohordis (n=6715). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: 5 aastat

	Kontroll- grupp Allo 100-200 mg → Ravita	Allo 100-200mg→ Feb 80 mg → Feb 120 mg → Ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → Allo 100- 200 mg → Ravita	Allo 100-200 mg → Ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → ravita
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	6 550 617	8 035 849	0	7 838 965
Lisanduvad QALY	n/a	1 021	1 026	0	868
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6 413	7 830	-	9 028

Febuksostaadi kasutusele võtmisel teise valiku preparaadina neeruhaigete kohordis tekib 5 aasta jooksul lisakulu 6 550 617 EUR, see on 195,1 EUR patsiendi kohta aastas. Kvaliteetseid eluaastaid lisandub 5 aasta jooksul 1021. Reaalsuses on kulu ilmselt väiksem, sest käesolevas analüüsis võeti aluseks, et kõik patsiendid, kes ostsid 100 mg allopurinooli, olid neerufunktsioonilangusega. Reaalsuses kasutatakse 100 mg annust aga ka ravi alustamisel annuse tiitrimiseks. Samuti ei ole kõik patsiendid ilmselt 100% ravisoostumusega.

2. **Patsiendid, kes ei saa allopurinoolravi:** ei talu allopurinooli (hinnanguliselt 10% (Chohan 2011)) või kes ei ole saavutanud allopurinooliga piisavat sUA taseme langust. Sellistele patsientidele Eestis alternatiivne ravivõimalus puudub ning nad on ravita. Arvestades 2012. a allopurinoolravi saanud patsientide hulka, eeldatakse analüüsis, et allopurinoolitalumatusega on $13972 \times 10\% = 1397$ patsienti.

Võimalikud on kaks raviskeemi:

- Febuksostaat 80 mg → febuksostaat 120 mg → RP
- RP

Kliinilised andmed nende ravivõimaluste kohta pärinevad pikaajalisest EXCEL kliinilisest uuringust (Becker 2009), milles hinnati febüksostaadi efektiivsust just sellises spetsiifilises patsientide grupis. EXCEL uuringusse kaasati selliste patsientide andmed, keda oli eelnevalt ravitud allopurinooliga APEX või FACT uuringus (Schumacher 2008, Becker 2005) või kes läksid EXCEL uuringu käigus üle allopurinoolilt febüksostaadile ebapiisava sUA taseme languse tõttu.

Tabel 16. Febüksostaadi võrdlus ravi puudumisega allopurinooli mittetaluvate patsientide kohordis (n=1397). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontrollgrupp Ravita	Febüksostaat 80 mg → Febüksostaat 120mg → ravita
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	2 348 854
Lisanduvad QALY	n/a	349
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6 737

Tabelis 16 on toodud kulutõhususe analüüsi tulemused, mis viidi läbi patsientide kohordis, kes ei talu allopurinooli või kes on varasemalt võtnud allopurinooli, kuid pole sellest abi saanud. Selliseid patsiente on hinnanguliselt 1/10 kõigist podagrahaigetest ning täna neile Eestis alternatiivne ravi puudub ning nad on ravita. Febüksostaadi lisamisel raviskeemi lisandub 349 QALY, seejuures ühe QALY hind on 6737 EUR. Päevade hulk, mis veedetakse seisundis, kus sUA tase on ≤ 6 mg/dl, suureneb 3,6 korda.

Et saada reaalset pilti lähiaja kuludest, viidi ka siin kohordis täiendavalt läbi analüüs ajahorisondil 5 aastat. Analüüsi tulemused on toodud tabelis 17.

Tabel 17. Febuksostaadi võrdlus ravi puudumisega allopurinooli mittetaluvate patsientide kohordis (n=1397). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: 5 aastat

	Kontrollgrupp Ravita	Febuksostaat 80 mg → Febuksostaat 120mg → ravita
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	1 568 449
Lisanduvad QALY	n/a	220
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	7 131

Viie aasta jooksul lisandub patsientidele, kes allopurinooli võtta ei saa, 220 kvaliteetset eluaastat, ühe QALY maksumus on 7131 EUR. Lisakulu febüksostaadi võimaldamisel patsientidele, kes allopurinooli võtta ei saa, on 5 aasta kohta 1 568 449 EUR, see on 224,5 EUR patsiendi kohta. Raviga seotud ägenemiste arv suureneb 4 korda, seetõttu tuleks selles patsientide grupis kindlasti kaaluda ravi alustamisel ka profülaktilise podagrahoo ravi manustamist. Päevade hulk, mis veedetakse seisundis sUA ≤ 6 mg/dl suureneb 6,5 korda, seega pikas perspektiivis, kui ravi alustamisega seotud ägenemised on möödas, võib arvata, et patsiendi elukvaliteet paraneb veelgi.

Kõigis patsientide kohortides läbi viidud analüüside tulemused ühe patsiendi kohta võrrelduna ravi puudumisega ajahorisondil „patsiendi eluaeg“ on kokkuvõtvalt esitatud tabelis 18. Selleks, et oleks võimalik erineva suurusega patsientide kohorte omavahel võrrelda, on tulemused ümber arvutatud ühe patsiendi kohta. Kõige väiksema lisakuluga saab patsientide üldkohordis ja neeruhaigusega patsientide kohordis QALY-sid juurde allopurinoolraviga. Kõige enam kvaliteetseid aastaid lisandub aga mõlemas kohordis ravi alustamisel allopurinooliga ning selle mitesobivuse korral jätkamisel febüksostaadiga. Huvitav on ka asjaolu, et nii febüksostaatravi üksi kui ka febüksostaadi kasutamine pärast allopurinooli annab suurima lisandväärtuse just neerukahjustusega patsientide kohordis – seal lisandub patsiendi kohta enim kvaliteetseid eluaastaid. Kõige soodsama hinnaga on tänu febüksostaatravile lisanduv kvaliteetne eluaasta aga patsientide üldkohordis.

Tabel 18. Erinevate ravijärjestuste efektid ühe patsiendi kohta erinevates patsientide kohortides ajahorisondil „patsiendi eluaeg“

Patsientide kohort	Lisanduvad tulemused	Allopurinool → ravita	Allopurinool → Febuksostaat → Ravita	Febuksostaat → Ravita	Febuksostaat → Allopurinool → Ravita
Patsientide üldkohort (n=12575), sh neeruhaigusega patsiendid	Lisanduvad kulud (EUR)	108,56	1587,6	1681,36	1748,03
	Lisanduvad QALY-d	0,076	0,310	0,250	0,307
	ICER lisanduva QALY kohta (EUR)	0,114	0,407	0,536	0,453
Neeruhaigusega patsiendid (n=6715)	Lisanduvad kulud (EUR)	78,20	1794,40	1912,38	1954,61
	Lisanduvad QALY-d	0,060	0,334	0,290	0,333
	ICER lisanduva QALY kohta (EUR)	0,195	0,799	0,984	0,875
Patsiendid, kes ei saa allopurinooli võtta (n=1397)	Lisanduvad kulud (EUR)	-	-	1681,36	-
	Lisanduvad QALY-d	-	-	0,250	-
	ICER lisanduva QALY kohta (EUR)	-	-	4,822	-

Analüüsis kasutatud mudeli nõrkustena on välja toodud asjaolu, et puudub võimalus tiitrida allopurinooli annust 300 mg kõrgemale ning hinnata selle mõju; ebakindlust profülaktilise ravi mõju suhtes lühiajalistele ägenemistele ning ebakindlust sUA tasemetele vastava hinnangu suhtes elukvaliteedile ja tervises seisundi sisemisele kasulikkusele (SMC 2010). Et analüüsi tulemused oleksid usaldusväärsemad, viidi läbi ka tundlikkusanalüüsid kõigis patsientide kohortides.

3.5. Tundlikkusanalüüs

Tundlikkusanalüüsis uuritakse, millised sisendandmed avaldavad suurimat mõju analüüsi tulemusele. Selleks muudetakse sisendandmete väärtusi ja arvutatakse

muutunud andmetele vastav kulutõhusus. Selle tulemusel saab vaadelda, millised sisendandmed mõjutavad enim kulutõhususe analüüsi tulemust. Tegelikus elus võivad mitmed sisendandmed ka korraga muutuda, kuid selline analüüs läheks liiga keerukaks ega annaks lisaväärtust (Liiv 2012).

Tundlikkusanalüüsi läbi viimiseks kasutati stsenaariumianalüüsi – selleks muudeti ühe kaupa erinevaid parameetreid 20% võrra ning vaadeldi, kuidas muutub järjestuse „Allopurinool → Febuksostaat“ kulutõhusus ajahorisondil „patsiendi eluaeg“. Uuritud stsenaariumid on järgmised:

1. Stsenaarium „Patsientide vanus -20%: 60,1 a → 48,1 a“ – on reaalne olukord tulevikus, sest toitumisharjumuste muutus avaldab efekti järjest nooremas eas, see tähendab, et ravim peab nende haigust kontrolli all hoidma pikemat aega.
2. Stsenaarium „Allopurinool 300 mg efektiivsus +20%: 37,6% → 45,12%“ – kuna mudeli puuduseks on peetud allopurinooli liiga väikese annuse kasutamist, võib allopurinooli suurema efektiivsuse korral (suurem hulk patsiente saavutab sUA taseme ≤ 6 mg/dl) febuksostaadi kulutõhusus suurenema ning ICER vähenema.
3. Stsenaarium „Febuksostaadi päevahinna langus -20%: 1,29 → 1,032“ – võib tulevikus saada reaalsuseks näiteks geneeriliste ravimite või uute ravimeetodite turule sisenemisel.
4. Stsenaarium „Ägenemise kulud +20%: 66,28 EUR → 79,54 EUR“ – ravimite väljatöötamine nõuab järjest enam vahendeid ja seetõttu ravimite hinnad kasvavad aasta aastalt.
5. Stsenaarium „Tervise seisundite kasulikkused -20%“ – kuna tervise seisunditele antud hinnangud on subjektiivsed ja võivad erinevates populatsioonides erineda, soovitakse teada saada, kuidas muutub febuksostaadi kulutõhusus „raskema“ haiguse puhul.

$$sUA \leq 6\text{mg/dL}: 0,75 \rightarrow 0,6$$

$$6 \text{ mg/dL} < sUA \leq 8\text{mg/dL}: 0,71 \rightarrow 0,568$$

$8 \text{ mg/dL} < \text{sUA} \leq 10 \text{ mg/dL}$: 0,68 → 0,544

$\text{sUA} > 10 \text{ mg/dL}$: 0,64 → 0,512

6. Stsenaarium „Ägenemiste tõenäosus kuus +20%“ – taas on tegu subjektiivsete hinnangutega, mis võib erinevates populatsioonides erineda.

$\text{sUA} \leq 6 \text{ mg/dL}$: 0,6456 → 0,7747

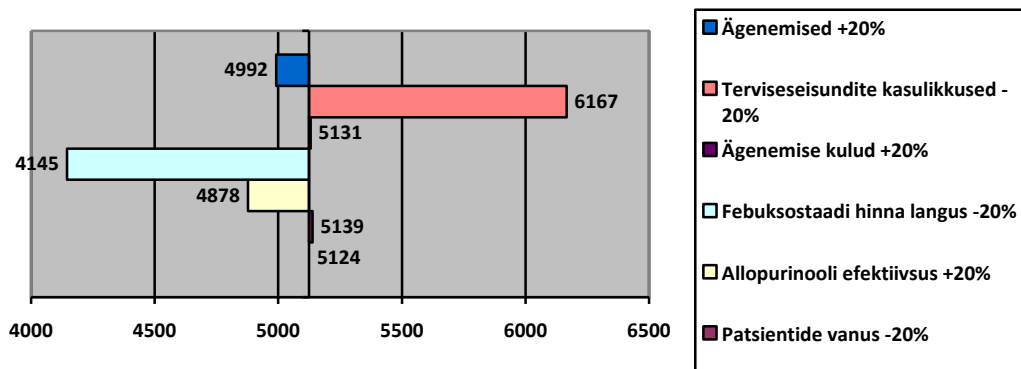
$6 \text{ mg/dL} < \text{sUA} \leq 8 \text{ mg/dL}$: 0,7304 → 0,876

$8 \text{ mg/dL} < \text{sUA} \leq 10 \text{ mg/dL}$: 0,8011 → 0,9613

$\text{sUA} > 10 \text{ mg/dL}$: 0,8569 → 1,028

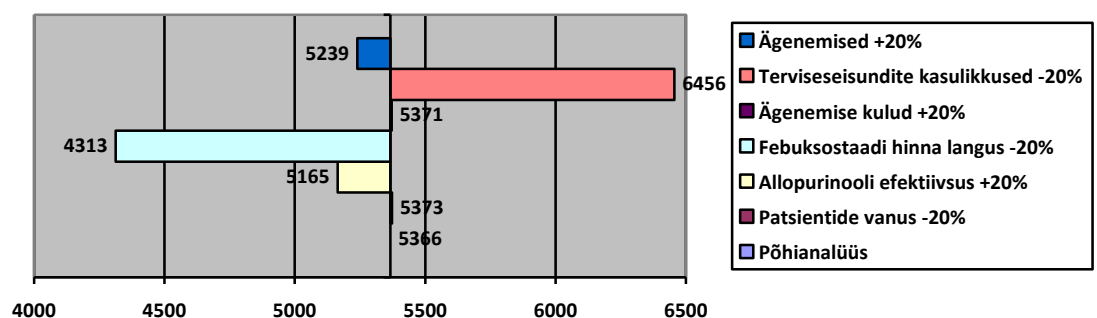
Tundlikkusanalüüsi protsentuaalsed tulemused on toodud lisa 6. Graafiliselt on erinevate sisendandmete muutmise mõju kujutatud joonisel 7. Ravijärjestuse „Allopurinool → Febuksostaat → Ravita“ kulutõhusus sõltub enim terviseseisundite kasulikkusest – terviseseisundite kasulikkuse vähendamisel 20% võrra suurenes ICER 20,4% võrra, st kui anda kusihappetasemel põhinevatele terviseseisunditele teistsugused kasulikkused, siis ravijärjestuse kulutõhusus muutub oluliselt. Kui reaalsuses peaks Eesti patsientide hinnang terviseseisundite kasulikkusele oluliselt erinema mudelis kasutatud Euroopa populatsiooniuring tulemustest (IMS 2007), siis võib lisakulu QALY kohta febuksostaadi võimaldamisel raviskeemides oluliselt muutuda.

Samuti on mudel tundlik febuksostaadi hinna suhtes – ravimi hinna langetamisel 20% võrra vähenes ICER väärtus 19,1% võrra, st et kui ravi oleks odavam, oleks ta ka kulutõhusam. Kõigi teiste stsenaariumide puhul jäi ICER väärtuse muutus kindlalt 20% piiresse, seega võib väita, et nende suhtes ei ole mudel tundlik.



Joonis 7. ICER väärtuste varieeruvus tundlikkusanalüüsis patsientide üldkohordis

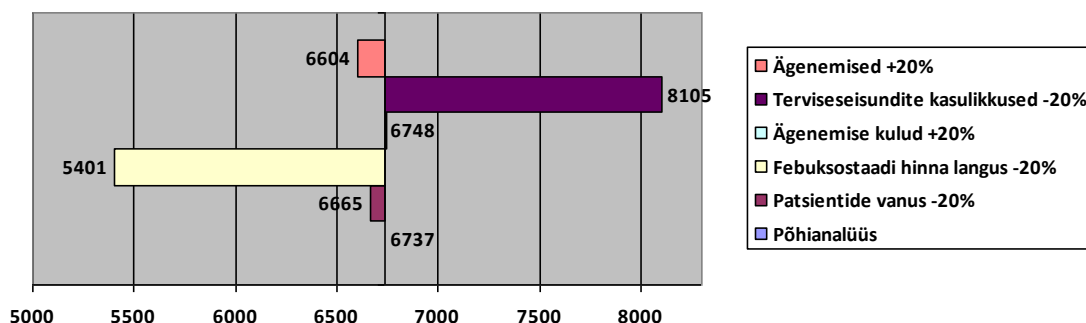
Ka neeruhaigete kohordis viidi tundlikkusanalüüs läbi samade stsenaariumitega, mis patsientide üldkohordis. Erandiks on „Stsenaarium 2: Allopurinool 100-200 mg efektiivsus +20%: 28,2% → 33,84%“, kuna selles kohordis kasutati analüüsis allopurinooli väiksemaid annuseid. Tulemused olid sarnased üldkohordile – enim mõjutasid analüüsi tulemust tervise seisundite kasulikkus (ICER muutus 20,3% võrra) ning febüksostaadi hind (ICER muutus 19,8% võrra). Tulemused on toodud joonisel 8.



Joonis 8. ICER väärtuste varieeruvus tundlikkusanalüüsis neerufunktsiooni langusega patsientidel

Nende patsientide kohordis, kes ei saa allopurinooli kasutada, jäeti 2. stsenaarium (allopurinooli efektiivsuse muutus) analüüsist välja. Erinevalt eelnevatest kohortidest vaadeldi seal ICER väärtuse muutust febüksostaatravi grupis (kuna allopurinoolravi seal kohordis ei kasutata). Ka seal väljus 20% piiridest vaid muutus stsenaariumi korral, kus muudeti tervise seisundite kasulikkusi (ICER muutus 20,3% võrra), kuid oluliselt muutus ICER ka febüksostaadi hinna languse puhul (ICER muutus 19,8% võrra).

Samuti olid teised muutused sarnased muutustele üldkohordis. Kõik muutused on toodud joonisel 9.



Joonis 9. ICER väärtuste varieeruvus tundlikkusanalüüsis patsientidel, kes ei saa allopurinooli võtta

Täpsemate ja Eesti-kesksemate tervise seisundite kasulikkuse hinnangu ja kulutõhususe analüüsi tulemuste saamiseks tuleks viia läbi podagra levimusuuringus Eestis. Samuti uurimus tervise seisundite kasulikkuse täpsemaks hindamiseks piisavalt suure hulga Eesti podagrahaigete hulgas - mõõta nende kusihappe taset ning paluda hinnata oma tervise seisundit skaalal 0...1.

3.6. Analüüsi tulemused

Febuksostaadi kulutõhususe analüüsis ajahorisondil „patsiendi eluaeg“ selgus, et podagra patsientide üldkohordis (n=12 575) on kõige kulutõhusamaks kusihappe taset langetavaks preparaadiks praegu turul olev allopurinool, andes lisanduva QALY kõige soodsama hinnaga (1433 EUR). Samas, kui eesmärk on patsiendile maksimaalselt kvaliteetseid eluaastaid juurde saada ja Haigekassa eelarves selleks raha jätkub, on kõige kulutõhusam ravijärjestus „Allopurinool → Febuksostaat → Ravita“, see tähendab, et esimese valikuna peaks patsiendile määrama küll allopurinoolravi, kuid kui ta seda ei talu või sellega raviefekti ei saavuta, siis tuleks pikima kvaliteetselt elatud eluea tagamiseks võimaldada talle ka febuksostaatravi. Ravijärjestuse „Allopurinool → Febuksostaat → Ravita“ korral maksab üks lisanduv QALY võrreldes mitteravimisega 5124 EUR ning lisandub 3896 kvaliteetset eluaastat.

Kulutõhusust uuriti sama pikal ajahorisondil eraldi ka kahes patsientide alamgrupis. Neerufunktsiooni langusega patsiendid (n=6715) moodustavad hinnanguliselt 43-71% podagrahaigetest (Whelton 2013, Liote 2012, Abdellatif 2012). Sellised patsiendid tohivad võtta allopurinooli vaid annuses kuni 200 mg (Allopurinool SPC). Kui neile sellest annusest ei piisa, jääb ravi eesmärkväärtus saavutamata. Febuksostaadi annust ei pea kerge kuni mõõduka neerufunktsiooni langusega patsientidel vähendama, seega on tegu efektiivse preparaadiga ka sellistel patsientidel (Becker 2010b). Kulutõhususe analüüsis annab neerufunktsiooni langusega patsientidele kõige väiksemate kuludega QALY-sid juurde allopurinool 100-200 mg (ICER = 1308 EUR QALY kohta). Samas kui jätkub ressursse, siis kõige rohkem kvaliteetselt elatud eluaastaid lisandub ka siin kohordis ravijärjestuse korral, kus esmavaliku preparaadiks on allopurinool, kuid neile, kes sellega ravieesmärki ei saavuta, võimaldatakse ravi febüksostaadiga. Ravijärjestuse „Allopurinool 100-200mg → Febüksostaat → Ravita“ korral maksab üks lisanduv QALY võrreldes mitte ravimisega 5366 EUR. Selle ravijärjestusega lisandub patsientidele 2245 kvaliteetset eluaastat.

Kolmandas patsientide kohordis, kes ei saa allopurinooli võtta (n=1397), andis febüksostaatravi võrreldes mitte ravimisega juurde 349 kvaliteetset eluaastat hinnaga 6737 EUR QALY kohta, jäädes ka siin kohordis alla WHO soovitatud piirmäära 1 SKP väärtuse 13212 EUR.

Febüksostaat on allopurinoolist sõltuvalt annusest ligikaudu 10 korda kallim ning annab ka kõigis patsientide kohortides patsientidele rohkem kvaliteetseid eluaastaid kui allopurinool. Siiski ei peaks ta kulutõhususe analüüsi tulemusena allopurinooli talumatel patsientidel olema podagra ravis esmavaliku preparaat, vaid kõige kulutõhusam on febüksostaadi kasutamine teise valiku preparaadina patsientidel, kes taluvusprobleemide või kõrvaltoimete tõttu allopurinooli võtta ei saa või kellele see ravim on vastunäidustatud või kes ei saavuta allopurinooliga raviefekti.

Febüksostaadi lisamise korral Eesti podagrapatsientide raviskeemidesse oleksid lisakulud võrreldes praeguse raviga 5 aastase ajahorisondiga analüüsi tulemusel patsientide üldkohordis 168,6 EUR, neeruhaigete kohordis 195,1 EUR ning allopurinoolitalumatusega patsientide kohordis 224,5 EUR patsiendi kohta aastas. See

kulu läheb jagamisele Haigekassa ja patsiendi vahel, kuna podagra kuulub Eestis 75/90% soodustusega ravitavate haiguste nimekirja.

Selleks, et vältida liigseid kulusid, tuleks kehtestada arstidele võimalikult konkreetseid ravimi väljakirjutamise tingimused.

Febuksostaat sobib Eestis podagra raviks patsientidele, kes

- Ei ole allopurinooliga maksimaalses talutavas annuses saavutanud 6 kuu jooksul ravieesmärki $sUA \leq 6 \text{ mg/dl}$
- Kellel allopurinooli kasutamine on meditsiinilistel põhjustel vastunäidustatud
- Kellel allopurinoolist tingitud kõrvaltoimed sunnivad ravi katkestama või takistavad doosi korrektset tiitrimist optimaalse toime saavutamiseks vajaliku annuseni

Need soovitusel tulenevad eelpool läbi viidud analüüsist ja ühtivad NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) ja EULAR (*The European League Against Rheumatism*) spetsialistide seisukohavõttudega (NICE 2008, Jansen 2010) ning on aktsepteeritud ka Eesti reumatoloogide poolt.

Kindlasti tuleks febuksostaatravi määramisel pidada kinni kõigist ravimi omaduste kokkuvõttes toodud vastunäidustustest, sh ei tohiks ravimit kasutada südame isheemiatõve või südamepuudulikkusega patsientidel.

Eesti senist podagraravi statistikat analüüsides on näha, et ravitulemuste parandamiseks ei piisa vaid uue ravimi võimaldamisest patsientidele, vaid tegeleda tuleb ka patsientide harimisega, et tõsta podagrahaigete teadlikkust kroonilise ravi vajalikkusest ja tõsta seeläbi patsientide ravisoostumust.

Kokkuvõte

Käesolevas magistritöös anti ülevaade podagra levimusest ja ravist Eestis. Podagra on haigus, mis tekib, kui kusihappe tase veres tõuseb liiga kõrgeks ning hakkab seetõttu kusihappe kristallidena liigestesse sadenema tekitades seal ägedat valu ja põletikku, pikema perioodi vältel ka liigese deformatsiooni ning funktsiooni langust. Haiguse tekkepõhjuseks on suures osas ebatervislikud eluviisid. Enim esineb haigust meestel ja vanemas eas naistel.

Uurimisülesannete täitmiseks vajalike Eesti andmete saamiseks tehti päring Haigekassasse ja saadi sealt info podagrahaigete soo ja vanuselise jaotumise, nende poolt tarbitavate meditsiiniteenuste ning kasutatavate ravimite kohta. Haigekassa retseptide alusel ostis 2012. a podagraaravi välja 13972 patsienti. Arsti juures avas raviarve vaid 2168 patsienti ehk 1/6 patsientidest. Nende andmete ekstrapoleerimisel kõigile podagra diagnoosiga patsientidele anti hinnang podagra levimusele Eestis.

Podagrahaigete keskmine vanus Eestis on hinnanguliselt 60,07 aastat, 74,3% podagrahaigetest on mehed. Suurim podagra levimus on 65-69 aastaste meeste hulgas, suurima osa podagrahaigetest moodustavad 50-54 a mehed. Meeste hulgas on keskmine podagra levimus 3,28%, naiste hulgas 0,88% ja üldlevimus 1,08%, mis on sarnane Euroopas tehtud levimusuuringute tulemustega. Podagrahaigete poolt enim kasutatavateks tervishoiuteenusteks on kusihappe taseme määramine, perearsti visiit, kolesteroolitaseme ning põletikumarkerite määramine. Kusihappetaset langetavatest ravimitest on kasutusel vaid allopurinool, mis on alakasutatud. Ägenemiste puhul kasutatakse raviks enim etorikoksiibi annuses 120 mg.

Patsiendid, kes allopurinooli mingil põhjusel kasutada ei saa või ei saavuta sellega raviefekti, on täna Eestis ravita. 2008. aastal toodi Euroopas turule alternatiivne preparaat febüksostaat, mis on selektiivsem kusihappe sünteesi pärssija ja võiks seetõttu

olla sellistele patsientidele alternatiiviks ravivõimaluseks. Töös anti ülevaade teistes riikides läbi viidud farmakoökonomilistest hindamistest ning nende kohaselt oli febüksostaat valdavalt teise valiku preparaadina podagra ravis kulutõhus.

Seda, et podagra ravi on oluline, aitas tõestada kirjanduse ülevaade podagra majanduslikest aspektidest. Podagra seotud kulutused korreleeruvad seerumi kusihappe taseme ja haiguse tõsidusega. Podagra patsiendid kaotavad võrreldes podagrata töötajatega haiguse tõttu enam tööpäevi aastas ning nende produktiivsus on madalam. Suurimaks kuluallikaks podagrapatsientidele on hospitaliseerimisega seotud kulud, seejuures ligi kolmandik hospitaliseerimistest õnnestuks adekvaatse kusihappe taset langetava raviga ära hoida.

Selleks, et viia läbi farmakoökonomiline hindamine, anti töös ülevaade farmakoökonomika vajalikkusest ja majandusliku hindamise meetoditest ning analüüsis kasutatavatest tulemusnäitajatest. Krooniliste haiguste ravimite sobivaimaks hindamismeetodiks on ökonoomiline modelleerimine, kuna võimaldab kliinilistest uuringutest saadud tulemusi projitseerida kogu patsiendi elueale. Käesolevas töös kasutati üht ökonoomilise modelleerimise alaliikidest – Markovi modelleerimine.

Eesti andmete töötlemisel ja kombineerimisel rahvusvahelistest kliinilistest ja populatsiooniuuringutest saadud andmetega, samuti Eesti haiglate hinnakirjadega saadi sisendandmed Markovi mudelisse, millega viidi läbi uue podagraravimi febüksostaadi farmakoökonomiline analüüs kolmes patsientide kohordis: podagrahaigete üldkohort ($n=12575$), nõrga kuni mõõduka neerufunktsiooni langusega podagrahaiged ($n=6715$) ning patsiendid, kes ei saa kasutada allopurinooli ning on täna ravita ($n=1397$). Põhianalüüs viidi läbi ajahorisondil „patsiendi eluaeg“ võttes arvesse podagrat kui kroonilist, terve elu kestvat haigust. Et saada ülevaade sellest, kui suureks kujunevad lähiaastate kulutused, viidi analüüs läbi ka ajahorisondil viis aastat. Tegu oli klassikalise kulutõhususanalüüsiga, kus hinnati kulusid kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta.

Kuna febüksostaat on olemasolevast ravist efektiivsem kusihappe taseme langetaja, ent on samas ligi 10 korda kallim, siis ei ole kuluefektiivsuse analüüsi tulemusena majanduslikult põhjendatud febüksostaadi kasutamine esmavaliku ravimina podagra ravis. Kõige kulutõhusamaks osutus analüüsi tulemusel ravimeetodite järjestus, kus ravi

alustati allopurinooliga ning selle mittesobivuse korral kasutati alternatiivina febüksostaati.

Podagrahaigete üldpopulatsioonis on lisanduva QALY maksumus sellises ravijärjestuses 5124 EUR võrrelduna ravi puudumisega ning 6319 EUR võrrelduna allopurinool 300 mg annusega (reaalsuses enim kasutatav allopurinooli annus). Lisanduva QALY maksumus sellise ravijärjestusega neeruhaigete kohordis on 5366 EUR võrrelduna ravi puudumisega ning 6250 EUR võrrelduna allopurinool 100-200 mg annusega. WHO kriteeriumi alusel on tegu väga kulutõhusa ravimiga. Allopurinooli mitte taluvate patsientide kohordis võrreldi febüksostaati tänase olukorra – ravi puudumisega. Febüksostaat lisas patsientidele 349 kvaliteetsset eluaastat, QALY maksumus oli seejuures 6737 EUR.

Analüüsi järgselt viidi läbi mudeli tundlikkuse analüüs, kus selgus, et kõige rohkem mõjutasid põhianalüüsi tulemusi terviseseisundite kasulikkuse hinnangud, mis käesolevas töös põhinevad IMS populatsiooniuuringul ning febüksostaatravi hind. Seetõttu oleks tulevikus otstarbekas veelgi Eesti kesksimate andmete saamiseks viia läbi uurimus Eesti podagrahaigete hulgas ning paluda neil oma terviseseisundit hinnata.

Analüüsi tulemusena saab soovitada febüksostaatravi lisamist podagra raviskeemi neile patsientidele, kes allopurinooli mingil põhjusel (kõrvaltoimed, talumatus, vastunäidustus) võtta ei saa või kes ei saavuta allopurinooliga ravi eesmärkväärtust. Febüksostaatravi võimaluse lisamine podagra raviskeemidesse suurendas kvaliteetselt elatud eluaastate hulka kõigis kolmes patsientide kohordis.

Et vältida ravimi väärkasutamist esmavaliku preparaadina suurendades seeläbi põhjendamatult kulusid, tuleks febüksostaadi kasutuselevõtu korral töötada välja konkreetsed kriteeriumid võttes aluseks podagraravimite kulutõhususe. Tuginedes käesolevale analüüsile ning rahvusvahelistele reumatoloogiaspetsialistide seisukohavõttudele, võib febüksostaati kulutõhususe aspektist soovitada patsientidele, kes

- Ei ole allopurinooliga maksimaalses talutavas annuses saavutanud 6 kuu jooksul ravieesmärki $sUA \leq 6$ mg/dl
- Kellel allopurinooli kasutamine on meditsiinilistel põhjustel vastunäidustatud

- Kellel allopurinoolist tingitud kõrvaltoimed sunnivad ravi katkestama või takistavad doosi korrektset tiitrimist optimaalse toime saavutamiseks vajaliku annuseni

Kuna podagra ravi on Eesti Haigekassa 75/90% soodustusega nimekirjas, tuleks ka febüksostaat eeltoodud tingimustel soodusravimite nimekirja lisada, kuna need patsiendid, kes allopurinooliga erinevatel põhjustel ravieesmärki ei saavuta, on täna ravita. Febüksostaadi kasutamine lisab patsientidele kvaliteetseid eluaastaid.

Kirjanduse loetelu

1. **Abdellatif, A., A. et al.** Management of Gouty Arthritis in Patients With Chronic Kidney Disease. *American Journal of Therapeutics* 2012
2. **Adenuric SPC.** Ravimi omaduste kokkuvõte.
[http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000777/WC5000021812.pdf]
3. **Allopurinool SPC.** Ravimi omaduste kokkuvõte.
[http://193.40.10.165/SPC/Hum/SPC_10439.pdf]
4. **Annemans, L. et al.** Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. *Ann Rheum Dis* 2008;67:960-966
5. **Arenas-Guzman, R. et al.** Pharmacoeconomics – an aid to better decision-making. *JEADV (2005) 19 (Suppl. 1), 34-39*
6. **Avorn, J.** The Role of pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics in Promoting Access and Stimulating Innovation. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 Suppl.2: 81-86
7. **Bala, M., V. et al.** Optimal Assignment of Treatments to Health States Using a Markov Decision Model. An Introduction to Basic Concepts. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(4): 345-354
8. **Behmane, D., Lambot, K., Irs, A., Steikunas, N.** Balti riikide juhis ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks. Haigekassa 2012
[http://www.sm.ee/fileadmin/meedia/Dokumendid/Tervisevaldkond/Tervishoid/Balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf]

9. **Becker a, M. A., Ruoff, G., E.** What Do I Need To Know About Gout?
Supplement to The Journal of Family Practice, Vol 59, No 6, June 2010
10. **Becker b, M. A., et al.** The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricaemia of gout: the CONFIRMS trial.
ArthritisResearch and Therapy 2010, 12:R63
11. **Becker, M. A. et al.** Febuxostat Compared with Allopurinol in Patients with Hyperuricaemia and Gout. *N Engl J Med 2005;353:2450-61*
12. **Becker, M., A., Schumacher, H., R., Macdonald, P., A., Lloyd, E., Lademacher, C.** Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol 2009;36:1273–82.*
13. **Bhole, V., de Vera, M., Rahman, M., M., Krishnan, E., Choi, H.** Epidemiology of Gout in Women. Fifty-two–Year Followup of a Prospective Cohort. *Arthritis & Rheumatism Vol. 62, No. 4, April 2010, pp 1069–1076*
14. **Bodrogi, J. et al.** Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *British Journal of Pharmacology (2010), 159, 1367-1373*
15. **Borstad, G., C., Bryant, L., R., Abel, M., P., Scroggie, D., A., Harris, M., D., Alloway, J., A.** Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol 2004 Dec; 31(12):2429-32*
16. **Bustacchini, S. et al.** Pharmacoeconomics and Aging. *Drugs Aging 2009;26 Suppl. 1:75-87*
17. **Chohan, S.** Safety and Efficacy of Febuxostat Treatment in Subjects with Gout and Severe Allopurinol Adverse Reactions. *J Rheumatol. 2011 Sep;38(9):1957-9*

18. **Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E., W., Willett, W., Curhan, G.** Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet* 2004; 363: 1277-81
19. **Choi, H. K., Willett, W., Curhan, G.** Fructose-Rich Beverages and Risk of Gout in Women. *JAMA* Nov 24, 2010 – Vol 304, No. 20.
20. **Choi, H. K., Atkinson, K., Karlson, E. W., Curhan, G.** Obesity, Weight Change, Hypertension, Diuretic Use, and Risk of Gout in Men. *Arch Intern Med.* 2005; 165:742-748
21. **Cuesta, M., Perez Alcantara, F., Brosa, M.** PSY28. Cost-effectiveness of Febuxostat in Managing Hyperuricaemia in Gout Patients in Spain. *Value in Health* 15 (2012) A277-A575
22. **Doherty, M.** New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology* 2009;48:ii2–ii8
23. **Drummond, M., F., Sculpher, M., J., Torrance, G., W., O'Brien, B., J., Stoddart, G., L.** *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Third Edition. Oxford University Press 2005.
24. **Eesti Haigekassa** infoteatmik. Tervise heaks. 2011
[http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/Tervise_Heaks_EST.pdf]
25. **Eesti reumatoloog 2012-2013.** Käesolevas töös on kasutatud haiguse ning Eesti praktika alast infot reumatoloogidelt Dr Tuvik, Dr Pärsik, Dr Üprus, Dr Peets
26. **Eurostat.** Aging characterises the demographic perspectives of the European Societies. *Statistics in Focus*, 72/2008
27. **Gaffo, A. L., Saag, K., G.** Febuxostat: the evidence for its use in the treatment of hyperuricaemia and gout. *Core Evidence* 2009:4 25-36
28. **Haigekassa 2013.** Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. Vastu võetud 20.02.2013 nr 32. RT I, 23.02.2013, 1

29. **Haigekassa statistika 2012.**
 [http://www.haigekassa.ee/uploads/userfiles/75_2012_xls]
30. **Halevy, S., Ghislain, P.-D., Mockenhaupt, M., Fagot, J.-P., Bavinck, J., N., B., Sidoroff, A., Naldi, L., Dunant, A., Viboud, C., Roujeau, J.-C.** Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58:25-32
31. **Hanly, J.G., Skedgel, C., Sketris, I., Cooke, C., Linehan, T., Thompson, K., et al.** Gout in the elderly - a population health study. *J. Rheumatol.* 2009 Apr.;36(4):822-30.
32. **Hoskison, K. T., Wortmann, R., L.** Management of Gout in Older Adults. Barriers to Optimal Control. *Drugs Aging* 2007; 24(1):21-36
33. **Hyewon, H., L. et al.** Determining the Thresold for Acceptability of an ICER when Natural Health Units are Used. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* Vol. 19(2):e234-e238; June 25, 2012
34. **IMS 2007.** A health economic assessment of febuxostat in the management of gout. Version No.1.0 19/10/2007.
35. **ITK 2013.** AS Ida-Tallinna Kesksaigla tasuliste teenuste hinnakiri.
 [http://www.itk.ee/patsiendile/hinnakiri/]
36. **Jackson, R., L., Hunt, B., MacDonald, P., A.** The efficacy and safety of febuxostat for urate lowering in gout patients ≥ 65 years of age. *BMC Geriatr.* 2012; 12: 11.
37. **Jansen, T. L. et al.** International position paper on febuxostat. *Clin Rheumatol* (2010) 29:835-840
38. **Jordan, K. M. et al.** British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Rheumatology* 2007; 1 of 3

39. **Jutkowitz, E., Pizzi, L., Meltzer, M.** Comparison of cost of allopurinol vs febuxostat as a first line treatment for gout. 15th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research: abstr. PMS6, 15 May 2010
40. **Khanna, D., Fitzgerald, J. D., Khanna, P. P. et al.** 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricaemia. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No 10, Oct 2012, pp 1431-1446
41. **Khanna, D., Ahmed, M., Yontz, D., Ginsburg, S. S., Tsevat, J.** Willingness to Pay for a Cure in Patients with Chronic Gout. *Medical Decision Making/* Jul-Aug 2008
42. **Khanna, P., P., Nuki, G., Bardin, T., Tausche, A.-K., Forsythe, A., Goren, A., Vietri, J., Khanna, D.** Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health and Quality of Life Outcomes* 2012, 10:117
43. **Kim, K. Y., Schumacher, R., Hunsche, E., Wertheimer, A. I., Kong, S. X.** A Literature Review of the Epidemiology and Treatment of Acute Gout. *Clinical Therapeutics* Vol.25, No.6, 2003
44. **King, J., T. et al.** Willingness to Pay for a Quality-Adjusted Life Year: Implications for Societal Health Care Resource Allocation. *Medical Decision Making* Nov-Dec 2005: 667-677
45. **Kleinman, N., L., Brook, R., A., Patel, P., A., Melkonian, A., K., Brizee, T., J., Smeeding, J., E., Joseph-Ridge, N.** The Impact of Gout on Work Absence and Productivity. *Value In Health*, Vol 10, Number 4, 2007
46. **Kleinman, N., L., Patel, P., A., Brook, R., A., Melkonian, A., K., Smeeding, J., E., Joseph-Ridge, N.** The economic burden of gout to the employer.

Presenteeritud: Academy of Managed Care Pharmacy 2005 Educational Conference Oct 5.-8. Nashville

47. **Kobelt, G., Jönsson, L., Young, A., Eberhardt, K.** The cost-effectiveness of infliximab (Remicade®) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology* 2003; 42:326-335
48. **Liiv, K, Tamm, E., Oona, M., Juus, E., Lutsar, K., Saluse, J., Kiivet, R.-A.** Rotaviirusinfektsioonivastaste vaktsiinide kulutõhusus Eestis. *Eesti Arst* 2012; 91(10):530–537
49. **Liote, F. et al.** GOSPEL: Prospective survey of gout in France. Part I: Design and patient characteristics (n=1003). *Joint Bone Spine* 79 (2012) *in press*
50. **Lynch, W., Chan, W., Kleinman, N., Andrews, L., M., Yadao; A., M.** Economic burden of gouty arthritis attacks for employees with frequent and infrequent attacks. *Popul Health Manag* 2013 Apr; Vol. 16(2), pp 138-45. *Arthritis & Rheumatism*, Volume 62, November 2010 Abstract Supplement. *Rheumatology/Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting*. Atlanta, Georgia November 6-11, 2010.
51. **Medicum 2013.** Tasuliste teenuste hinnakiri
[<http://www.medicum.ee/index.php?id=484>]
52. **SMC 2010.** Scottish Medicines Consortium. Febuxostat 80mg and 120mg tablets, SMC No 637/10.
[<http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/febuxostat-Adenuric-FINAL-August-2010.pdf>]
53. **NICE technology appraisal guidance 164.** Febuxostat for the management of hyperuricaemia in people with gout. Dec 2008
54. **PERH 2013.** Regionaalhaigla laboratooriumi uuringute hinnakiri 01.03.2013
<http://www.regionaalhaigla.ee/?dl=2273>

55. **Pärnu Haigla.** Infomaterjal „Podagra“ 2010.
<http://www.haiglateliit.ee/images/files/Patsiendid/Podagrax.pdf>
56. **Pluta, R. M., Burke, A. E., Glass, R. M.** Gout. *JAMA Nov 24, 2010 – Vol 304, No. 20.*
57. **Rahvaloenduse andmed 2011** <http://uudised.err.ee/index.php?06254095>
58. **Ramsey, S. et al.** Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis Alongside Clinical Trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health, Vol 8, No 5, 2005*
59. **Rashid, N., et al.** Cost effectiveness analysis of managing chronic gout with febuxostat (Uloric) versus allopurinol (Zyloprim). 15th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research: abstr. PMS20, 15 May 2010
60. **Raviminfo 2013.** Apteekide infotehnoloogia andmebaas [www.raviminfo.ee]
61. **Ravimiregister 2013.** Ravimiameti andmebaas
[\[http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim_vet=inim\]](http://193.40.10.165/register/register.php?keel=est&inim_vet=inim)
62. **Redding, L., Hornberger, J., Cowens, W., Chien, R., Wang, M.** Cost-effectiveness of Febuxostat in Managing Hyperuricaemia in Gout Patients in Canada. 2011 CADTH Symposium poster presentation.
63. **Robinson, P., C., Merriman, T., R., Herbison, P., Highton, J.** Hospital admissions associated with gout and their comorbidities in New Zealand and England 1999-2009. *Rheumatology* 2013;52:118-126
64. **RT I, 12.06.2012, 4.** Haiguste loetelu, mille ravimiseks või kergendamiseks mõeldud ravim kantakse piirhinna või hinnakokkuleppe olemasolu korral ravimite loetellu soodustuse protsendiga 100 või 75.

65. **RT I, 19.11.2010, 4.** Eesti Haigekassa ravimite loetelu koostamise ja muutmise kord ning loetelu kehtestamise kriteeriumide sisu ja kriteeriumidele vastavuse hindajad
66. **Sabanthan, A., Dillon, J., Hordon, L.** Are admissions for gout preventable? An audit. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2013, 14 (Suppl 1):A12
67. **Sassi, F.** Calculating QALYs, comparing QALY and DALY calculations. *Health Policy Plan.* 2006 Sep;21(5):402-8. Epub 2006 Jul 28.
68. **Schumacher, H., R., Becker, M., A., Wortmann, R., L., et al.** Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: A 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540–1548
69. **Shoji, A., Yamanaka, H., Kamatani, N.** A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum* 2004 Jun 15;51(3):321-5.
70. **Sicras-Mainar, A., Navarro-Artieda, R., Ibanez-Nolla, J.** Resource Use and Economic Impact of Patients With Gout: A Multicenter, Population-Wide Study. *Reumatol. Clin.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2012.06.014>
71. **Singh, J., A.** Racial and gender disparities among patients with gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2013 Feb;15(2):307
72. **Singh, J., A., Strand, V.** Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis* 2008 Sep;67(9):1310-6.
73. **Sonnenberg, F., A., Beck, J., R.** Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Med Decis Making* 1993; 13; 322
74. **Statistikaamet 2013.** Enim nõutud statistika. [<http://www.stat.ee/enim-noutud>]

75. **Stevenson, M., Pandor, A.** Febuxostat for the Management of Hyperuricaemia in Patients with Gout. A NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2011; 29(2): 133-140
76. **Zhang, W. et al.** EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006;65:1312-1324
77. **TAI 2011.** Tervise Arengu Instituudi uudised. Tervishoiu kogukulude osakaal SKP-st jätkas 2011. aastal langemist. <http://www.tai.ee/et/instituut/pressile/uudised/1520-tervishoiu-kogukulude-osakaal-skp-st-jatkas-2011-aastal-langemist>
78. **Teng, G. G., Nair, R., Saag, K., G.** Pathophysiology, Clinical Presentation and Treatment of Gout. *Drugs* 2006; 66(12): 1547-1563
79. **Trieste, L., Palla, I., Fusco, F., Tani, C., Baldini, C., Mosca, M., Turchetti, G.** The economic impact of gout: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (suppl. 73): S145-S148
80. **Uh, M. et al.** Febuxostat Efficacy in Allopurinol-Resistant Tophaceous Gout. *J Clin Rheumatol* 2011;17: 204-206.
81. **Weinstein, M. C. et al.** Principles of Good Practice for Decision Analytic Modeling in Health-Care Evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices -Modeling Studies. *Value in Health, Vol 6, No 1, 2003*
82. **Whelton, A. et al.** Preservation of Renal Function During Gout Treatment With Febuxostat: A Quantitative Study. *Postgraduate Medicine, Vol 125, Issue 1, Jan 2013*
83. **White, W., B. et al.** Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Comorbidities. *Am Heart J* 2012; 164:14-20

84. **WHO 2001.** Macroeconomics and health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health: Executive Summary. Geneva: WHO; 2001.
[<http://whqlibdoc.who.int/publications/2001/924154550x.pdf>]
85. **Wikipedia** Estonian cuisine [http://en.wikipedia.org/wiki/Estonian_cuisine]
86. **Višnjić, A. et al.** QALY – Measure of Cost-Benefit Analysis of Health Interventions. *Scientific Journal of Faculty of Medicine in Niš* 2011;28(4):195-199
87. **Wu E., Q., Patel P., A., Mody R., R., Yu A., P., Cahill K., E., Tang J., et al.** Frequency, risk, and cost of gout-related episodes among the elderly: does serum uric acid level matter? *J Rheumatol* 2009 May;36(5):1032-40.
88. **Wu, E., Q. et al.** Comorbidity Burden, Healthcare Resource Utilization and Costs in Chronic Gout Patients Refractory to Conventional Urate-Lowering therapy. *Am J of Therapeutics*: 10 Feb 2011
89. **Wu, E., Q., Patel, P., A., Yu, A., P., Mody, R., R., Cahill, K., E., Tang, J., et al.** Disease-related and all-cause health care costs of elderly patients with gout. *J Manag Care Pharm* 2008 Mar;14(2):164-75.

Lisad

Lisa 1. Eesti podagrahaigete soo ja vanuseline jaotus

2012. a ravianve avanud patsiendid soo ja vanuse lõikes				Kõigi 2012. aastal allopurihooldust saanud patsientide jagunemine soo ja vanuse lõikes vastavalt raviarve avanud patsientide jaotumisele soo ja vanuse gruppidesse		Rahvastiku jaotumise alusel soo ja vanuse gruppidesse arvatatud podagra levimus neis gruppides			
Vanusegrupp	Patsientide hulk (M)	Osakaal %	Patsientide hulk (N)	Osakaal %	M patsientide hulk	N patsientide hulk	M levimus %	N - rahvaarv	N levimus %
<40	167	7,70%	13	0,60%	1076	84	0,33%	309219	0,03%
40-44	113	5,21%	13	0,60%	728	84	1,67%	44642	0,19%
45-49	178	8,21%	27	1,25%	1147	174	2,76%	44291	0,39%
50-54	236	10,89%	45	2,08%	1521	290	3,55%	48719	0,60%
55-59	220	10,15%	57	2,63%	1418	367	3,66%	47688	0,77%
60-64	196	9,04%	84	3,87%	1263	541	3,73%	45908	1,18%
65-69	168	7,75%	64	2,95%	1083	412	4,69%	34711	1,19%
70-74	160	7,38%	94	4,34%	1031	606	4,40%	42014	1,44%
75-79	85	3,92%	74	3,41%	548	477	3,60%	32454	1,47%
80-84	64	2,95%	53	2,44%	412	342	4,23%	25895	1,32%
84+	24	1,11%	33	1,52%	155	213	3,45%	18400	1,16%
KOKKU	1611	74,31%	557	25,69%	10382	3590	3,28%	600545	0,88%

Lisa 2. Podagrahaigete visiidid eriarstide juurde Eestis 2012. a

	Esmased vastuvõttud	Korduv vastuvõtt	Kokku
Reumatoloog	82	52	134
Üldkirurg	27	23	50
Ortopeed	17	1	18
Endokrinoloog	8	7	15
Uroloog	2	8	10
Kardioloog	1	4	5
Neuroloog	2	3	5
Sisearst	3	2	5
Dermatoveneroloog	1	1	2
Hematoloogia	0	2	2
Neurokirurg	1	0	1
Onkoloogia	1	0	1

Lisa 3. Töös kasutatud lühendid

sUA Kusihappe tase vereseerumis

mg Milligramm

dl Detsiliiter

PERH Põhja-Eesti Regionaalhaigla

ITK Ida-Tallinna Keskhaigla

SMC *Scottish Medicine Consortium*

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

EULAR *The European League Against Rheumatism*

NSAID Mittesteroidne põletikuvastane aine

FÖ Farmakoökonomika

Lisa 4. Podagrahaigete tervishoiuteenused 2012. a

Tervishoiuteenus	Teenuse kood	Teenuse hulk 2012. a	Hind EUR	Hind kokku EUR	Hinnainfo päritolu
Kreatiniin, urea, kusihape	66102	3638	1,2	4365,6	PERH 2013
Perearsti korduv vastuvõtt	9002	2540	20	50800	Medicum 2013
Kolesterool, Triglütseriidid	66104	1662	1,24	2060,88	PERH 2013
Perearsti esmane vastuvõtt	9001	1387	25	34675	Medicum 2013
Kolesterooli fraktsioonid: HDL, LDL	66105	1346	1,89	2543,94	PERH 2013
C-reaktiivne valk	66112	1293	1,88	2430,84	PERH 2013
Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT	66106	1152	1,3	1497,6	PERH 2013
Glükoos	66101	1094	2,48	2713,12	PERH 2013
Hemogramm viieosalise Leukogrammiga	66202	589	2,7	1590,3	PERH 2013
Pereõe vastuvõtt	9015	542	4,79	2596,18	Haigekassa 2013
Perearsti telefoni teel toimunud ja patsiendi tervisekaardis dokumen-teeritud patsiendinõustamine	9018	531	-	0	Andmed puuduvad
Aneemia-, südame-, kasvajamarkerite määr	66707	517	7,94	4104,98	PERH 2013
Antistreptolüsiin	66111	490	2,29	1122,1	PERH 2013
Glükohemoglobiin	66118	401	5,89	2361,89	PERH 2013
Hemogramm (vereautomat-uuring leukogrammiga või 3-osalise leukogrammiga)	66201	391	2,43	950,13	PERH 2013
Erütrotsüütide settekiirus	66200	375	1,54	577,5	PERH 2013
Vere üldkolesterooli tase üle 5,0 Mmol/l	9040	282	1,24	349,68	*arvestatud samaväärseks Kolesterool, Triglütseriidid analüüsiga
Sõeluuringud, hormoon-uuringud, haigustekitajate uuringud immuunmeetodil	66706	261	5,54	1445,94	PERH 2013
Uriinianalüüs testribaga	66207	245	1,58	387,1	PERH 2013
Albumiin uriinis (mikroalbumiin) ja liikvoris	66117	237	2,44	578,28	PERH 2013
Naatrium, kaalium, kaltsium	66107	206	1,3	267,8	PERH 2013
Hüübimisjada sõeluuringud: PT, APTT	66302	199	3,35	666,65	PERH 2013
Määratud triglütseriidid	9042	177	1,24	219,48	*arvestatud samaväärseks Kolesterool, Triglütseriidid

					analüüsiga
Röntgeniülesvõtte alajäsemetest (kaks ülesvõtet)	7919	152	11,62	1766,24	Haigekassa 2013
Eriarsti esmane vastuvõtt	3002	145	15,32	2221,4	Haigekassa 2013
Elektrokardiograafia	6320	133	5,23	695,59	Haigekassa 2013
Eriarsti korduv vastuvõtt	3004	103	9,98	1027,94	Haigekassa 2013
Elektrokardiograafia koos Kompuuteranalüüsiga	6323	90	11	990	ITK 2013
Raud, magneesium, fosfaat	66109	71	1,44	102,24	PERH 2013
Kiiranalüüs testribaga	66710	69	4,15	286,35	PERH 2013
Uriini sademe mikroskoopiline uuring	66208	61	2,72	165,92	PERH 2013
Röntgeniülesvõtte rindkere piirkonnast (üks ülesvõtte)	7903	56	9,23	516,88	Haigekassa 2013
Bilirubiin, konjugeeritud bilirubiin seerumis	66103	55	1,24	68,2	PERH 2013
Kõhu- ja vaagnapiirkonna Ultraheliuuring	7953	46	17,59	809,14	Haigekassa 2013
Röntgeniülesvõtte ülajäsemetest (kaks ülesvõtet)	7916	40	11,43	457,2	Haigekassa 2013
Röntgeniülesvõtte alajäsemetest (üks ülesvõtte)	7918	32	10,1	323,2	Haigekassa 2013
Röntgeniülesvõtte lülisamba piirkonnast (kaks ülesvõtet)	7907	30	13,38	401,4	Haigekassa 2013
Röntgeniülesvõtte alajäsemetest (iga järgmine ülesvõtte)	7920	30	8,27	248,1	Haigekassa 2013
Perearsti profülaktiline vastuvõtt	9003	29	20	580	*arvestatud samaväärseks perearsti korduva vastuvõtuga
Pereõde koduviit	9017	28	9,22	258,16	Haigekassa 2013
Ühe piirkonna liigese/ liigeste ultraheliuuring	7946	27	10,17	274,59	Haigekassa 2013
Perearsti koduviit	9004	25	30	750	Medicum 2013
Bioloogilise materjali külv	66510	24	8,17	196,08	PERH 2013
Albumiin, valk	66100	21	3,68	77,28	PERH 2013
Röntgeniülesvõtte ülajäsemetest ja/või liigestest (üks ülesvõtte)	7915	21	9,01	189,21	Haigekassa 2013
Vereäige mikroskoopiline uuring	66204	20	7,23	144,6	PERH 2013
Kõhupiirkonna ultraheliuuring	7956	19	11,83	224,77	Haigekassa 2013
Mikroalbuminuuriatest positiivne	9041	18	2,44	43,92	*arvestatud samaväärseks Albumiin uriinis (mikroalbumiin) ja

					liikvoris analüüsiga
Ravivõimlemisseanss ühele haigele (kestus 30 min)	7016	16	4,81	76,96	Haigekassa 2013
Diagnostilisel või ravi eesmärgil organi punktsioon	7005	15	3,07	46,05	Haigekassa 2013
Glükohemoglobiin $\geq 7\%$	9050	15	5,89	88,35	PERH 2013
Röntgeniülesvõtte vaagna-piirkonnast (üks ülesvõtte)	7912	14	9,01	126,14	Haigekassa 2013
Perearsti elektronposti teel toimunud ja patsiendi tervisekaardis dokumenteeritud patsiendinõustamine	9019	13	-	0	Andmed puuduvad
Röntgeniülesvõtte ülajäsemetest (iga järgmine ülesvõtte)	7917	12	7,25	87	Haigekassa 2013
Üldkolesterooli analüüs, mis on mujal tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis dokumenteeritud	9104	11	1,24	13,64	*arvestatud samaväärseks Kolesterool, Triglütseriidid analüüsiga
Holteri monitooring	6326	10	29,5	295	Haigekassa 2013
Kolesterooli fraktsioonide analüüs, mis on mujal tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis dokumenteeritud	9105	10	1,89	18,9	*arvestatud samaväärseks Kolesterooli fraktsioonid: HDL, LDL analüüsiga
Spetsiifilised valgud 1: IgA, IgM, IgG, transferiin	66123	10	3,37	33,7	PERH 2013
Ravimitundlikkuse määramine diskdifusiooni meetodil kuni kuue preparaadi suhtes	66530	9	5,49	49,41	PERH 2013
SCORE risk on üle 5%	9060	9	-	0	Andmed puuduvad
Ühe piirkonna arterite ultraheliuuring	7941	9	10,89	98,01	Haigekassa 2013
Elektrokardiograafia koormustest (veloergomeeter)	6324	8	37	296	ITK 2013
Glükoosi analüüs, mis on mujal tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis dokumenteeritud	9101	8	2,48	19,84	PERH 2013
Röntgeniülesvõtte pea-piirkonnast (üks ülesvõtte)	7900	8	7,97	63,76	Haigekassa 2013
Lipaas, pankrease amülaas	66110	7	3,21	22,47	PERH 2013
Röntgeniülesvõtte lülisamba piirkonnast (iga järgmine ülesvõtte)	7908	7	7,63	53,41	Haigekassa 2013
Elektrokardiograafia, mis on mujal tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis	9320	6	5,23	31,38	Haigekassa 2013

dokumenteeritud					
Harvaesinevad ja kinnitavad uuringud	66709	6	29,7	178,2	PERH 2013
Mikroorganismi samas-tamine üksikute bio-keemiliste või immuno-loogiliste reaktsioonide abil	66521	6	8,59	51,54	PERH 2013
Peennõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni kontrolli all	7890	6	20,44	122,64	Haigekassa 2013
Ühe piirkonna veenide ultraheliuuring	7942	6	10,89	65,34	Haigekassa 2013
Histoloogilise koematerjali võtmine endoskoopial (kuni 5 tükki)	7552	5	11,74	58,7	Haigekassa 2013
Kilpnäärme ultraheliuuring	7950	5	9,45	47,25	Haigekassa 2013
Kreatiniini analüüs, mis on tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis dokumenteeritud	9102	5	1,2	6	*arvestatud samaväärseks Kreatiniin, uurea, kusihape analüüsiga
Mikroorganismi markeri määramine aglutinatsiooni-, hemaglutinatsiooni-, lateksaglutinatsiooni-reaktsioonil	66540	5	5,85	29,25	PERH 2013
Pehme kudede ultraheliuuring (üks piirkond)	7948	5	10,3	51,5	Haigekassa 2013
Ösofagogastroduodeno-Skoopia	7551	5	38,85	194,25	Haigekassa 2013
Algmaterjali mikros-koopiline uuring NATI	66500	4	3,84	15,36	PERH 2013
Glükohemoglobiini analüüs, mis on mujal tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis dokumenteeritud	9118	4	5,89	23,56	*arvestatud samaväärseks Glükohemoglobiini analüüsiga
Mammograafia, üks rinnanääre kahes sihis	6074	4	13,17	52,68	Haigekassa 2013
Mikroalbuminuuria analüüs, mis on mujal tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis dokumenteeritud	9117	3	2,44	7,32	*arvestatud samaväärseks Albumiin uriinis (mikroalbumiin) ja liikvoris analüüsiga
Tsütokiinide, allergeeni-paneelide, spetsiifiliste markerite määramine ja haigustekitajate	66708	3	12,12	36,36	PERH 2013

uuringud immuunmeetodil					
Väljaheite sõeluuringud (peitveri, rasvhapped)	66209	3	6,98	20,94	PERH 2013
Immunoblot-uuring	66714	2	20,11	40,22	PERH 2013
Immunofluorestsentsuuring Valmisslaididel	66712	2	15,3	30,6	PERH 2013
Kolonoskoopia	7558	2	58,15	116,3	Haigekassa 2013
Kompuutertomograafia natiivis (iga järgmine piirkond)	7976	2	12,37	24,74	Haigekassa 2013
Kompuutertomograafia natiivis	7975	2	47,75	95,5	Haigekassa 2013
Muud kirurgilised protseduurid	7122	2	18,37	36,74	Haigekassa 2013
Ravimite kontsentratsiooni määramine 1: digoksiin, fenobarbitaal, fenütoin, gentamütsiin, karbamasepiin, teofülliin, valproaat, vankomütsiin	66143	2	14,2	28,4	PERH 2013
Rektaalne ultraheliuuring	7960	2	13,04	26,08	Haigekassa 2013
Rektoskoopia	7562	2	13,85	27,7	Haigekassa 2013
Seerumi valkude elektroforees	66120	2	8,07	16,14	PERH 2013
Transferriini lahustuvad retseptorid	66127	2	7,68	15,36	PERH 2013
TSH analüüs, mis on mujal tervishoiuasutuses tehtud ja perearsti tervisekaardis dokumenteeritud	9706	2	5,54	11,08	PERH 2013 (Kilpnääret stimuleeriv hormoon seerumis)
Täismahus ehk kardioograafia	6340	2	82	164	ITK 2013
Vaagnapiirkonna ultraheliuuring	7958	2	11,83	23,66	Haigekassa 2013
Algmaterjali mikros-koopiline uuring EELN	66502	1	8,19	8,19	PERH 2013
Algmaterjali mikros-koopiline uuring FIKS	66501	1	5,71	5,71	PERH 2013
HIV1,2 antigeeni ja/või antikehade määramine	66719	1	5,54	5,54	PERH 2013
Immunofiksatsioon: liikvori oligoklonaalsed immunoglobuliinid, uriini või seerumi monoklonaalsed immunoglobuliinid	66119	1	58,17	58,17	PERH 2013
Irrigoskoopia ehk kolograafia kaksikkontrasteerimisega	7936	1	106,94	106,94	Haigekassa 2013
Luutiheduse uuring aksiaalse DXA densito-meeriga	6112	1	39	39	ITK 2013
Mikroorganismi samastamine biokeemilise või immunoloogilise spetsiaalse/automatiseeritud	66522	1	11,18	11,18	PERH 2013

süsteemi abil					
Mädakolde avamine ja dreenerimine	7116	1	18,57	18,57	Haigekassa 2013
Patoloogi hinnatud üldtsütoloogiline uuring (kuni 3 klaasi)	66810	1	8,97	8,97	Haigekassa 2013
Perearsti kindlustamata isikute plaaniline vastuvõtt	9016	1	20	20	*arvestatud samaväärseks Perearsti korduva vastuvõtuga
Residuaaluriini määramine ultraheliga	7963	1	6,08	6,08	Haigekassa 2013
Retikulotsüütide uuring	66203	1	4,41	4,41	PERH 2013
Röntgeniülesvõtte rindkere piirkonnast (kaks ülesvõtet)	7904	1	13,86	13,86	Haigekassa 2013
Röntgeniülesvõtte rindkere piirkonnast (kolm või enam ülesvõtet)	7905	1	16,68	16,68	Haigekassa 2013
Röntgeniülesvõtte vaagnapiirkonnast (kaks ülesvõtet)	7913	1	12,99	12,99	Haigekassa 2013
Skriinija hinnatud üldtsütoloogiline uuring (kuni 3 klaasi)	66808	1	3,72	3,72	Haigekassa 2013
Spirograafia	6301	1	13	13	SA TÜK 2013
Uroflow	7170	1	9,71	9,71	Haigekassa 2013
Vaginaalne ultraheliuuring	7954	1	15,21	15,21	Haigekassa 2013
Ühe mähisega uuring (8 ja enam tööd) nõrga väljaga MRT-l	79303	1	92,46	92,46	Haigekassa 2013
Ühe piirkonna arterite ja veenide ultraheliuuring	7943	1	16,18	16,18	Haigekassa 2013
Tervishoiuteenused kõigil podagrahaigetel kokku aastal 2012 (Haigekassa päring aprill 2013)				134647,4 EUR	

Lisa 5. Markovi mudeli sisendandmed

1. Kliinilised sisendandmed

1.1. Patsientide osakaal, kes saavutab esimese 3 kuuga ravi eesmärgi (sUA < 6 mg/dl)

Platseebo	7,9%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
Ravi puudumine	7,9%	Eeldatavalt võrdne platseeboga
Allopurinool 100-200 mg	28,2%	Eeldatav % 300mg annuse tulemusest (75%)
Allopurinool 300 mg	37,6%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
Allopurinool 400-600 mg	80%	Eeldatav % 300mg annuse tulemusest (270%)*
Febuksostaat 80 mg	73,3%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
Febuksostaat 120 mg	79,3%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed

* maksimaalne vastuse määr 80%

1.2. Nende patsientide jagunemine sUA tasemete järgi, kes ei saavutanud sUA ≤ 6 mg/dl esimese 3 kuu jooksul

Platseebo	6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	0%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	63,4%	
	sUA >10mg/dl	36,6%	
Ravi puudumine	6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	0%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	63,4%	
	sUA >10mg/dl	36,6%	
Allopurinool 100-200 mg	6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	79%	Eeldavalt võrdne allopurinool 300 mg annusega
	8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	17,5%	
	sUA >10mg/dl	3,5%	
Allopurinool 300 mg	6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	79%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	17,5%	
	sUA >10mg/dl	3,5%	
Allopurinool 600-900 mg	6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	79%	Eeldavalt võrdne allopurinool 300 mg annusega
	8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	17,5%	

	sUA >10mg/dl	3,5%	
Febuksostaat 80 mg	6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	74,1%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	21,3%	
	sUA >10mg/dl	4,6%	
Febuksostaat 120 mg	6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	67,2%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	29,5%	
	sUA >10mg/dl	3,3%	

1.3. Lühiajaline ravist loobumine 1. aastal (ravisostumus)

Esimese 3 kuu jooksul	Allopurinool 100-200 mg	11,9%	Eeldatavalt võrdne annusega 300 mg
	Allopurinool 300 mg	11,9%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	Allopurinool 600-900 mg	11,9%	Eeldatavalt võrdne annusega 300 mg
	Febuksostaat 80 mg	17,4%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	Febuksostaat 120 mg	17,9%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
4. – 6. kuu jooksul	Allopurinool 100-200 mg	8,8%	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
	Allopurinool 300 mg	8,8%	
	Allopurinool 600-900 mg	8,8%	
	Febuksostaat 80 mg	13,9%	
	Febuksostaat 120 mg	11,9%	
7.-12. kuu jooksul	Allopurinool 100-200 mg	10,2%	FACT uuringu andmed (kestus 52 nädalat, APEX vaid 28 nädalat)
	Allopurinool 300 mg	10,2%	
	Allopurinool 600-900 mg	10,2%	
	Febuksostaat 80 mg	14,5%	
	Febuksostaat 120 mg	11,8%	

1.4. Pikaajaline ravist loobumine – pärast 1. aastat (ravisostumus)

Allopurinool 100 - 200 mg	28,9%	Eeldatavalt võrdne 300 mg annusega
Allopurinool 300 mg	28,9%	3 aasta andmed pikaajalisest EXCEL uuringust
Allopurinool 600 - 900 mg	28,9%	Eeldatavalt võrdne 300 mg annusega
Febuksostaat 80 mg	12,2%	3 aasta andmed pikaajalisest EXCEL uuringust
Febuksostaat 120 mg	18,2%	3 aasta andmed pikaajalisest EXCEL uuringust

1.5. Ägenemised esimese 3 kuu jooksul

Platseebo	0,4552	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
Ravi puudumine	0,4552	Eeldatavalt võrdne platseeboga
Allopurinool 100 - 200 mg	0,9170	Eeldatavalt võrdne 300 mg annusega
Allopurinool 300 mg	0,9170	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
Allopurinool 600 - 900 mg	0,9170	Eeldatavalt võrdne 300 mg annusega
Febuksostaat 80 mg	1,1210	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed
Febuksostaat 120 mg	1,5460	FACT ja APEX uuringute ühendatud andmed

Suhteline risk, mida eeldatakse pikaajalise profülaktika (8 nädalat) kasutamisel, on 56%, teisisõnu profülaktika võiks vähendada ägenemisi 44% võrra (Borstad 2004).

1.6. Ägenemiste hulk kuus vastavalt sUA tasemele

Ägenemiste tõenäosus kuus		
sUA ≤ 6mg/dl	0,6456	IMS 2007
6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	0,7304	IMS 2007
8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	0,8011	IMS 2007
sUA >10mg/dl	0,8569	IMS 2007
Ägenemiste arv inimese kohta kuus (arvestatud neid, kellel ägenemised esinevad)		
sUA ≤ 6mg/dl	0,1354	IMS 2007
6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	0,1354	IMS 2007
8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	0,1354	IMS 2007
sUA >10mg/dl	0,1354	IMS 2007

2. Suremuse sisendandmed – suremuse määr Eestis 1000 elaniku kohta

(Statistikaamet 2011)

Vanusegrupp	Mehed	Naised
40-44	4,44	1,53
44-49	6,71	2,28
50-54	9,85	3,22
55-59	16,01	4,65
60-64	23,41	7,41
65-69	35,18	11,84
70-74	45,68	19,28
75-79	65,97	34,61

80-84	106,78	63,32
85-89*	174,99	147,67
90+*	174,99	147,67

*Kuna mudelis on 2 viimast vanusegruppi „85-89“, kuid Statistikaametis olid mõlemad ühise nimetaja all „85 ja vanemad“, siis on mõlemas viimases vanusegrupis võrdne suremus

3. Kulude sisendandmed

3.1. Tervise seisundite sisemised kasulikkused vastavalt sUA tasemele (IMS 2007)

sUA tase	Kasulikkus
sUA ≤ 6 mg/dl	0,75
6 mg/dl < sUA ≤ 8mg/dl	0,71
8 mg/dl < sUA ≤ 10mg/dl	0,68
sUA >10mg/dl	0,64

3.2. **Kasulikkuse vähenemine ägenemise korral** (IMS 2007) - ägenemine kestab keskmiselt 7 päeva ning tervise seisundi kasulikkus on sel ajal 0,5.

3.3. **sUA säilitamise hind kuus:** hospitaliseerimise kulu + tervishoiuteenuste kulu
46,16 EUR

3.4. Päevaravi hind (EUR) (Raviminfo, Menarini hinnang)

Platseebo	0
Ravi puudub	0
Allopurinool 100-200 mg päevas	0,068
Allopurinool 300 mg päevas	0,142
Allopurinool 600-900 mg päevas	0,354
Febuksostaat 80 mg päevas	1,291
Febuksostaat 120 mg päevas	1,291

3.5. **Lisanduvad analüüsikulud febüksostaatravi korral** – maksafunktsioonitest (S-ALAT (1,30 EUR) + S-ASAT (1,30 EUR) + teofülliin seerumis (14,20 EUR), kokku 16,80 EUR (PERH 2013))

- 3.6. Ägenemisega seotud kulud – Etorikoksiibi 120 mg 8 nädalase ravi hind 68,28 EUR (Raviminfo 2013).

Lisa 6. Tundlikkusanalüüsi tulemused

Tundlikkuse analüüsi tulemused patsientide üldkohordis

	ICER väärtus (algne 5124) EUR QALY kohta	Muutus algsest ICER väärtusest
Stsenaarium 1: patsientide vanus -20%	5139	+0,3%
Stsenaarium 2: allopurinooli efektiivsus +20%	4878	-4,8%
Stsenaarium 3: febüksostaadi hinna langus -20%	4145	-19,1%
Stsenaarium 4: ägenemise kulud +20%	5131	+0,1%
Stsenaarium 5: terviseseisundite kasulikkused -20%	6167	+20,4%
Stsenaarium 6: ägenemised +20%	4992	-2,6%

Tundlikkuse analüüsi tulemused neerufunktsiooni langusega patsientidel

	ICER väärtus (algne 5366) EUR QALY kohta	Muutus algsest ICER väärtusest
Stsenaarium 1: patsientide vanus -20%	5373	+0,1%
Stsenaarium 2: allopurinooli efektiivsus +20%	5165	-3,7%
Stsenaarium 3: febüksostaadi hinna langus -20%	4313	-19,6%
Stsenaarium 4: ägenemise kulud +20%	5371	0%
Stsenaarium 5: terviseseisundite kasulikkused -20%	6456	+20,3%
Stsenaarium 6: ägenemised +20%	5239	-2,3%

Tundlikkuse analüüsi tulemused patsientidel, kes ei saa allopurinooli võtta

	ICER väärtus (algne 6737) EUR QALY kohta	Muutus algsest ICER väärtusest
Stsenaarium 1: patsientide vanus -20%	6665	-1,1%
Stsenaarium 2: febüksostaadi hinna langus -20%	5401	-19,8%
Stsenaarium 3: ägenemise kulud +20%	6748	+0,2%
Stsenaarium 4: terviseseisundite kasulikkused -20%	8105	+20,3%
Stsenaarium 5: ägenemised +20%	6604	-2%

Lisa 7. Farmakoökonoomiliste analüüside tulemustabelid

Ravimeetodite järjestuste võrdlus ravi puudumisega patsientide üldkohordis (n=12575).

Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontroll- grupp - ravita	Allo 300mg→ Feb 80mg→ Feb 120mg→ ravita	Feb 80mg→ Feb 120mg→ Allo 300mg→ ravita	Allo 300mg→ ravita	Feb 80 mg→ Feb 120mg→ ravita
Kogu kulu (EUR)	92 859 056	112 823 069	114 840 473	94 224 185	11 4002 101
Kulu ravimitele (EUR)	0	19 811 717	21 493 200	771 821	20 926 081
Muud kulud (EUR)	79 834 425	79 834 425	79 834 425	79 834 425	79 834 425
Ägenemise kulud (EUR)	13 024 631	13 176 927	13 512 849	13 617 940	13 241 596
QALY	94 951	98 848	98 811	95 904	98 090
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	6 697 753	28 376 665	28 432 089	11 594 481	24 288 754
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	5724	32 337	38 100	22 717	26 340
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	301 715	274 341	274 732	274 732	282 012
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp					
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	19 964 013	21 981 418	1 365 130	21 143 046
Lisanduvad QALY	n/a	3 896	3 860	953	3 138
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	5 124	5 695	1 433	6 737

Ravimeetodite järjestusi võrreldi allopurinool 300mg annusega patsientide üldkohordis (n=12575). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontroll- grupp Allopurinool 300 mg → Ravita	Allo 300mg→ Feb 80mg→ Feb 120mg→ Ravita	Feb 80mg→ Feb 120mg→ Allo 300mg→ ravita	Allo 300mg→ Ravita	Feb 80 mg → Feb 120mg → Ravita
Kogu kulu (EUR)	94 224 185	112 823 069	114 840 473	94 224 185	114 002 101
Kulu ravimitele (EUR)	771 821	19 811 717	21 493 200	771 821	20 926 081
Muud kulud (EUR)	79 834 425	79 834 425	79 834 425	79 834 425	79 834 425
Ägenemise kulud (EUR)	13 617 940	13 176 927	13 512 849	13 617 940	13 241 596
QALY	95 904	98 848	98 811	95 904	98 090
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	11 594 481	28 376 665	28 432 089	11 594 481	24 288 754
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	22717	32337	38100	22717	26340
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	293162	274341	274732	274732	282012
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp					
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	18598884	20616288	0	19777916
Lisanduvad QALY	n/a	2943	2907	0	2185
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6319	7093	-	9050

Ravimeetodite järjestusi võrreldi allopurinool 300 mg annusega patsientide üldkohordis (n=12575). Lisanduvad tulemused vs kontrollgrupp. Ajahorisont: 5 aastat

	Kontroll- grupp - ravita	Allo 300mg→ Feb 80mg→ Feb 120mg→ ravita	Feb 80mg→ Feb 120mg→ Allo 300mg→ ravita	Allo 300mg→ ravita	Feb 80 mg→ Feb 120mg→ ravita
Kogu kulu (EUR)	36358803	46960717	49774382	36358803	49194428
Kulu ravimitele (EUR)	668241	11452046	14042571	668241	13689698
Muud kulud (EUR)	30097039	30097039	30097039	30097039	30097039
Ägenemise kulud (EUR)	5593523	5411633	5634772	5593523	5407691
QALY	36585	38209	38194	36585	37765
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	5642333	13222005	13363967	5642333	11286804
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	21886	28012	30483	21886	22994
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	66882	57696	58687	58687	62733
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp					
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	10601915	13415579	0	12835625
Lisanduvad QALY	n/a	1625	1609	0	1181
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6526	8336	-	10872

Erinevad ravimeetodite järjestused võrrelduna ravi puudumisega neeruhaigete kohordis (n=6715). Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontroll- grupp Ravita	Allo 100-200mg→ Feb 80mg → Feb 120mg → Ravita	Feb 80mg → Feb 120mg→ Allo 100-200mg → ravita	Allo 100- 200mg → ravita	Feb 80 mg → Feb 120mg→ ravita
Kogu kulu (EUR)	49586367	61635744	62711540	50111465	62428029
Kulu ravimitele (EUR)	0	11997795	12916267	172990	12795976
Muud kulud (EUR)	42631265	42631265	42631265	42631265	42631265
Ägenemise kulud (EUR)	6955101	7006683	7164007	7307209	7000788
QALY	50704	52949	52937	51105	52648
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	3576574	16177126	16227612	5643738	14534121
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	3057	17190	20042	12162	13894
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	161115	145871	146128	146128	149483
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp					
Lisanduv kulu	n/a	12049378	13125173	525099	12841663
Lisanduvad QALY	n/a	2245	2234	401	1944
Kulu QALY kohta	n/a	5366	5876	1308	6605

Ravimeetodite järjestusi võrreldi olemasoleva raviga (allopurinool 100-200 mg) neeruhaigete patsientide kohordis (n=6715). Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontroll- grupp Allo 100-200 mg → Ravita	Allo 100-200mg→ Feb 80 mg → Feb 120 mg → ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → Allo 100- 200 mg → Ravita	Allo 100-200 mg → ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → ravita
Kogu kulu (EUR)	50111465	61635744	62711540	50111465	62428029
Kulu ravimitele (EUR)	172990	11997795	12916267	172990	12795976
Muud kulud (EUR)	42631265	42631265	42631265	42631265	42631265
Ägenemise kulud (EUR)	7307209	7006683	7164007	7307209	7000788
QALY	51105	52949	52937	51105	52648
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	5643738	16177126	16227612	5643738	14534121
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	12162	17190	20042	12162	13894
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	157058	145871	146128	146128	149483
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp					
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	11524279	12600075	0	12316564
Lisanduvad QALY	n/a	1844	1832	0	1543
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6250	6877	-	7983

Ravimeetodite järjestusi võrreldi olemasoleva raviga (allopurinool 100-200 mg) neeruhaigete patsientide kohordis (n=6715). Ajahorisont: 5 aastat

	Kontroll- grupp Allo 100-200 mg → Ravita	Allo 100-200mg→ Feb 80 mg → Feb 120 mg → ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → Allo 100- 200 mg → Ravita	Allo 100-200 mg → Ravita	Feb 80 mg → Feb 120 mg → ravita
Kogu kulu (EUR)	19242404	25793021	27278253	19242404	27081369
Kulu ravimitele (EUR)	150682	6837349	8239619	150682	8169396
Muud kulud (EUR)	16071699	16071699	16071699	16071699	16071699
Ägenemise kulud (EUR)	3020023	2883973	2966935	3020023	2840275
QALY	19444	20466	20471	19444	20313
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	2565314	7355857	7493011	2565314	6735563
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	11804	14811	15474	11804	11798
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	36094	30819	31492	31492	33233
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp					
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	6550617	8035849	0	7838965
Lisanduvad QALY	n/a	1021	1026	0	868
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6413	7830	-	9028

Febuksostaadi võrdlus ravi puudumisega allopurinooli mittetaluvate patsientide kohordis (n=1397). Ajahorisont: patsiendi eluaeg

	Kontrollgrupp Ravita	Febuksostaat 80 mg → Febuksostaat 120mg → ravita
Kogu kulu (EUR)	10316062	12664886
Kulu ravimitele (EUR)	0	2324750
Muud kulud (EUR)	8869081	8869081
Ägenemise kulud (EUR)	1446951	1471054
QALY	10548	10897
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	744016	2698321
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	636	2926
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	33519	31330
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp		
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	2348854
Lisanduvad QALY	n/a	349
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	6737

Tabel x. Febuksostaadi võrdlus ravi puudumisega allopurinooli mittetaluvate patsientide kohordis (n=1397). Ajahorisont: 5 aastat

	Kontrollgrupp Ravita	Febuksostaat 80 mg → Febuksostaat 120mg → ravita
Kogu kulu (EUR)	3 896 729	5 465 178
Kulu ravimitele (EUR)	0	1 520 836
Muud kulud (EUR)	3 343 584	3 343 584
Ägenemise kulud (EUR)	553 146	600 759
QALY	3 976	4 195
Päevad sUA ≤ 6 mg/dL	190 433	1 253 890
Ravi tõttu tekkinud ägenemiste arv	636	2 554
sUA tõttu tekkinud ägenemiste arv	8 239	6 969
Lisanduvad tulemused vs. Kontrollgrupp		
Lisanduv kulu (EUR)	n/a	1 568 449

Lisanduvad QALY	n/a	220
Kulu QALY kohta (EUR)	n/a	7 131

SUMMARY

COST-EFFECTIVENESS OF FEBUXOSTAT IN ESTONIA

Carmen Liliu

Gout is a disease with prevalence ~1,4% in Europe. The prevalence is increasing in whole world because of lifestyle changes. Disease is more prevalent in men and older women. Gout is responsible for significant decrease in quality of life, it has a substantial impact on work absence and may also negatively impact productivity. A study made in US says that patients with gout have annual work absence 4,6 workdays because of gout and their productivity is 2,38% smaller in comparison with workers without gout. Without proper treatment long-term complications such as renal failure may develop, which also can cause premature retiring from work.

The risk factors for gout are consumption of red meat, seafood and alcohol, that's why gout has been considered as a disease of rich people for a long time. Gout appears when serum uric acid level (sUA) increases over its saturation point because of different reasons, mainly because of unhealthy life style habits. sUA then deposits and forms crystals of uric acid into the joint. These cause severe pain and inflammation and an acute gout attack develops. The frequency of attacks correlates with sUA level. Among patients who have had their first attack, but urate-lowering medication won't be initiated 62% will experience next attack during 1 year and 78% or 90% respectively in 2 or 5 years after the first attack. Also the deposits of crystals (tophi) start to enlarge if treatment won't be initiated. This will cause joint inflammation and destroys bone and cartilage which will lead to chronic joint inflammation and decrease in joint function.

Serum uric acid level can be modified via life style changes (avoid purine-rich foods and decrease bodyweight) but in patients has already had at least gout attacks urate lowering therapy should be initiated. In Estonia there is currently only one medication available for this – allopurinol that has been on the market since 1964. 50% of allopurinol patients have low drug adherence. Mostly it is used in 300 mg dose

(maximum dose 900 mg), but almost half of patients won't achieve sUA target with this dose. 10-15% of patients are intolerant to allopurinol, 5% stop treatment because of side effects. As there is no alternative medication available these patients will stay without treatment. But the decrease in sUA level is associated with decrease in long-term costs – patients whos sUA was between 6-9 mg/dl had 58% higher gout associated costs in comparison to patients whos sUA was ≤ 6 mg/dl. Hospitalisation costs make the greatest proportion of gout-related costs. It has been evaluated though that up to 1/3 of hospitalizations due to gout could be avoided with correct urate-lowering therapy.

In 2008 Japanese company Teijin Pharma first introduced new urate-lowering therapy febuxostat that has shown better results in decreasing sUA level in comparison to allopurinol. It is also present in guidelines of gout of many big countries such as US, Great Britain etc. However febuxostat is about 10 times more expensive than allopurinol. So pharmacoeconomic evaluation for evaluating whether the new treatment is reasonably more expensive than the existing one and does it improve patients quality of life was needed. Also if it is economically reasonable to add febuxostat to Estonian reimbursement list. The evaluation should show whether febuxostat should be available for all gout patients or just for those who won't achieve sUA target with allopurinol.

A Markov model designed in cooperation of RTI Health Solutions and pharmaceutical company Menarini that has been used for cost-effectiveness analysis also in Scotland and Spain, was used in economic evaluation. The international inputs of economic model have been taken from febuxostat clinical studies and IMS population study. Estonian data about gender and age of gout patients, their habits of use of medications and medical services have been derived from a request sent to Estonian Health Insurance Fund. Also the estimations of Estonian rheumatologists have been taken into account. In Estonia no previous studies about gout have been made.

The objective of this work was to evaluate cost-effectiveness of febuxostat in gout treatment and to give recommendations for potential use of febuxostat in Estonia.

Targets for accomplishing this objective were:

- To describe the nature and prevalence of gout in Estonia
- To give overview of treatment options for gout

- To give overview of economical aspects of gout
- To describe the nature of pharmacoeconomics, its usefulness and methods
- To give overview of febuxostat cost-effectiveness analysis conducted in other countries
- To evaluate cost-effectiveness of febuxostat in comparison with no treatment and allopurinol in general cohort of gout patients
- To evaluate cost-effectiveness of febuxostat in comparison with no treatment and allopurinol in gout patients with mild to moderate renal failure
- To evaluate cost-effectiveness of febuxostat in comparison with no treatment in gout patients who can't take allopurinol

According to the request made to Estonian Health Insurance Fond 13972 patients bought their gout treatment in 2012. Only 1/6 of these patients visited doctor in 2012. By extrapolating data of these patients assumptions were made about the prevalence of gout in Estonia. The mean age of gout patients in Estonia is assumed to be 60,07 years, 74,3% of gout patients are men. Greatest prevalence of gout is among men aged between 65-69 years, greatest proportion of gout patients are formed by men aged between 50-54. Prevalence of gout among men is 3,28%, among women 0,88%. Overall assumed prevalence is 1,08% which is comparable to prevalence studies made in Europe.

Medical services most used among gout patients are: measuring serum uric acid level, visit to general practitioner, measurement of cholesterol level and inflammation markers. The only urate lowering medication available in Estonia is allopurinol that is underutilized. For acute gout attacks etoricoxib 120 mg is being used most frequently.

Patients who can't take allopurinol for different reasons or don't achieve serum uric acid target with allopurinol, don't have any alternative treatment. Febuxostat is more effective in lowering uric acid levels and could be a suitable alternative for Estonian patients. In thesis an overview of cost-effectiveness analysis made in other countries were given according to which febuxostat is a cost-effective second line treatment for gout.

Treatment of gout is very important not only for medical but also for economical reasons. Costs associated with gout correlate with serum uric acid level and the severity of the disease. Patients with gout lose more work days annually than workers without gout, also their productivity is lower. Costs associated with hospitalization make the greatest part of costs associated with gout. At the same time about 1/3 of hospitalizations can be avoided with adequate gout treatment.

For conducting a pharmacoeconomic evaluation an overview of pharmacoeconomics, its methods and endpoints used in this kind of evaluations were given. The most suitable method of evaluation for chronic diseases is economical modelling which enables to project information got from clinical studies to time horizon equal to patients' duration of life.

In this thesis Markov modelling was used. Estonian data was combined with data from international clinical and population studies to get inputs to Markov model. Pharmacoeconomic evaluation was conducted in 3 patient cohorts: general cohort of gout patients (n=12575), gout patients with mild to moderate decrease in renal function (n=6715) and patients who can't use allopurinol and currently don't get any treatment (n=1397). Basic analysis was conducted using time horizon of *patient duration of life* (maximum 50 years) for emphasising the chronic nature of gout. To get an overview how big short-term expenditures would be also a secondary evaluation using time horizon of 5 years was conducted. This is a classical cost-effectiveness study, where costs per additional QALY were evaluated.

As febuxostat is more effective in reducing serum uric acid levels but at the same time it is ~10 times more expensive than allopurinol it cannot be recommended as first line treatment for gout according to cost-effectiveness analysis. The most cost effective treatment sequence was sequence where treatment was initiated with allopurinol, but in case of its inappropriateness febuxostat could be used as second line option.

In general cohort of gout patients the cost of additional QALY in comparison with no treatment is 5124 EUR and in comparison to allopurinol 300 mg 6319 EUR in this kind of treatment sequence. Additional QALY with this sequence costs 5366 EUR in comparison with no treatment and 6250 EUR in comparison with allopurinol 100-200

mg in cohort of patients with decreased renal function. According to WHO criteria this is a very cost-effective treatment sequence. In cohort of patients intolerant to allopurinol febuxostat was compared with no treatment and additional 397 QALYs were gained with cost of 6737 EUR per QALY. According to sensitivity analyses used Markov model is sensitive to changes in utility values of health statuses and cost of febuxostat.

As a result of this analyses febuxostat can be recommended to patients who can't take allopurinol because of intolerance, contraindications, side effects and to patients who won't reach treatment target with allopurinol. Adding febuxostat to treatment sequences increased the number of QALY-s in all 3 patient cohorts.

To avoid inappropriate use of febuxostat as first line agent strict criterias should be established for prescribing febuxostat according to results of cost-effectiveness analysis. According to this thesis and positions of international gout specialists febuxostat can be recommended to patients who:

- Haven't reached treatment target $sUA \leq 6$ mg/dl with maximum tolerable dose of allopurinol during 6 months of treatment.
- To whom using of allopurinol is contraindicated
- To whom allopurinol side effects force the patient to stop treatment or prevent increasing doses up to effective dose

As gout is in list of diseases that Estonian Health Insurance Fond covers with 75/90% reimbursement. Febuxostat should be included to this list as these patients who can't get help from allopurinol remain without treatment today. Using febuxostat added quality adjusted life years in all studied gout patient cohorts.

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Carmen Liliu (sünnikuupäev: 14.05.1985)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose „Febuksostaadi farmakoökonomiline hindamine Eestis“, mille juhendaja on Janek Saluse
 - 1.1. reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
 - 1.2. üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus 23.05.2013